

Melanie Schröder · Jonas Lohmüller ·
Carsten Telschow · Katja Niepraschk-von Dollen ·
Anette Zawinell · Jana Bauckmann



Der GKV-Arzneimittelmarkt Bericht 2020

Impressum

Die vorliegende Publikation ist ein Beitrag des
Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO).

Der GKV-Arzneimittelmarkt
Bericht 2020
Angepasste Version vom 03.09.2020

Berlin, im Juli 2020

Melanie Schröder, Jonas Lohmüller, Carsten Telschow,
Katja Niepraschk-von Dollen, Anette Zawinell, Jana Bauckmann

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
im AOK-Bundesverband GbR
Rosenthaler Str. 31, 10178 Berlin

Geschäftsführender Vorstand:
Martin Litsch (Vorsitzender)
Jens Martin Hoyer (stellv. Vorsitzender)
<http://www.aok-bv.de/impressum/index.html>

Aufsichtsbehörde:
Senatsverwaltung für Gesundheit, Pflege
und Gleichstellung –SenGPG–
Oranienstraße 106, 10969 Berlin

Ansprechpartner im
Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO):
Dr. Carsten Telschow, 030 34646-2111
Dr. Melanie Schröder, 030 34646-2152

Redaktionelle Bearbeitung: Melanie Hoberg, Susanne Sollmann
Satz: Anja Füssel, Melanie Hoberg
Grafik: KomPart
Titelfoto: KomPart



Copyright: © 2020 Schröder M, Lohmüller J, Telschow C,
Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A, Bauckmann J.
Creative Commons: Namensnennung - Weitergabe unter gleichen
Bedingungen 4.0 International (CC BY 4.0) [https://creativecommons-
mons.org/licenses/by/4.0/deed.de](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de) Der Inhalt dieser Publikation darf
demnach uneingeschränkt und in allen Formen genutzt, geteilt und
wiedergegeben werden, solange der Urheber und die Quelle ange-
geben werden.

E-Mail: wido@wido.bv.aok.de
Internet: <http://www.wido.de>

DOI: <https://dx.doi.org/10.4126/FRL01-006423607>

Inhalt

Vorwort.....	5
Zentrale Ergebnisse auf einen Blick	7
1 Der Arzneimittelmarkt 2019	10
1.1 Die Ausgabensituation im GKV-Arzneimittelmarkt 2019	10
1.2 Wie erklärt sich der Umsatzanstieg im Jahr 2019?	11
1.3 Wie verteilen sich Umsätze und Verordnungen auf die Marktsegmente?.....	17
1.4 Welche neuen Arzneimittel gibt es im Jahr 2019?	19
1.5 Kurzer Ausblick auf den Arzneimittelmarkt 2020: Verordnungen in der Pandemie	23
2 Der Markt der neuen und patentgeschützten Arzneimittel	26
2.1 Marktdynamik im Patentarzneimittelmarkt	26
2.2 Frühe Nutzenbewertung und Preisentwicklung bei patentgeschützten Arzneimitteln seit 2011.....	28
2.3 Patentarzneimittel ohne Nutzenbewertung - der Bestandsmarkt	39
3 Biologika und Biosimilars	41
3.1 Übersicht über den Markt der Biologika und Biosimilars	41
3.2 Wie hoch ist die aktuelle Ersparnis im Biosimilar-markt und wie groß ist das weitere Potenzial?	47
4 Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Erkrankungen	53
4.1 Marktdynamik bei Orphan Drugs	53
4.2 Wie lassen sich die hohen Preise der Orphan Drugs erklären?	61
5 Arzneimittelrabattverträge	64
5.1 Die Entwicklung der Arzneimittelrabattverträge	64
5.2 Wie wirken sich Rabattverträge auf die Anbietervielfalt aus?	69
5.3 Wie beeinflussen Rabattverträge die Versorgung der Versicherten?	72

5.4	Welche Vorteile ergeben sich aus den verschiedenen Vertragsarten?	73
5.5	Sind die Rabattverträge der Krankenkassen dafür verantwortlich, dass Arzneimittel nur noch im Ausland produziert werden?	76
6	Sicherheit in der Arzneimittelversorgung.....	78
6.1	Wie ausgeprägt sind Lieferengpässe in Deutschland?	79
6.2	Beeinflussen Rabattverträge die Lieferfähigkeit von Arzneimitteln?.....	83
7	Hersteller, Distribution und Zuzahlung der Patientinnen und Patienten im Arzneimittelmarkt.....	87
7.1	Welchen Anteil haben die Zuzahlungen, die die Arzneimittelpatientinnen und - patienten leisten?	89
7.2	Hersteller im deutschen Arzneimittelmarkt.....	91
	Abkürzungsverzeichnis.....	94
	Abbildungsverzeichnis	95
	Tabellenverzeichnis.....	97
	Literaturverzeichnis	98

Vorwort

Das Wissenschaftliche Institut der AOK (WiDO) berichtet seit 1985 jährlich über aktuelle Trends des Arzneimittelmarktes und der Arzneimittelversorgung der aktuell mehr als 70 Mio. GKV-Versicherten. Zwischenzeitlich konnte, basierend auf den jährlich mehr als 800 Mio. Arzneimittelverordnungsdaten sowie den im WiDO verwendeten Methoden und aufgebauten Klassifikationen, ein umfassendes Berichtswesen aufgebaut werden.

Die vorliegende differenzierte Beschreibung des GKV-Arzneimittelmarktes gibt einen umfangreichen Einblick in das Verordnungsgeschehen und beleuchtet die Hintergründe der aktuellen Marktentwicklungen. Neben dem Geschehen im Gesamtmarkt werden die zentralen Marktsegmente der Patentarzneimittel, Biologika und Biosimilars sowie der Orphan Drugs differenziert dargestellt. Auch die Liefersicherheit von Arzneimitteln, die Auswirkungen der Arzneimittelrabattverträge, die Zusammensetzung der Distributionskosten und die Marktdaten pharmazeutischer Hersteller werden behandelt.

Der Bericht wird ergänzt durch umfangreiches statistisches Material zum Arzneimittelmarkt 2019, das auf unserer Webseite zum kostenfreien Download angeboten wird. Dieses umfasst unter anderem detaillierte Ergebnisse der Komponentenzerlegung des Umsatzes, mit deren Hilfe die Bewegungen im Arzneimittelmarkt im Jahr 2019 analysiert werden können. Dazu kommen Übersichten über Arzneiverordnungen nach Facharztgruppen sowie nach Altersgruppen und Geschlecht der Versicherten, die einen differenzierten Einblick in das Verordnungsgeschehen des Jahres 2019 geben. Darüber hinaus werden die methodische Herangehensweise und die verschiedenen Klassifikationen erläutert.

Des Weiteren ermöglicht das WiDO mit dem PharMaAnalyst auf unserer Webseite flexible Analysen zu den verordnungs- und umsatzstärksten Arzneimitteln sowie Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen der Jahre 2016 bis 2019. Mit der Bereitstellung dieser Verordnungsdaten aller GKV-Versicherten unterstützt das WiDO unter anderem auch die Herausgeber des Arzneiverordnungs-Reports. Aber auch verschiedene internationale Projekte wie beispielsweise die Antibiotikasurveillance des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) und die Routineberichterstattung der OECD greifen auf diese Ergebnisse zurück. Auch bei der nationalen Dauerberichterstattung des Bundesgesundheitsministeriums oder des Statistischen Bundesamtes helfen diese Daten, den deutschen Arzneimittelmarkt transparent zu machen.

Danken möchten wir allen Kolleginnen und Kollegen im WIdO, die an der Publikation beteiligt waren und in beeindruckender Weise den Beleg erbracht haben, dass ein solches Projekt trotz der zahlreichen Pandemie-bedingten Herausforderungen von den heimischen Arbeitsplätzen aus durchgeführt werden kann. Neben dem Team der Autorinnen und Autoren, die in knapper Zeit die profunden Analysen erstellt und die Ergebnisse beschrieben haben, sind auch alle Kolleginnen und Kollegen des Forschungsbereichs Arzneimittel im WIdO mit Kenan Ajanovic, Sandra Blankenburg, Sandra Heric, Heike Hoffmeister, Mehmet Kaplankiran, Birol Knecht, Ursula Meis, Ralf Mühlhaus-Priesterjahn, Mandy Orlamünde, Sabine Roggan, Manuela Stallauke, Manuela Steden und Sylvia Steinhaus zu nennen. Der Dank geht ebenfalls an Henriette Weirauch für die Unterstützung bei der Visualisierung wie auch an Frau Sybilla Weidinger vom KomPart-Verlag, die die Grafiken erstellt hat. Bedanken möchten wir uns gleichermaßen bei Roman Asriel, Anja Füssel, Melanie Hoberg, Anja Michels und Susanne Sollmann in unserem Backoffice, ohne deren Unterstützung mit Lektorat und Satz diese Buchpublikation nicht möglich gewesen wäre.

Berlin, im Juli 2020
Geschäftsführung des WIdO

Zentrale Ergebnisse auf einen Blick

Mit einem Anstieg von 5,7 % auf nun 46,7 Mrd. € im **Gesamtmarkt** setzt sich der Trend zu höheren Umsätzen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für Arzneimittel stärker fort als in den Vorjahren. Die Anzahl der Verordnungen ist dabei nur geringfügig angestiegen. Eine Verordnung hat im Jahr 2019 durchschnittlich 67,73 € an Bruttoumsatz gekostet, was einem Anstieg um 4,5 % gegenüber dem Vorjahr entspricht. Dabei ist der Umsatzanstieg nicht auf eine allgemeine Teuerung der Arzneimittel zurückzuführen (Preiseffekt: -0,8), sondern maßgeblich auf den **Struktureffekt** (5,8 %), der 2019 die Verschiebung der Verordnungen innerhalb einer Arzneimittelgruppe hin zu teureren Arzneimitteln beschreibt. Besonders ausgeprägt ist der Struktureffekt bei den Wirkstoffgruppen der Onkologika, der Immunsuppressiva und der Antithrombotischen Mittel. Aus einem Ranking der nettokostenstärksten Arzneimittel geht hervor, dass das Immuntherapeutikum Humira nach dem Patentauslauf 2018 seinen jahrelangen Spitzenplatz zugunsten von Eliquis, einem der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK), eingebüßt hat.

Insbesondere die Preise der neuen, **patentgeschützten Arzneimittel** entwickeln dabei zunehmend eine eigene Dynamik. So kostet heute ein Arzneimittel, das in den letzten drei Jahren auf den Markt gekommen ist, mit durchschnittlich knapp 14.000 € rund dreimal so viel wie ein „normales“ Patentarzneimittel. Der Umsatzanteil noch unter Schutzrechten stehender Arzneimittel von 47 % am Gesamtmarkt blieb über die letzten Jahre annähernd konstant und steht 2019 einem Verordnungsanteil nach Tagesdosen von 7 % gegenüber. Im Jahr 2010 waren es noch 43%.

Diese Entwicklungen vollziehen sich trotz des **Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG)**. Nach diesem Gesetz soll seit 2011 eine Frühe Nutzenbewertung mit anschließenden Preisverhandlungen dafür sorgen, dass der Preis eines neuen Arzneimittels an seinem Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten orientiert ist. Dadurch werden Einsparungen mit Erstattungsbeiträgen realisiert, die für 2019 auf 3,6 Mrd. € zu beziffern sind. Allerdings könnte unter anderem eine Rückwirkung des Erstattungsbeitrags zum Tag der Markteinführung weitere Einsparungen ermöglichen.

Der sogenannte **Bestandsmarkt** ist durch patentgeschützte Arzneimittel ohne Konkurrenz gekennzeichnet, die vor 2011 auf den Markt gekommen sind. Dieses Segment wird durch ein Preismoratorium geregelt, das die Preise der betroffenen Arzneimittel zum Stichtag 1. August 2009 „einfriert“. Seit 2018 können Hersteller ihre Preise nun um die allgemeine Teuerungsrate des Vorjahres anpassen und so Preiserhöhungen durchsetzen. Zusammengefasst hat der **Inflationsausgleich** 2019 zu Mehrkosten in Höhe von 181 Mio. € geführt. Das zeigt, dass das Preismoratorium eine wirksame Durchsetzung von Preiserhöhungen in diesem Bereich verhindert und als Kostendämpfungsinstrument unverzichtbar ist.

Mit Nettokosten von 13,5 Mrd. € stellen die **Biologika** ein weiteres gewichtiges und mit einer Steigerung von 10 % gegenüber dem Vorjahr auch weiterhin stark wachsendes Marktsegment dar. Als Biologika (Biologicals, Biopharmazeutika) werden Arzneimittel bezeichnet, deren Wirkstoffe aus einem lebenden Organismus und meist nur mithilfe gentechnologischer Methoden hergestellt werden.

Sobald diese Arzneimittel patentfrei werden und über die europäischen Regularien **Biosimilars** zugelassen sind, wird auch ein Preiswettbewerb für Biologika ermöglicht. Die Marktdurchdringung dieser Nachahmer entwickelt sich mit durchschnittlich 44 % zwar positiv, sie liegt aber immer noch weit von den Nachahmeranteilen des generikafähigen Marktes entfernt. Neben einer kleineren Zweitanbieteranzahl im Vergleich zum generikafähigen Markt (durchschnittlich drei gegenüber acht Zweitanbietern 2019) fallen auch die Preisabstände im biosimilarfähigen Markt geringer aus. Wäre im Jahr 2019 konsequent das günstigste Präparat des biosimilarfähigen Marktes verordnet worden, hätten bis zu 792 Mio. € für die GKV eingespart werden können. Eine verpflichtende Substitution in der Apotheke, die im Jahr 2022 in Kraft treten soll, bietet Potenzial für weitere Einsparungen. Durch diese Regelung kann der Wettbewerb über Rabattverträge der Kassen in Gang gesetzt werden. Insgesamt zeigt sich eine ausgeprägte Heterogenität der bisherigen Biosimilaranteile über die Wirkstoffe nicht nur auf Ebene der GKV, sondern auch in einer **regionalen Betrachtung** über die verschiedenen Kassenärztlichen Vereinigungen (KV): Hier stehen Biosimilaranteile von bis zu 32 % wie bei den KVen Westfalen-Lippe, Bremen oder Niedersachsen Anteilen von maximal 12 % in Sachsen-Anhalt, Baden-Württemberg, dem Saarland und Sachsen gegenüber, wobei allerdings die regionalen Rahmenvereinbarungen zu berücksichtigen sind.

Die **Orphan Drugs**, also Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, sind mit lediglich 0,05 % aller verordneten Tagesdosen (DDD) im Jahr 2019 für knapp 10 % der ausgegebenen Nettokosten verantwortlich, was einem Nettokostenanstieg zum Vorjahr von 18,9 % entspricht. Die Nettokosten je Tagesdosis in Höhe von 223,13 € unterscheiden sich folglich deutlich vom Gesamtmarkt mit 1,00 € oder vom Patentmarkt mit 7,36 €. Insgesamt fällt auf, dass Arzneimittel, die eine Orphan-Designation erhielten, einen immer größeren Anteil an den Markteinführungen neuer Wirkstoffe einnehmen. Dies ist angesichts der Fülle an seltenen, schweren Erkrankungen erfreulich. Mit Blick auf die zu beobachtenden Indikationserweiterungen mehrerer Arzneimittel mit Blockbusterstatus und der erzielten Fortschritte in den punktuell molekularen Behandlungsmöglichkeiten, speziell in der Krebstherapie, sind die Kriterien für die öffentliche Förderung bei Zulassung wie auch die Sonderstellung im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen zu hinterfragen.

Ein zentrales kostensenkendes Mittel stellen **Arzneimittelrabattverträge** dar. Seit 2003 haben die Krankenkassen mit dem § 130a Abs. 8 SGB V die Möglichkeit, mit Herstellern individuelle Rabattverträge abzuschließen. Seit dem 1. April 2007 sind die Apotheken auch verpflichtet, die kassenspezifischen Rabattverträge bei der Produktauswahl vorrangig zu bedienen, sofern die verordnende Ärztin oder der verordnende Arzt eine Substitution nicht ausschließt. Im Jahr 2019 waren unter den insgesamt 2.472 ambulant verordneten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen 659 bei mindestens einer Krankenkasse rabattiert, was zu Einsparungen von 4,96 Mrd. € geführt hat. Das entspricht rund 10,9 % der Arzneimittelausgaben. Dabei werden 45,5 % aller Rabattvertragswirkstoffe mit Exklusivverträgen von nur einem Hersteller bedient, während der Rest auf Verträge nach dem Mehrpartner-Modell und auf Open-House-Verträge entfällt. Es wurde gezeigt, dass Rabattverträge nicht nur eine ausgabensenkende Wirkung, sondern auch positive Effekte auf die Anbietervielfalt und eine stabilere Versorgung der Patientinnen und Patienten haben.

Im Jahr 2019 wurde das Thema Lieferschwierigkeiten, und in diesem Zusammenhang die **Sicherheit in der Arzneimittelversorgung**, unter anderem auch im Bereich der Rabattverträge, kontrovers diskutiert. Durch eine Vielzahl von Produktionsschritten in einer globalisierten Welt kann es durchaus zu Lieferengpässen kommen: Von den im September 2019 am Markt befindlichen und zu Lasten der GKV verordneten über 66.000 Arzneimitteln waren 461 Arzneimittel beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als vorübergehend nicht verfügbar gelistet, was einer hohen Liefersicherheit von 99,3 % entspricht. Auch Analysen des Nichtverfügbarkeitskennzeichens aus den Apotheken zeigen, dass die Ausprägung von Lieferengpässen über den gesamten Markt in Deutschland relativ gering ist und man insgesamt von einer hohen Liefersicherheit sprechen kann. Für die Patientinnen und Patienten bedeuten Lieferengpässe in der Regel auch keinen Versorgungsengpass: Sofern es mehrere pharmazeutische Unternehmen gibt, die einen generischen Wirkstoff in Arzneimitteln mit gleicher Darreichungsform, Stärke und Packungsgröße anbieten, kann meist ein problemloser Wechsel von einem Produkt auf das andere stattfinden.

Insofern ist nicht nachvollziehbar, warum ein **Einfluss der Rabattverträge auf die Lieferfähigkeit** und die Versorgung angenommen wird: In der Regel wird die Versorgung im durch Rabattverträge gekennzeichneten Generikamarkt über eine Vielzahl an wirkstoffgleichen Alternativen gewährleistet. Zudem zeigt sich, dass 93 % der wenigen nicht verfügbaren Arzneimittel als krankenhausrelevant gekennzeichnet waren, wobei der Arzneimittelbedarf im Krankenhaus gerade meist nicht durch Rabattverträge geregelt ist. Letztlich bieten Rabattverträge durch bessere Möglichkeiten zur Kalkulation der Absatzmengen, durch Vorgaben zur Gewährleistung eines ausreichenden Arzneimittelbestands bereits bei Vertragsstart und während der Vertragslaufzeit sowie durch Konditionalstrafen bei Nichtlieferfähigkeit eher eine Möglichkeit, Lieferengpässe zu reduzieren.

Ein Arzneimittel geht bis zur Patientin oder zum Patienten über mehrere **Distributionsstufen**, die den Preis eines Arzneimittels bestimmen. Ausgehend vom Herstellerabgabepreis ergeben Großhandelszuschlag, Apothekenzuschlag, Notdienstzuschlag und Umsatzsteuer den Brutto-Apothekenverkaufspreis. Gesetzlich festgelegte Apotheken- und Herstellerabschläge sowie **Zuzahlungen** der Versicherten reduzieren wiederum die Kosten für die GKV. So kostet ein Arzneimittel mit einem Herstellerabgabepreis von 100,00 € die GKV 118,71 €. Dabei ist der absolute Wert der Zuzahlungen zwar über die letzten Jahre gestiegen, der Eigenanteil der Versicherten am Gesamtumsatz ist mit 5,4 % allerdings geringer als noch vor zehn Jahren (7,5 %).

Schließlich bleibt der Arzneimittelmarkt einer der lukrativsten Märkte überhaupt: Mit einer durchschnittlichen **EBIT-Marge** der 21 umsatzstärksten international agierenden Unternehmen von 24,7 % sticht der Arzneimittelmarkt sogar die ökonomisch sehr erfolgreiche IT-Branche aus - ein wirtschaftlicher Erfolg, der nicht zuletzt von den Beitragszahlern in der GKV mitfinanziert wird.

1 Der Arzneimittelmarkt 2019

1.1 Die Ausgabensituation im GKV-Arzneimittelmarkt 2019

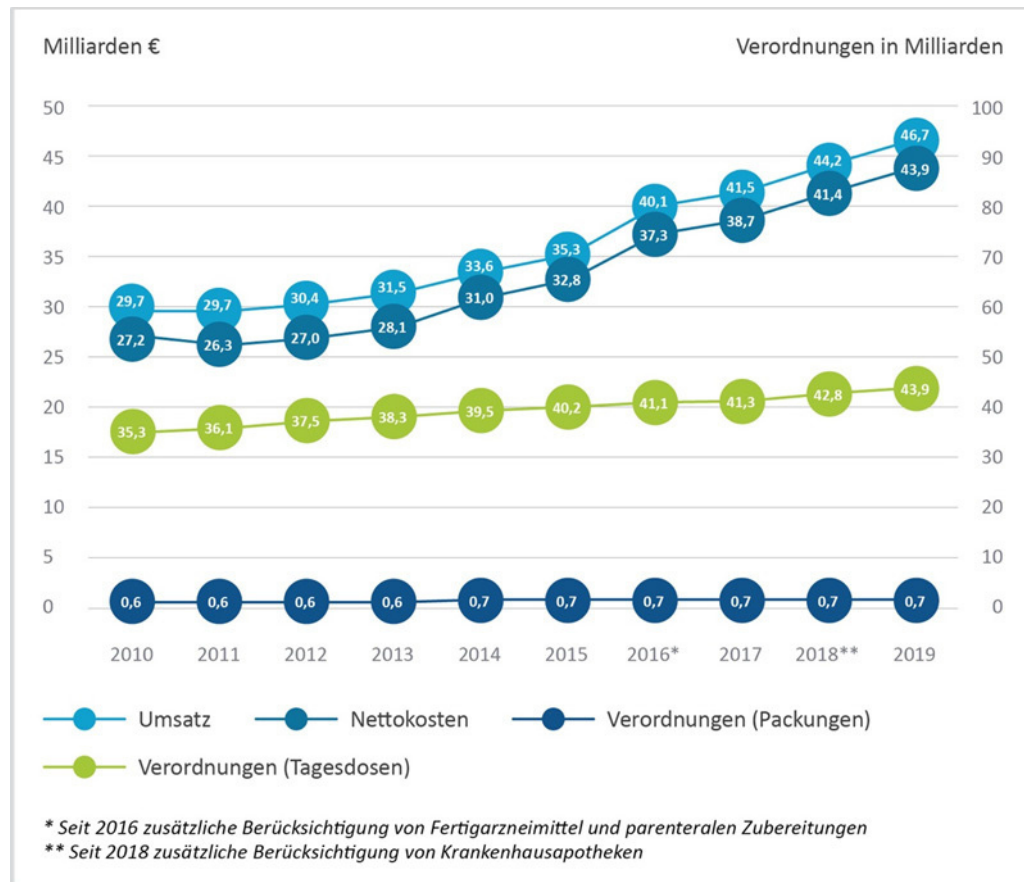
Im Jahr 2020 lagen die gesamten Ausgaben der GKV bei 249,3 Mrd. € und damit um 5,6 % über den Ausgaben des Vorjahres (KV 45). Zu den größten Ausgabenposten gehören Krankenhausbehandlungen mit einem Anteil von 30,6 %, gefolgt von den Arzneimitteln mit einem Anteil von 16,1 %. Insgesamt summieren sich die Ausgaben für alle im Rahmen der GKV verordneten Produkte aus Apotheken wie Arzneimittel und Impfstoffe auf 45,1 Mrd. € und sind gegenüber dem Vorjahr (+6,4 %) deutlicher angestiegen als im letzten Jahr (+3,7 %) (Bundesministerium für Gesundheit 2020a).

Ausgehend von diesen Ausgaben ermittelt der GKV-Arzneimittelindex den Bruttoumsatz und die Nettokosten des GKV-Arzneimittelmarktes¹. Der Bruttoumsatz ist im Jahr 2019 gegenüber dem Vorjahr insgesamt um 5,7 % (2.511 Mio. €) auf 46,7 Mrd. € angestiegen, was ein deutlich stärkeres Wachstum als in den Vorjahren darstellt (Abbildung 1-1). Dieser Anstieg kommt trotz einer nahezu konstanten Verordnungsmenge (690 Mio. gegenüber 683 Mio. Verordnungen im vorherigen Jahr) zum Tragen. Im folgenden Kapitel wird beschrieben, wie sich der Anstieg erklären lässt².

¹ Die Marktanalysen des GKV-Arzneimittelindex betrachten Bruttoumsätze bzw. Nettokosten. In diesen werden weder Ausgaben für Sprechstundenbedarf noch weitere Verordnungspositionen wie beispielsweise Verbandstoffe oder Teststreifen berücksichtigt. Zusätzlich sind darin die Zuzahlungen der Patientinnen/Patienten enthalten. Ausgehend von den Bruttoumsätzen werden für die Nettokosten die gesetzlichen Abschläge für Hersteller und Apotheken abgezogen. Die genaue Darstellung der berücksichtigten Ausgaben und der Berechnung des Umsatzes und der Nettokosten für Arzneimittel finden sich im ergänzenden elektronischen Anhang (WiDO 2020).

² Bei der Interpretation der Entwicklung ist zu berücksichtigen, dass sich die Datenbasis über die letzten Jahre weiterentwickelt hat: Seit 2016 umfasst der Datenkörper im GKV-Arzneimittelindex neben Fertigarzneimitteln auch parenterale Zubereitungen, Auseinzelnungen und Verblisterungen. Daten von Krankenhausapotheken im Rahmen der ambulanten Versorgung werden seit dem Datenjahr 2018 vollständig einbezogen (siehe auch WiDO 2020).

Abbildung 1-1: Umsatz, Nettokosten und Verordnungen des GKV-Arzneimittelmarktes seit 2010



© WIdO 2020

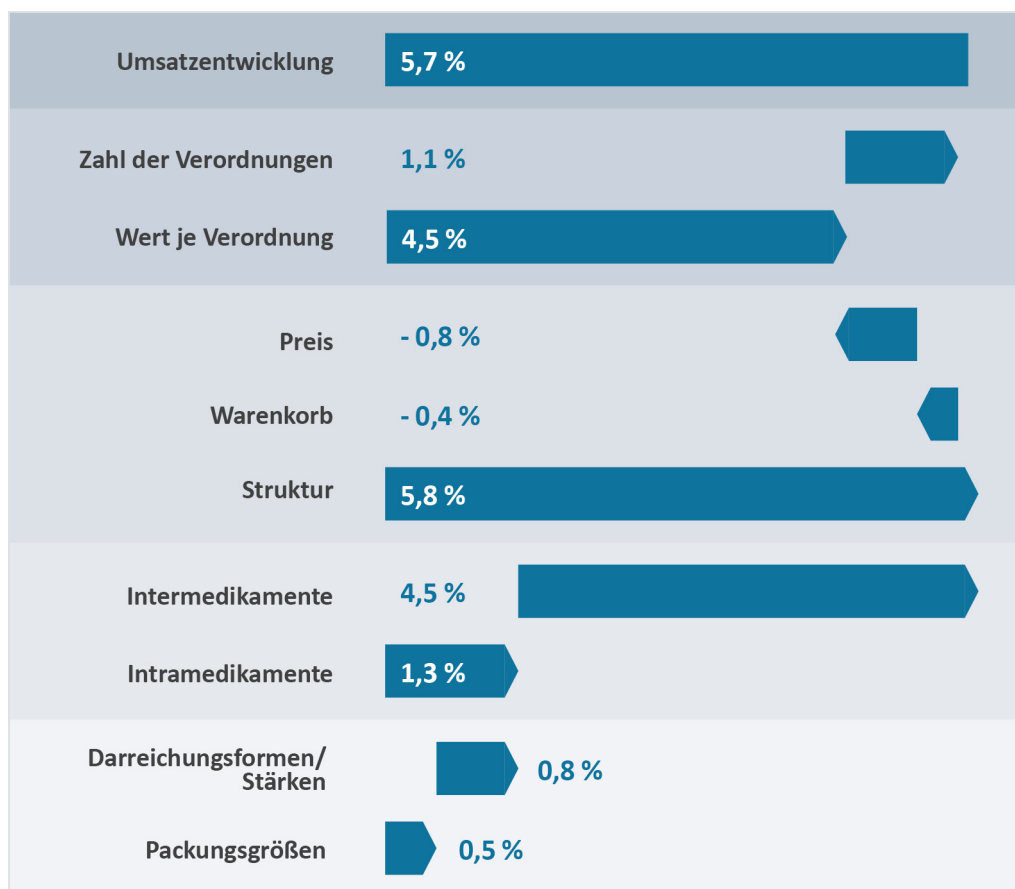
1.2 Wie erklärt sich der Umsatzanstieg im Jahr 2019?

Um die Ursachen des Umsatzanstiegs zu erklären, bietet sich das etablierte Konzept der Komponentenzerlegung³ der Umsatzentwicklung (Reichelt 1988) an, in dem die Effekte einzelner Einflussfaktoren (sog. Komponenten) offengelegt werden. Abbildung 1-2 zeigt den Einfluss der einzelnen Faktoren auf die Umsatzveränderung 2019 zu 2018.

Wie bereits zu Abbildung 1-1 beschrieben, zeigt sich auch in der Komponentenzerlegung, dass die Umsatzsteigerung um 5,7 % weniger durch den geringen Mengeneffekt (Anzahl der Verordnungen: +1,1 %) hervorgerufen wird, sondern vielmehr durch einen gestiegenen Wert je Verordnung. So hat eine Verordnung im Jahr 2019 durchschnittlich 67,73 € gekostet, während es im Vorjahr noch 64,78 € waren – das entspricht einem Anstieg um 4,5 %. Beruht der Umsatzanstieg also darauf, dass Arzneimittel einfach nur teurer geworden sind?

³ Eine detailliertere Beschreibung und Darstellung der Ergebnisse der Komponentenzerlegung der Umsatzentwicklung im Arzneimittelmarkt 2019 findet sich in WIdO (2020).

Abbildung 1-2: Komponentenerlegung der Umsatzentwicklung 2019 zu 2018



© WIdO 2020

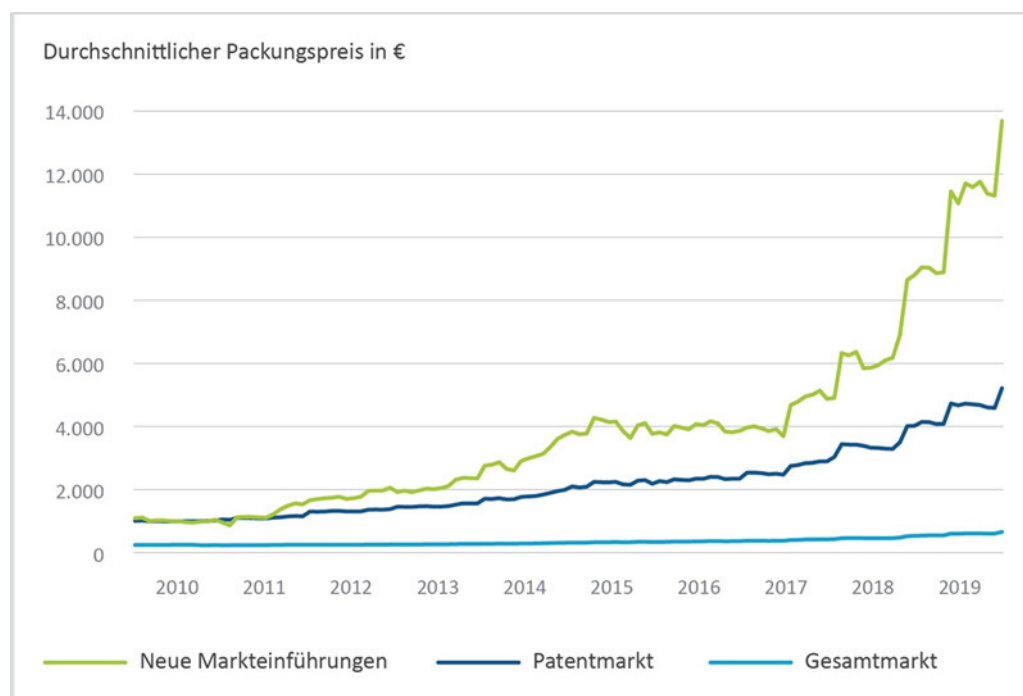
Um diese Frage zu beantworten, müssen mehrere Effekte gemeinsam betrachtet werden. Zunächst einmal ist der durchschnittliche Umsatz, der mit einer Packung erzielt wird, gestiegen („Wert je Verordnung“: +4,5 %). Demgegenüber steht ein geringer negativer Preiseffekt (-0,8 %), der den Effekt eines allgemeinen Preisrückgangs der Produkte beschreibt, die sowohl 2018 als auch 2019 im Handel waren. Ursächlich für diesen Rückgang können unter anderem gesetzliche Maßnahmen zur Preisregulierung sein: So stellt beispielsweise das Preismoratorium sicher, dass Hersteller die Preise lediglich im Rahmen eines Inflationsausgleichs erhöhen können, gleichzeitig sorgen Festbetragsanpassungen und die AMNOG-Erstattungsbeträge dafür, dass für viele Arzneimittel die Preise sogar abgesenkt wurden. Im Durchschnitt werden Arzneimittel, die auf den Markt sind, im Laufe der Zeit preisgünstiger.

Wie passt dies aber zu einem steigenden und umsatztreibenden Wert je Verordnung? Die Behandlung von Krankheiten mit Arzneimitteln wandelt sich ständig. Viele Erkrankungen werden heute mit anderen Arzneimitteln behandelt als noch vor wenigen Jahren. Das ist Ausdruck des Therapiefortschritts. In bestimmten Bereichen setzen sich einige Arzneimittel immer stärker im Markt durch. Sei es durch wissenschaftliche Erkenntnisse, durch Empfehlungen in ärztlichen Therapieleitlinien, durch Vorgaben der Selbstverwaltung im Gesundheitssystem oder des Gesetzgebers. Die durch diese Verschiebungen hervorgerufenen Umsatzeffekte werden über die Intermedikamentenkomponente abgebildet. Auch der Wechsel von einem günstigeren zu einem teureren Anbieter des gleichen Wirkstoffs zeigt sich in einer Änderung des Umsatzes. Verände-

rungen des Ordnungsverhaltens hin zu teureren Darreichungsformen oder Packungsgrößen bewirken als strukturelle Änderung ebenfalls eine Umsatzerhöhung (positive Intramedikamentenkomponente). Insgesamt betrachtet ergeben sich aus den aufgeführten strukturellen Änderungen – egal aus welcher Motivation – auch Umsatzänderungen.

Bei vielen Erkrankungen sind große Therapiefortschritte erkennbar – es gibt mittlerweile erheblich besser wirksame Mittel gegen Infektionskrankheiten wie Hepatitis-C, HIV, gegen Krebserkrankungen oder Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder Multiple Sklerose. Dennoch kommen immer wieder Zweifel auf, ob es tatsächlich der Innovationsgrad eines Arzneimittels ist oder eher das Ausnutzen der (scheinbar unbegrenzten) Zahlungsbereitschaft des Gesundheitssystems, die die Preissetzung der pharmazeutischen Unternehmen beeinflussen (Morgan et al. 2020). Dass sich die Preise für neue Arzneimittel (Arzneimittel, die in den letzten 36 Monaten den Markt betreten haben) seit Jahren von denen des Gesamt- und auch des gesamten Patentmarktes losgelöst haben, wird aus Abbildung 1-3 deutlich. So kostet heute ein Arzneimittel, das in den letzten drei Jahren auf den Markt gekommen ist, rund dreimal so viel wie der durchschnittliche Preis eines Patentarzneimittels. Noch vor wenigen Jahren war dieser Unterschied nicht so extrem ausgeprägt. Erst seit 2010 haben sich die Preise der neuen Arzneimittel zunehmend von denen im gesamten Patentmarkt entkoppelt.

Abbildung 1-3: Durchschnittliche Packungspreise in Segmenten des Arzneimittelmarktes seit 2010



Insgesamt hatte die strukturelle Veränderung im Therapie- und Verordnungsverhalten, also die Verschiebung der Verordnungen innerhalb einer Arzneimittelgruppe hin zu meist neueren und teureren Arzneimitteln, im Jahr 2019 den größten Einfluss auf die gesamte Umsatzentwicklung. Dadurch ist der Arzneimittelumsatz um 5,8 % angestiegen. Dies entspricht einem Euroäquivalent von 2,57 Mrd.

Besonders deutliche Struktureffekte zeigen sich erneut bei den Onkologika (Antineoplastische Mittel), den Immunsuppressiva und den Antithrombotischen Mitteln mit zum Teil deutlich zweistelligen Zuwachsraten. Durch die strukturelle Therapieverschiebung allein in diesen drei Gebieten ist der Arzneimittelumsatz im Jahr 2019 um 1,52 Mrd. € angewachsen (Tabelle 1-1).

Tabelle 1-1: Struktureffekte auf den Bruttoumsatz in ausgewählten Wirkstoffgruppen des GKV-Arzneimittelmarktes 2019

Wirkstoffgruppe (ATC-Ebene)	Bruttoumsatz in Mio. €	Struktureffekt in %	Struktureffekt in €
Onkologika (L01)	6.822,4	16,1	957,7
Immunsuppressiva (L04)	7.182,9	5,5	366,8
Antithrombotische Mittel (B01)	2.753,1	7,7	195,1
Summe hier	16.758,4		1.519,6
Anteil hier an Gesamtmarkt	35,9 %		59,1 %
Gesamtmarkt	46.741,5	5,7	2.573,0

© WIdO 2020

Dabei haben auch einzelne Arzneimittel einen großen umsatzsteigernden Effekt. Tabelle 1-2 zeigt die größten Nettokostengewinner, also die Arzneimittel, die die stärksten Nettokostenzuwächse gegenüber dem Vorjahr verzeichnen. In Summe haben diese Kosten in Höhe von 2.543 Mio. € verursacht, was knapp ein Drittel des gesamten Nettokostenanstiegs darstellt.

Tabelle 1-2: Die fünf patentgeschützten Arzneimittel 2019 mit den höchsten Nettokostendifferenzen im Vergleich zu 2018

Präparat	Wirkstoff	Hauptindikationsgruppe	Nettokosten 2019 in Mio. €	Differenz Nettokosten zu 2018	DDD-Nettokosten
Keytruda	Pembrolizumab	Krebserkrankungen	593,6	287,3	280,53
Eliquis	Apixaban	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	839,7	158,6	3,31
Imraldi	Adalimumab	Immuntherapie	120,0	109,1	38,26
Stelara	Ustekinumab	Immuntherapie	409,0	92,7	39,29
Revlimid	Lenalidomid	Krebserkrankungen	580,2	88,5	260,50
Summe hier			2.542,6	736,2	
Anteil hier an Gesamtmarkt			5,8 %	29,6 %	
Gesamtmarkt			43.859,4	2.486,5	1,00

© WiDO 2020

Die Warenkorbkomponente in Höhe von -0,4 % stellt lediglich einen Korrekturfaktor dar, der sich durch die außer Handel genommenen Präparate und Neueinführungen sowie saisonale Schwankungen im Warenkorb ergibt.

Wie verteilen sich die Arzneimittelausgaben der GKV auf die Hauptindikationsgruppen?

Tabelle 1-3 zeigt, wie sich ein Großteil der Nettokosten der GKV (rund 87 %) über die zehn nettokostenstärksten der insgesamt 18 Hauptindikationsgruppen⁴ verteilt. Demnach gibt die GKV am meisten, 18,7 % der Gesamtnettokosten für medikamentöse Krebstherapien aus, die wiederum lediglich 0,6 % des gesamten Verordnungsgeschehens (in DDD) darstellen. Ebenso verhält es sich mit Immuntherapeutika: Auch diese weisen mit 17,8 % einen hohen Nettokostenanteil auf, während ihr Verordnungsanteil mit 2,1 % vergleichsweise gering ist. Erst an dritter Stelle stehen Arzneimittel gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen – hinter denen sich klassische chronische Volkskrankheiten wie Bluthochdruck oder Koronare Herzerkrankung verbergen. Hier gibt die GKV rund sieben Mrd. € aus und deckt damit rund 50 % des gesamten Verordnungsgeschehens in Deutschland ab. So zeigt sich, dass jede zweite verordnete Tagesdosis auf ein Arzneimittel gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen entfällt.

⁴ Zur Definition und Zuordnung der Hauptindikationsgruppen vgl. WiDO (2020)

Tabelle 1-3: Nettokosten, verordnete Tagesdosen und DDD-Nettokosten der zehn umsatzstärksten Hauptindikationsgruppen im Jahr 2019 sowie deren Anteile am Gesamtmarkt

Rang	Hauptindikationsgruppe	Nettokosten in Mio. €	Anteil an Gesamt	DDD in Mio.	Anteil an Gesamt	DDD-Nettokosten in €
1	Krebserkrankung	8.206	18,7%	248	0,6 %	33,12
2	Immuntherapie	7.804	17,8%	924	2,1 %	8,45
3	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	6.922	15,8%	21.847	49,7 %	0,32
4	Erkrankungen des Nervensystems	3.158	7,2 %	3.117	7,1 %	1,01
5	Infektionskrankheiten	2.673	6,1 %	386	0,9 %	6,92
6	Diabetes	2.605	5,9 %	2.336	5,3 %	1,12
7	Schmerzen und Entzündungen	2.338	5,3 %	1.779	4,1 %	1,31
8	Chronische Atemwegserkrankungen	2.103	4,8 %	1.387	3,2 %	1,52
9	Erkrankungen von Auge und Ohr	1.299	3,0 %	857	2,0 %	1,51
10	Magen-Darm-Erkrankungen	1.243	2,8 %	4.027	9,2 %	0,31
Summe und Anteil an Gesamt		38.351	87,4 %	36.909	84,0 %	1,04
Gesamtmarkt		43.859,4		43.932,0		1,00

© WIdO 2020

Für welche Arzneimittel wurde 2019 am meisten ausgegeben?

Die nettokostenstärksten Hauptindikationsgruppen zeigen sich auch exemplarisch in der Liste der einzelnen Arzneimittel, für die 2019 am meisten ausgegeben wurde (Tabelle 1-4). So entfallen, abgesehen von Lucentis, einem Mittel gegen die Augenerkrankung Makuladegeneration, alle Präparate der zehn nettokostenstärksten Arzneimittel auf Mittel gegen Krebserkrankungen, Immuntherapeutika oder Mittel gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Zusammen ergeben die zehn Arzneimittel, die nur rund 1 % der Verordnungen nach Tagesdosen (DDD) ausmachen, einen Anteil von über 12 % der Nettokosten am gesamten Arzneimittelmarkt. Humira als jahrelang unangefochtener Anführer dieser Rangliste hat im Jahr 2019 nach Patentablauf gegen Ende des Vorjahres diese Vormachtstellung zugunsten der antithrombotisch wirkenden Mittel Eliquis und Xarelto eingebüßt. Somit stellt das Präparat Eliquis mit dem Wirkstoff Apixaban, eines der DOAK, mit Nettokosten von knapp 840 Mio. € das umsatzstärkste Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2019 dar.

Tabelle 1-4: Nettokosten, verordnete Tagesdosen und DDD-Nettokosten der zehn nettokostenstärksten Arzneimittel im Jahr 2019 sowie deren Anwendungsgebiete und Anteile am Gesamtmarkt

Rang	Arznei- mittel	Hauptindikationsgruppe	Netto- kosten in Mio. €	Trend	DDD in Mio.	DDD-Net- tokosten in €
1	Eliquis	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	839,7	↑	253,32	3,31
2	Xarelto	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	761,2	•	231,71	3,28
3	Humira	Immuntherapie	696,6	↓	11,55	60,31
4	Keytruda	Krebserkrankungen	593,6	↑	2,12	280,53
5	Revlimid	Krebserkrankungen	580,2	↑	2,23	260,50
6	Opdivo	Krebserkrankungen	451,2	•	2,23	202,11
7	Avastin	Krebserkrankungen	442,1	↓	2,51	176,14
8	Stelara	Immuntherapie	409,0	↑	10,41	39,29
9	Lucentis	Erkrankungen von Auge und Ohr	383,7	↓	9,00	42,64
10	Zytiga	Krebserkrankungen	369,6	↑	2,93	126,27
Summe hier			5.526,9		528,0	
Anteil hier an Gesamt			12,6 %		1,2 %	
Gesamt			43.859,4		43.932,0	

Quelle: GKV-Arzneimittelindex

© WIdO 2020

Im Vergleich zu 2010 zeigt sich hier auch eine Dynamik: Hatten die zehn umsatzstärksten Arzneimittel im Jahr 2010 nur einen Kostenanteil von 10,9 % erreicht, stieg dieser Anteil auf 12,6 Prozent im Jahr 2019 an. Gleichzeitig ist der Anteil an allen verordneten Tagesdosen nur von 1,1 Prozent auf 1,2 Prozent gestiegen. Auch hier wird die Konzentration der Kosten auf wenige Arzneimittel deutlich.

1.3 Wie verteilen sich Umsätze und Verordnungen auf die Marktsegmente?

Der Arzneimittelmarkt kann nach zahlreichen Kriterien unterschieden werden. In Tabelle 1-5 wird er hinsichtlich der Kriterien Patentschutz, Biologika und Orphan Drugs differenziert. Es zeigt sich, dass der häufig diskutierte Patentmarkt sowohl umsatzmäßig als auch verordnungsseitig kleiner ist als der Markt der Arzneimittel, bei denen die Schutzfristen abgelaufen sind und somit Preiswettbewerb entstehen kann. Die Kosten je Tagesdosis (DDD-Nettokosten) der Patentarzneimittel sind jedoch mit 7,36 € im Durchschnitt zwölfmal so hoch wie die der Nicht-Patentarzneimittel. Der Markt für patengeschützte Arzneimittel wird aufgrund seiner hohen Kosten in Kapitel 2 näher beleuchtet. Der generikafähige Markt, mit 20,55 Mrd. € Nettokosten und 605,90 Mio. Verordnungen (38,88 Mrd. Tagesdosen) als größter Teil des Nicht-Patentmarktes ist sehr stark durch Rabattverträge zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen gekennzeichnet. Diese waren in jüngerer Vergangenheit wieder Gegenstand gesellschaftlicher und politischer Diskussionen und werden in Kapitel 5 thematisiert.

Tabelle 1-5: Nettokosten und verordnete Tagesdosen sowie deren Anteile im GKV Arzneimittelmarkt 2019 nach Marktsegmenten

	Netto- kosten in Mrd. €	Verän- derung in %	DDD in Mrd.	Verän- derung in %	DDD- Netto- kosten in €	Netto- kosten an Gesamt	DDD an Gesamt
Gesamtmarkt	43,86	6,0	43,93	2,7	1,00		
Patentarzneimittel*	20,96	6,1	2,85	0,3	7,36	47,8 %	6,5 %
Nicht-Patentarznei- mittel*	22,87	5,6	41,07	2,9	0,56	52,2 %	93,5 %
Biologika	13,48	10,0	1,31	1,7	10,28	30,7 %	3,0 %
Nicht-Biologika	30,36	4,3	42,61	2,8	0,71	69,2 %	97,0 %
Orphan-Arzneimittel	4,43	18,9	0,02	12,3	187,76	10,1 %	0,1 %
Nicht-Orphan-Arznei- mittel	39,41	4,7	43,90	2,7	0,90	89,9 %	99,9 %

* Die Zuordnung erfolgt in monatlicher Abgrenzung: Laufen die Schutzfristen für einen Wirkstoff beispielsweise im Juli 2019 aus, so zählen die Arzneimittel bis Juli 2019 zum Patentmarkt und danach zum Zweitanbietermarkt

Quelle: GKV-Arzneimittelindex

© WIdO 2020

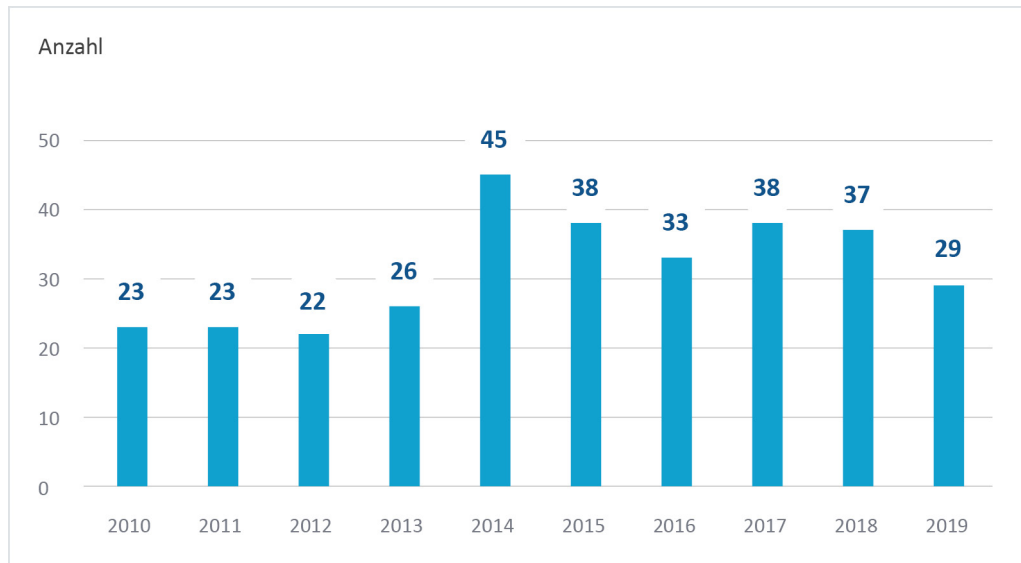
Bei Biologika, auf die 31 % der Umsätze des Gesamtmarktes entfallen, handelt es sich mit durchschnittlichen Tagesdosiskosten von 10,28 € insbesondere um vergleichsweise teure Arzneimittel, die gerade im Zusammenhang zu den viel diskutierten Nachahmerprodukten, den Biosimilars, in Kapitel 3 im Fokus stehen. Bei diesen Arzneimitteln zeigt sich der Trend hin zur zielgerichteten Therapie mit Angriff an definierte biologische Zielstrukturen im Körper - eine Strategie, die sich zunehmend auch bei verbreiteteren Erkrankungen durchsetzt (exemplarisch in einem Exkurs zu neuen Arzneimitteln des Jahres 2019 in Kapitel 1.4).

Ein weiteres Segment des Arzneimittelmarktes, das mit besonders hohen Tagesdosiskosten auffällt, sind die Arzneimittel bei seltenen Erkrankungen, die sogenannten Orphan-Arzneimittel. Dies wird auch daran deutlich, dass nur 0,045 % der verordneten Tagesdosen einen Nettokostenanteil von 10 % erreicht. Hier kostet eine Tagesdosis im Durchschnitt 187,76 €, mehr als das Zweihundertfache der Therapie mit Nicht-Orphan-Arzneimitteln. Zwar werden diese in der Regel jeweils nur für wenige Patientinnen und Patienten angewendet, aber es kommen immer mehr Orphan-Arzneimittel in den Markt (siehe Kapitel 4). Zusammengenommen haben sie inzwischen einen beträchtlichen Marktanteil erreicht.

1.4 Welche neuen Arzneimittel gibt es im Jahr 2019?

Im Jahr 2019 wurden in Deutschland 29 neue Wirkstoffe in den Markt eingeführt. Gegenüber den 37 Wirkstoffen im Vorjahr sind dies zwar weniger, die Anzahl entspricht aber in etwa dem Mittel der letzten Jahre (Abbildung 1-4). Auch einige Trends setzen sich im Jahr 2019 fort: Es gibt vermehrt zielgerichtete onkologische Arzneimittel (11) – hier hauptsächlich aus der Wirkstoffgruppe der Proteinkinase-Inhibitoren – sowie Arzneimittel zur Immuntherapie (5) und zur Behandlung von Erkrankungen des Blutsystems (4). Rund die Hälfte aller Neueinführungen sind Arzneimittel, die zur Behandlung seltener Erkrankungen zugelassen wurden (Orphan Drugs) (Tabelle 1-6).

Abbildung 1-4: Anzahl neuer Arzneimittel 2010 bis 2019



© WIdO 2020

Zudem erfolgt bei einem relevanten Teil der Arzneimittel (11) die Zulassung über andere Verfahren als dem Standard der zentralen EU-Zulassung, beispielsweise über Sonderwege wie einer bedingten Zulassung oder einem nationalen Inverkehrbringen im Rahmen des deutschen Arzneimittelgesetzes nach § 4b⁵. Hierbei sind auch Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) zu nennen, von denen im Jahr 2019 bereits vier Wirkstoffe in den Markt kamen (Tabelle 1-6). Unter dem Begriff ATMP werden Gentherapeutika (Zynteglo, Luxturna), somatische Zelltherapeutika (Alofisel), biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (Obnitix) sowie Tumorimpfstoffe zusammengefasst. Insbesondere die beiden letztgenannten Arzneimittel aus mesenchymalen Stromazellen zeigen die unterschiedlichen Möglichkeiten des Marktzugangs solcher neuen Therapiekonzepte auf. Während das Arzneimittel Alofisel (indiziert zur Behandlung komplexer Analfisteln bei Erwachsenen mit Morbus Crohn) europäisch zugelassen wurde und mit transparenten Informationen über den Zulassungsprozess im European public assessment report (EPAR) dokumentiert ist, fehlen diese Informationen für das prinzipiell ähnliche Arzneimittel Obnitix (indiziert für Patientinnen und Patienten nach allogener Stammzelltransplantation mit steroidrefraktärer, akuter GvHD (graft-versus-host disease)-Reaktion), da dieses nur national über das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in den Verkehr gebracht wurde.

⁵ Eine Sondervorschrift für Arzneimittel für neuartige Therapien, zuständig ist in Deutschland das Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Tabelle 1-6: Neue Arzneimittel 2019

Wirkstoff	Handelsname	Hauptindikationsgruppe	Markt- einführung	Orphan-Arz- neimittel	ATMP	Standardzu- lassung EU	Höchster Preis (AVP) in €**
Doravirin	Pifeltro	Infektionskrankheiten	15.01.2019	nein		ja	2.042,96
Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin	Delstrigo						2.484,21
Brigatinib	Alunbrig	Krebserkrankungen	15.01.2019	nein		ja	7.333,08
Vonicog alfa	Veyvondi	Erkrankungen des Blutsystems	15.01.2019	nein*		ja	1.598,50 (AEP)
Damoctocog alfa pegol	Jivi	Erkrankungen des Blutsystems	01.01.2019	nein*		ja	4.470,00 (AEP)
Lanadelumab	Takhzyro	Erkrankungen des Blutsystems	01.02.2019	ja		nein	104.236,92
Apalutamid	Erleada	Krebserkrankungen	01.02.2019	nein		ja	4.143,81
Rucaparib	Rubraca	Krebserkrankungen	01.03.2019	nein*		nein	4.647,57
Galcanezumab	Emgality	Schmerzen und Entzündungen	01.04.2019	nein		ja	2.027,36
Voretigen Neparvovec	Luxturna	Erkrankungen von Auge und Ohr	15.04.2019	ja	ja	ja	345.000,00 (KEP)
Dacomitinib	Vizimpro	Krebserkrankungen	01.05.2019	nein		ja	4.819,17
Anthrax-Antigen	BioThrax	Infektionskrankheiten	01.05.2019	nein		Nein	1.148,86
Fremanezumab	Ajovy	Schmerzen und Entzündungen	15.05.2019	nein		ja	2.027,36
Lorlatinib	Lorviqua	Krebserkrankungen	01.06.2019	nein		nein	10.401,42
Risankizumab	Skyrizi	Immuntherapie	01.06.2019	nein		ja	6.153,55
Chlormethin	Ledaga	Krebserkrankungen	15.05.2019	ja		ja	2.951,81
Cemiplimab	Libtayo	Krebserkrankungen	01.08.2019	nein		nein	7.623,26
Ravulizumab	Ultomiris	Immuntherapie	01.08.2019	nein*		ja	5.694,92
Turoctocog alfa pegol	Esperoct	Erkrankungen des Blutsystems	01.08.2019	nein*		ja	3.600,00 (APU)
Pegvaliase	Palynziq	Stoffwechselerkrankungen	01.07.2019	ja		ja	4.960,12
Andexanet alfa	Ondexxya	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	01.09.2019	nein		nein	12.800,00 (KEP)
Temocillin	Temopen	Infektionskrankheiten	01.10.2019	nein		nein	65,76 (KEP)
Volanesorsen	Waylivra	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	15.08.2019	ja		nein	20.281,37
Ropeginterferon alfa-2b	Besremi	Immuntherapie	15.09.2019	nein*		ja	2.778,26
Humane allogene mesenchymale Stromazellen	Obnitix	Immuntherapie	15.09.2019	ja	ja	nein	46.341,59
Larotrectinib	Vitrakvi	Krebserkrankungen	15.10.2019	nein*		nein	6.623,56
Darvadstrocel	Alofisel	Immuntherapie	01.12.2019	ja	ja	ja	51.400,00 (APU)
Neratinib	Nerlynx	Krebserkrankungen	01.12.2019	nein		ja	6.462,07
Gilteritinib	Xospata	Krebserkrankungen	01.12.2019	ja		ja	22.732,77
Axicabtagen Ciloleucel	Yescarta	Krebserkrankungen	01.12.2019	ja	ja	nein	282.000,00 (KEP)

AVP: Apothekenverkaufspreis, APU: Abgabepreis des Herstellers; KEP: Krankenhauseinkaufspreis. Wenn kein AVP in die Preisverzeichnisse gemeldet wird, ist der jeweils nächste Preis in dieser Reihenfolge angegeben.

* Arzneimittel, deren Status als Orphan-Arzneimittel aufgehoben wurde

Eine weitere interessante Entwicklung vollzieht sich bei der Migräneprophylaxe: Nachdem bereits im Jahr 2018 der erste Antikörper (Erenumab, Aimovig) zur Migräneprophylaxe für Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat in Deutschland eingeführt wurde, sind im vergangenen Jahr zwei weitere Antikörper (Galcanezumab, Emgality und Fremanezumab, Ajovy) mit gleichem Anwendungsgebiet hinzugekommen. Zur Prophylaxe der Migräne kamen bisher eine Reihe von Wirkstoffen mit hauptsächlich anderen Anwendungsgebieten mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen zum Einsatz. Diese drei neuen Antikörper haben mit der spezifischen Ausrichtung gegen körpereigene migräneauslösende Vorgänge ein neues Wirkprinzip und greifen so direkt in die Pathophysiologie der Migräne ein. Insgesamt wird geschätzt, dass es in Deutschland 1,4 bis zu 1,5 Mio. Patientinnen und Patienten gibt, für die eine Migräneprophylaxe therapeutisch sinnvoll ist.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kommt in den Nutzenbewertungen aller drei neuen Antikörper zu dem Ergebnis, dass diese Mittel zur Prophylaxe bei Migränpatientinnen und -patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen haben können (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019a, Gemeinsamer Bundesausschuss 2019b). Allerdings gilt dies lediglich für erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf keine der bisherigen unspezifischen Wirkstoffklassen ansprechen, diese nicht vertragen oder dafür nicht geeignet sind. In Deutschland wird die Anzahl der Betroffenen auf nur 14.000 bis 15.000 Patientinnen und Patienten geschätzt, also ca. 1,0 % aller Migränpatientinnen und -patienten. Dementsprechend konnte für 99,0 % der Patientinnen und Patienten ein Zusatznutzen nicht belegt werden.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) bewertet die prophylaktische Wirksamkeit der Migräne-Antikörper lediglich als moderat (AkdÄ 2020, Dicheva-Radev et al. 2020). Auch wenn es Hinweise auf vergleichsweise bessere Verträglichkeit gegenüber den herkömmlichen Migräneprophylaxemitteln gibt, empfiehlt die AKdÄ den Einsatz der drei Antikörper ebenfalls nur nach Versagen anderer Arzneimittel zur Migräneprophylaxe oder bei deren Unverträglichkeit. Nicht nur die deutlich höheren Jahrestherapiekosten von ca. 7.600 € bis zu 16.600 € je Patientin oder Patient gegenüber lediglich 43 € bis ca. 300 € für die bisher verfügbaren Medikamente mögen für diese Beurteilung ausschlaggebend sein. Gravierender ist, dass nach Einschätzung der AkdÄ mit den bisher erhobenen Daten die langfristige Sicherheit der Antikörper nicht ausreichend beurteilt werden kann und zudem mit den herkömmlichen Mitteln eine Verringerung der Migräneattacken durchaus erreicht werden konnte. Auch das Risiko für Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist momentan nicht einschätzbar, da diese in den Zulassungsstudien ausgeschlossen wurden. Dies ist insofern problematisch, da das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse durch Migräne erhöht ist und das Risiko aufgrund des Wirkmechanismus zusätzlich erhöht zu sein scheint (AkdÄ 2020).

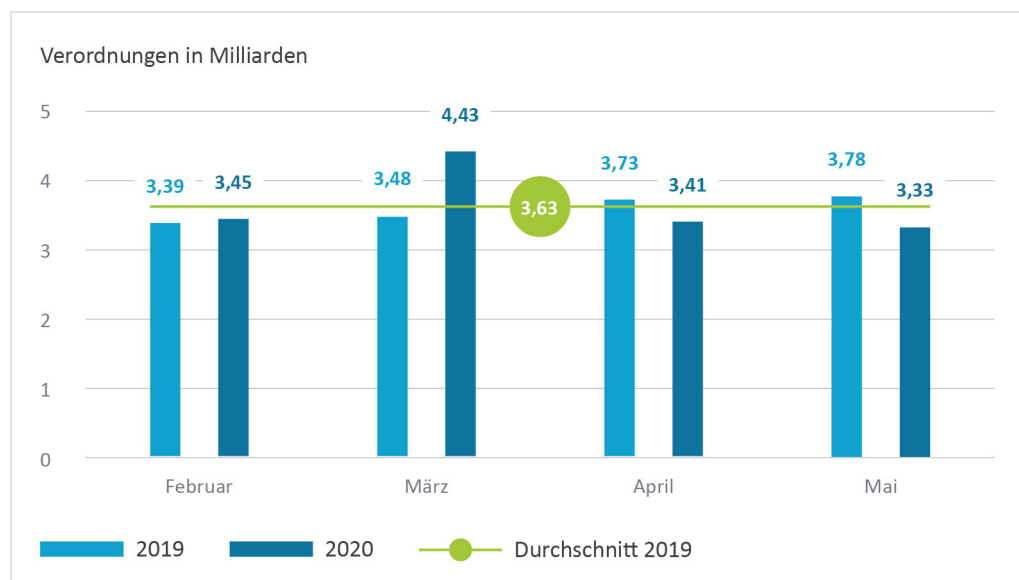
Im Jahr 2020 entfielen insgesamt 2,8 Mio. DDD auf diese neuen Antikörper zur Migräneprophylaxe, das entspricht Nettokosten von 54,0 Mio. € und bereits nach kurzer Marktpräsenz einer dauerhaften Prophylaxe für mindestens 7.000 Patientinnen und Patienten in der GKV.

1.5 Kurzer Ausblick auf den Arzneimittelmarkt 2020: Verordnungen in der Pandemie

Das Verordnungsgeschehen im Arzneimittelmarkt ist zu Beginn des Jahres 2020, insbesondere im Monat März, von einer im Vergleich zum Vorjahr deutlich höheren Verordnungsmenge geprägt. Es ist zu vermuten, dass sich dies durch das Anlegen von Vorräten erklären lässt, die als Reaktion auf die angekündigten Kontaktbeschränkungen infolge der Coronavirus-Pandemie getätigt wurden.

Wie in Abbildung 1-5 ersichtlich wird, fällt die Anzahl der verordneten Tagesdosen (DDD) mit 4,4 Mrd. im März 2020 sowohl gegenüber dem Vormonat 3,45 Mrd. als auch gegenüber dem Vorjahreswert (3,48 Mrd.) hoch aus. Im Schnitt sind 2019 etwa 3,63 Mrd. Tagesdosen verordnet worden, sodass der Monat März auch von einem mittelfristigen Trend abweicht. Im Folgemonat April 2020 kommt es dann zu einem vergleichsweise starken Absinken der verordneten Tagesdosen auf 3,41 Mrd., was im Vergleich zum Vorjahreswert (3,73 Mrd. DDD) einem prozentualen Rückgang von 8,6 % zum Vorjahresmonat entspricht. Im Mai sank der Verbrauch noch weiter auf 3,33 Mrd. DDD ab, was einem Rückgang um 11,9 % im Vergleich zum Mai 2019 entspricht.

Abbildung 1-5: Verordnungen in Tagesdosen für die Monate Februar bis Mai 2020 im Vergleich zum Vorjahr und zum monatlichen Durchschnitt 2019



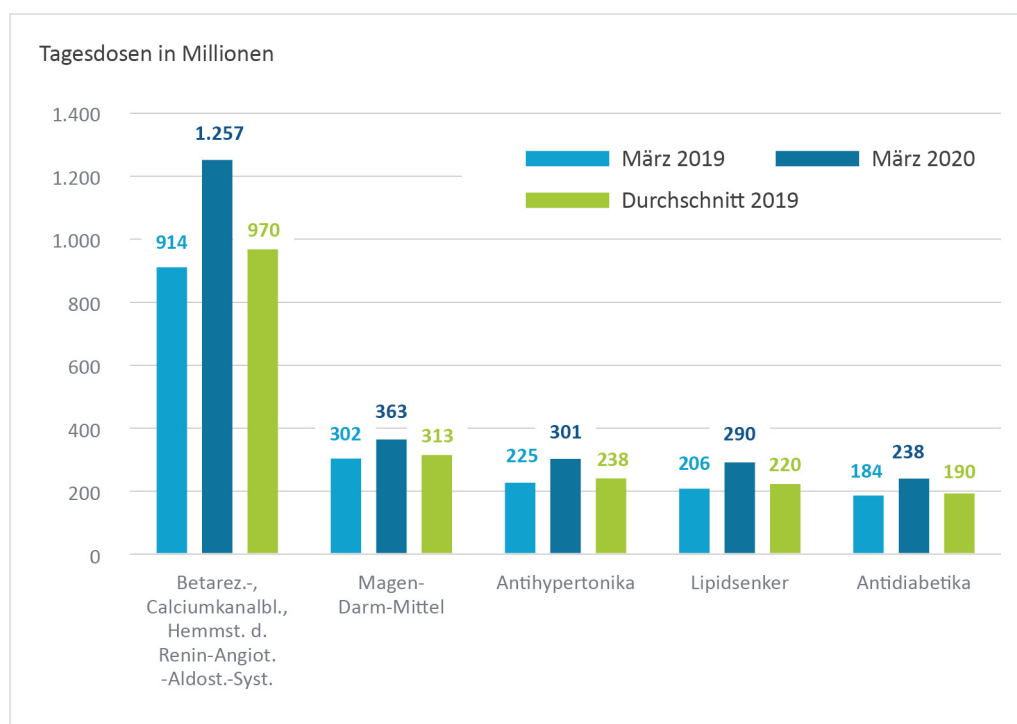
© WIdO 2020

Vergleichsweise geringer sind die Bewegungen bei der Anzahl der verordneten Packungen im gleichen Zeitraum: Diese steigen im März um lediglich 19 % (Tagesdosen 27 %). Dass die verordneten Packungen gegenüber den verordneten Tagesdosen weniger stark ansteigen, kann ein Hinweis darauf sein, dass vermehrt größere Packungen verordnet wurden, die bei der Behandlung von chronisch erkrankten Arzneimittelpatientinnen und -patienten eingesetzt werden.

Ähnlich wie bei den verordneten Tagesdosen verläuft die Entwicklung der Nettokosten. Im März sind diese im Vergleich zum Vorjahresmonat um 26,2 % von 2,86 Mrd. € auf 3,61 Mrd. € angestiegen, während sie im April von 2,99 Mrd. € im Jahr 2019 auf 2,87 Mrd. € im Jahr 2020 um 3,9 % gesunken sind, im Mai lag der Rückgang bei 6,8 %.

Betrachtet man die fünf verordnungsstärksten Indikationsgruppen für den Verordnungsmonat März 2020 im Vergleich zum Vorjahreswert, erkennt man bei faktisch allen diesen Gruppen einen deutlichen Anstieg der verordneten Tagesdosen im Vergleich zum Vorjahresmonat (Abbildung 1-6).

Abbildung 1-6: Verordnete Tagesdosen in den fünf verordnungsstärksten Indikationsgruppen im März 2020 im Vergleich zum Vorjahresmonat und monatlichen Durchschnitt 2019



Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Datenstand 03.06.2020

© WIdO 2020

Zu den verordnungsstärksten Gruppen im März 2020 gehören Herz-Kreislauf-Mittel (Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems), Antihypertonika und Lipidsenker sowie Magen-Darm-Mittel und Antidiabetika. Angesichts der im Februar 2020 kurzfristig erwarteten Kontaktbeschränkungen ab März haben sich vermutlich vor allem chronisch erkrankte Patientinnen und Patienten insbesondere bei diesen verordnungsstarken Arzneimittelgruppen einen Vorrat angelegt, der sich im Verordnungsanstieg niederschlägt. Während bei den Antihypertonika ein Verordnungsanstieg von „nur“ 19,9 % zu verzeichnen ist, lassen sich in den anderen Gruppen Steigerungen von bis zu 37,5 % beobachten. So wurden bei den Betarezeptorenblockern, Calciumkanalblockern und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Hemmstoffen im März 2020 knapp 1,3 Mrd. Tagesdosen verordnet, knapp 400 Mio. Tagesdosen mehr als im Vorjahresmonat (+37,6 %). Auch bei den Antidiabetika sind die Zuwächse mit +41 % deutlich sichtbar. Wie im Gesamtmarkt kann auch bei diesen Gruppen in den darauffolgenden Monaten April und Mai im Vergleich zum

Vorjahresmonat ein Rückgang der Verordnungen beobachtet werden: In den erwähnten fünf Gruppen liegt dieser Rückgang im April zwischen -2,1 % (Lipidsenker) und -10,8 % (Magen-Darm-Mittel).

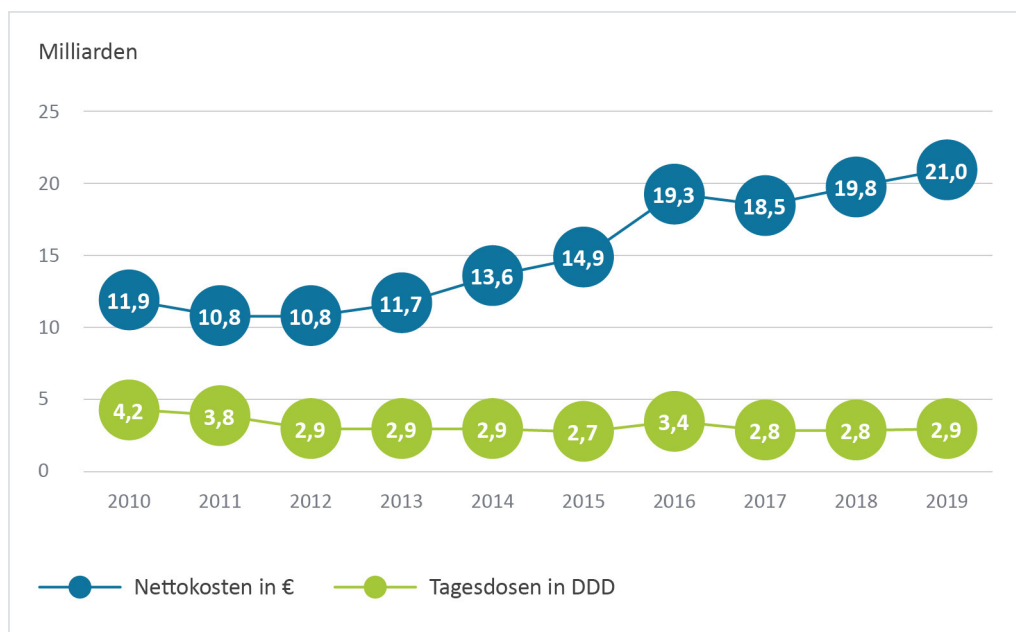
Insgesamt ist durch die sinkenden Verordnungszahlen im April und Mai zum jetzigen Zeitpunkt zu vermuten, dass sich das Anlegen von Vorräten auf den Monat März 2020 beschränkt hat und sich auch in den folgenden Monaten eine eher unterdurchschnittliche Verordnungsmenge zeigt, da zunächst die Vorräte der Großpackungen aufgebraucht werden. Die weitere Entwicklung, besonders in Verbindung mit ggf. weiteren einschränkenden Maßnahmen aufgrund der Pandemie, bleibt abzuwarten.

2 Der Markt der neuen und patentgeschützten Arzneimittel

2.1 Marktdynamik im Patentarzneimittelmarkt

Aus Wettbewerbssicht ist es entscheidend, ob für ein Arzneimittel bzw. seinen Wirkstoff noch Patente oder weitere Schutzfristen gültig sind. Ist ein Patent noch gültig, so ist der Markteintritt von Wettbewerbern mit dem gleichen Wirkstoff nicht möglich. Hersteller genießen in diesem Fall eine auf maximal 20 Jahre befristete Nutzungsexklusivität, welche durch ein „ergänzendes Schutzzertifikat“ sowie Unterlagenschutz um maximal fünf weitere Jahre verlängert werden kann. Vor dem Hintergrund eines Entwicklungszeitraums von etwa zehn Jahren zwischen Patentanmeldung und marktfähigem Produkt kann somit von einer durchschnittlich zehn- bis fünfzehnjährigen tatsächlichen Marktexklusivität ausgegangen werden (Schweitzer/Lu 2018).

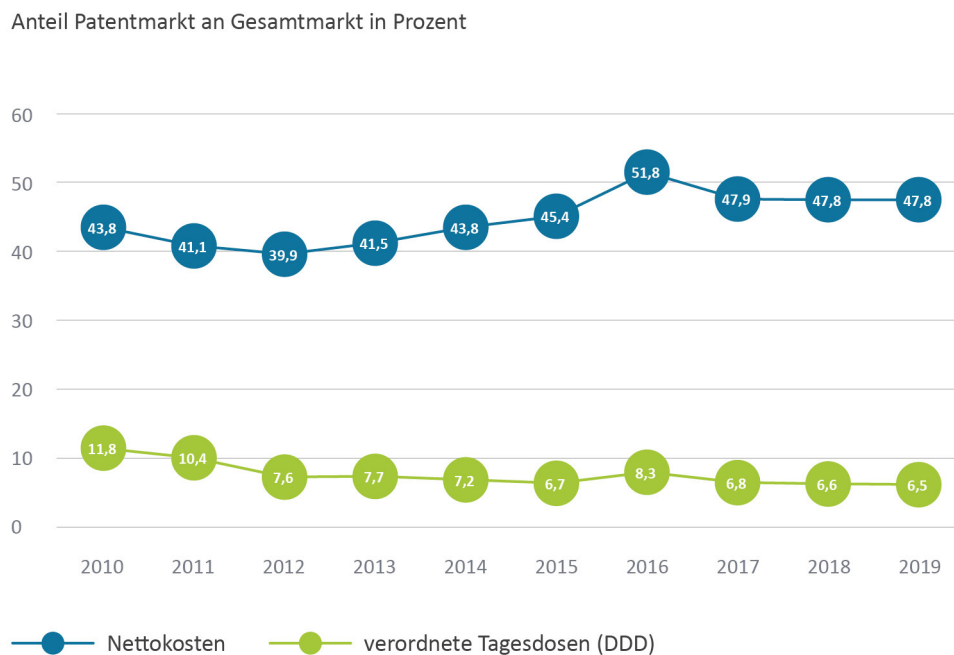
Abbildung 2-1: Verordnungen in Tagesdosen und Nettokosten im Patentmarkt seit 2010



Die Kosten für diesen Patentmarkt lagen 2019 bei 21,0 Mrd. € und haben sich gegenüber 2010 beinahe verdoppelt. Die Verordnungen entwickelten sich gegenläufig und sanken im gleichen Zeitraum (Abbildung 2-1). Folglich haben sich die durchschnittlichen DDD-Nettokosten 2019 gegenüber 2010 beinahe verdreifacht. Während die gesetzlichen Krankenkassen für eine Tagesdosis eines patentgeschützten Arzneimittels 2010 noch durchschnittlich 2,85 € ausgegeben haben, sind es im Jahr 2019 bereits 7,36 €. Zum Vergleich: Im Gesamtmarkt stiegen die DDD-Nettokosten im selben Zeitraum von 0,77 € auf 1,00 € (Abbildung 1-1). Dies zeigt, dass die Ausgaben und Preise im Patentmarkt deutlich stärker steigen als im restlichen Markt.

Auch in der Relation zum Gesamtmarkt nimmt der Patentmarkt eine gewichtige Rolle ein: Die Nettokosten für patentgeschützte Arzneimittel lagen 2019 bei 21,0 Mrd. €, was einem Anteil von 47,8 % am Gesamtmarkt entspricht. Dem steht ein Verordnungsanteil von lediglich 7 % gegenüber. Vor zehn Jahren lag der Nettokostenanteil des Patentmarktes bei vergleichbaren 43 % bei einem Verordnungsanteil von deutlich höheren 12 % (Abbildung 2-2).

Abbildung 2-2: Verordnungsanteil nach Tagesdosen und Nettokostenanteil des Patentmarktes seit 2010



Wie bereits in Kapitel 1 Abbildung 1-3 gezeigt, sind es nicht nur die Arzneimittel des Patentmarktes, die immer teurer werden, sondern insbesondere die neuen Arzneimittel, die innerhalb der letzten 36 Monate auf den Markt gekommen sind. Während die teuerste Packung aller neuen Markteinführungen im Zeitraum von 2009 bis 2011 knapp 58.000 € kostete (für das Arzneimittel Vpriv zur Behandlung der Enzymmangelkrankheit Morbus Gaucher Typ 1), war es im Zeitraum von 2018 bis 2020, das Arzneimittel Luxturna mit 345.000 €. Dieses wird zur Behandlung von Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautveränderung eingesetzt. Der Preis der teuersten Packung im Markt hat sich damit innerhalb von zehn Jahren mehr als versechsfacht. Dabei scheinen die Grenzen nach oben offen zu sein: Zolgensma, das aktuell teuerste Arzneimittel der Welt ist seit Mai 2020 auch in Europa zugelassen und seit dem 1. Juli 2020 auch auf dem deutschen Markt mit einem Listenpreis von 1,945 Mio. € verfügbar (Deutsches Ärzteblatt 2020). Dieses Gentherapeutikum ist zugelassen für die Behandlung von Kindern mit Spinaler Muskelatrophie, einer genetisch bedingten Muskelerkrankung, die durch schwere Lähmungserscheinungen geprägt ist.

Die Entwicklung an der Preisspitze spiegelt sich in den durchschnittlichen Preisen aller neuen Markteinführungen wieder. Allein in den letzten zwei Jahren – im Zeitraum von Januar 2018 bis Dezember 2019 – ist mit Einführung mehrerer extrem teurer Präparate der durchschnittliche Packungspreis der Marktneueinführungen von 4.875 € auf 13.687 € angestiegen (Abbildung 1-3). Im gleichen Zeitraum sind die Durchschnittspreise im restlichen Patentmarkt von 2.197 € auf 2.417 € vergleichsweise moderat um 10 % ebenfalls gestiegen.

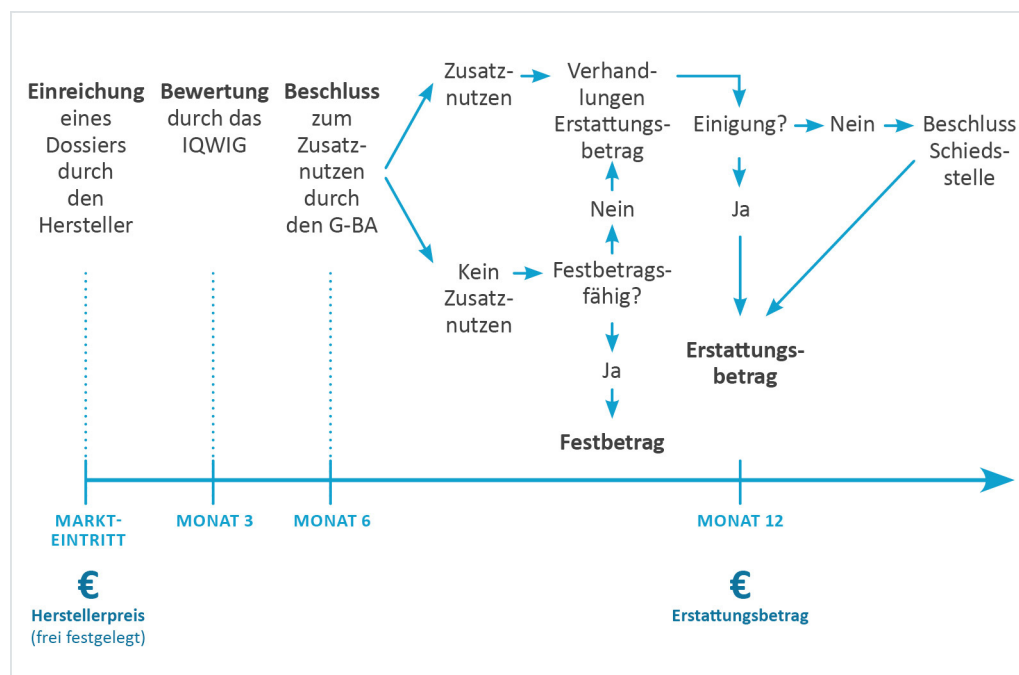
2.2 Frühe Nutzenbewertung und Preisentwicklung bei patentgeschützten Arzneimitteln seit 2011

Mit dem Ziel, steigende Ausgaben für Arzneimittel der gesetzlichen Krankenkassen zu reduzieren, ist am 1. Januar 2011 das AMNOG in Kraft getreten (Bundesministerium für Gesundheit 2016). Die damit eingeführte Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) brachte eine ordnungspolitische Richtungsänderung: Erstmals fanden eine transparente und evidenzbasierte Einordnung patentgeschützter Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in ihren therapeutischen Kontext und eine nachgelagerte Erstattungspreisvereinbarung zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und dem GKV-Spitzenverband (GKV-SV) statt. Vor 2011 oblag die Preisgestaltung allein dem pharmazeutischen Unternehmen.

Der Preis eines neuen Arzneimittels wird durch diese Regelung an seinem Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten gemessen, über den die Hersteller mit der Markteinführung einen Nachweis erbringen müssen. Dieser Nachweis kann unter anderem dadurch erfolgen, dass die Behandlung der indizierten Krankheit besser als zuvor erfolgt, der Heilungsprozess schneller verläuft, die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verbessert wird oder die Nebenwirkungen geringer sind als mit den bisherigen Therapieoptionen (Bundesministerium für Gesundheit 2016).

Der G-BA trifft auf Grundlage der wissenschaftlichen Bewertung der vorgelegten Nachweise die Entscheidung, ob ein Zusatznutzen vorliegt und welches Ausmaß dieser hat. Dieses Ergebnis ist die Grundlage für die darauffolgende Preisverhandlung zwischen dem GKV-SV und dem pharmazeutischen Unternehmen (Haas et al. 2019). Wenn kein Zusatznutzen festgestellt werden und das Arzneimittel keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden kann, wird die maximale Erstattungshöhe auf den Preis der vergleichbaren Therapien festgelegt. Wird hingegen einem neuen Arzneimittel ein Zusatznutzen attestiert, erfolgt die Preisverhandlung auf Grundlage der Nutzenbewertung unter Berücksichtigung des Wettbewerbs. Wenn in der Verhandlung keine Einigung erzielt wird, setzt eine Schiedskommission den Erstattungsbetrag fest, wobei dann auch das europäische Preisniveau einbezogen werden soll (GKV-Spitzenverband 2020). Der so ausgehandelte Erstattungsbetrag tritt ein Jahr nach Markteinführung in Kraft. Die ersten zwölf Monate müssen die gesetzlichen Krankenkassen den vom pharmazeutische Unternehmen festgelegten Preis vollständig erstatten (Abbildung 2-3).

Abbildung 2-3: Frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG



Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an SVR (2014)

© WIdO 2020

Mit dem Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AMVSG) wurden 2017 größere Justierungen am AMNOG vorgenommen. So wurden unter anderem mehrere Ausnahmetatbestände im Verfahren der Frühen Nutzenbewertung bzw. die nachfolgenden Preisverhandlungen für Kinderarzneimittel und Antibiotika geschaffen. Seitdem ist es auch möglich, bei der Vereinbarung von Erstattungsbeträgen bei nicht belegtem Zusatznutzen von der Vorgabe abzuweichen, dass der Erstattungsbetrag nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führen darf als die wirtschaftlichste Vergleichstherapie. Dies wurde für begründete Einzelfälle – wenn es für die Patientin oder den Patienten eine wichtige Therapieoption bedeuten kann – vorgesehen (Bundesministerium für Gesundheit 2017). Seither wurden in über zwei Dritteln der Fälle höhere Preise für Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen vereinbart (Haas et al. 2019). Diese Ausnahme wurde somit in kurzer Zeit zur Regel.

Konnten die Ziele des AMNOG erreicht werden?

Mit dem AMNOG sollten zwei maßgebliche Ziele verfolgt werden: So ist es gelungen, Transparenz über den therapeutischen Stellenwert einer Arzneimittelinnovation herzustellen. Mit der abgeschlossenen Nutzenbewertung steht eine umfassende Bestandsaufnahme des aktuellen Informationsstandes für ein neues Arzneimittel zur Verfügung, die bei neuen Erkenntnissen – neue klinische Studien oder Auswertungen, Zulassungen für neue Anwendungsgebiete – regelhaft aktualisiert wird. So wurden bis Ende 2019 zu insgesamt 273 neuen Arzneimitteln Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt. Darin zeigte sich für 172 Arzneimittel ein Zusatznutzen in wenigstens einer Teilpopulation, für 101 Arzneimittel konnte jedoch keinerlei zusätzlicher Nutzen im Vergleich mit den anderen verfügbaren Therapieoptionen gefunden werden. Diese Ergebnisse können somit einen Mehrwert für Patientinnen und Patienten und behandelnde Ärztinnen und Ärzte darstellen, um eine auf wissenschaftlicher Evidenz basierte Therapie durchführen zu können.

Zudem sollen die Ergebnisse der Frühen Nutzenbewertung demnächst niederschwellig und leicht erfassbar im Rahmen eines unabhängigen Informationssystems für Ärzte zur Verfügung gestellt werden (Bundesministerium für Gesundheit 2019). Allerdings lässt die geplante Ausgestaltung noch zu wünschen übrig. Da in der aktuell geplanten Form des Informationssystems zentrale Informationen fehlen, ist zu befürchten, dass Ärztinnen und Ärzte kaum in die Lage versetzt werden, einen tatsächlichen Überblick über den Stellenwert des betreffenden Arzneimittels im Therapiegebiet und die Einordnung der Kosten zu erhalten. Jedoch erscheint es allen Beteiligten klar, dass nur mit einer differenzierten Betrachtung der Ergebnisse zum Zusatznutzen ein Arzneimittel sinnvoll und wirtschaftlich einsetzbar ist (Litsch et al. 2019). Für die Ärztinnen und Ärzte wäre bei dem nunmehr beschrittenen Weg nicht erkennbar, für welche Patientengruppen das Arzneimittel überhaupt einen Zusatznutzen bietet. Zum anderen hat das AMNOG nicht nur ein Instrument zur evidenzbasierten Bewertung neuer Arzneimittel etabliert, sondern es wurde auch erstmals die Möglichkeit geschaffen, über die Preise dieser neuen Arzneimittel kollektiv zu verhandeln und so wirksam die Arzneimittelausgaben zu dämpfen. Doch konnte dieses Ziel des AMNOG auch erreicht werden?

Aus vergleichenden, länderübergreifenden Untersuchungen der Preisniveaus von Arzneimitteln (eine aktuelle Übersicht ist bei Schneider/Vogler 2019 zu finden) geht Deutschland regelmäßig als Hochpreisland für patentgeschützte Arzneimittel hervor (Vogler et al. 2014, Busse et al. 2016, Vogler et al. 2016, Busse et al. 2017). Dabei muss berücksichtigt werden, ob die ggf. virtuellen Listenpreise oder die faktischen verhandelten Preise im Preisvergleich genutzt werden. Eine Herausforderung in Deutschland besteht darin, dass pharmazeutischen Unternehmen mit ihren neuen Arzneimitteln direkten Zugang zum Markt haben. So gibt es in Deutschland auch trotz AMNOG keine sogenannte vierte Hürde, mit der nach der erfolgreichen europaweiten Zulassung zunächst die nationalen erstattungsrechtlichen Voraussetzungen festgelegt werden, bevor die neuen Arzneimittel den Patientinnen und Patienten verordnet werden können (Vogler 2018). Diese Freiheit wird von den Herstellern zur vergleichsweise frühzeitigen Markteinführung genutzt: In Deutschland sind neue Arzneimittel häufig früher im Markt als in anderen Ländern (Busse et al. 2015, Lackner et al. 2017).

Dazu kommt die Möglichkeit der freien Preisbildung, die zwar gegenüber der Zeit vor dem AMNOG mit zwölf Monaten kürzer ist, aber trotzdem innerhalb dieses Zeitraumes unbeschränkt gilt. Somit können pharmazeutische Unternehmen mögliche Abschläge, die durch die nachgelagerte Preisverhandlung entstehen, vorher einpreisen, um so den angestrebten Zielpreis als Verhandlungsergebnis zu erreichen. Schon ein nur geringer Zusatznutzen in einer kleinen Teilpopulation bedingt in der Regel einen Preisaufschlag gegenüber dem bisherigen Therapiestandard. Auswertungen des GKV-SV, der für die Krankenkassen zentral die Verhandlungen um die Erstattungsbeträge führt, zeigen, dass selbst für Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen bereits zu 70 % ein Aufschlag auf die Kosten des wirtschaftlichsten Therapiestandards möglich war (Haas et al. 2019). Dem intendierten Zweck des AMNOG, die Preise vorrangig am Nutzen zu orientieren, widerspricht diese Anpassung.

Folglich kann trotz AMNOG festgestellt werden, dass die gesetzlichen Rahmenbedingungen in Deutschland hohe Preise für Markteinführungen begünstigen. Eine Forderung, die insbesondere von Kostenträgerseite in den vergangenen Jahren immer wieder formuliert wurde, ist die rückwirkende Geltung des verhandelten Erstattungsbetrags ab dem ersten Tag (GKV-Spitzenverband 2016, Stoff-Ahnis 2020).

Führt das AMNOG zu Versorgungsproblemen?

Einerseits wird als wesentlicher Verdienst des AMNOG hervorgehoben, dass in einem geregelten Verfahren mit transparenter, auf Evidenz basierender Methodik der Stellenwert eines neuen Wirkstoffs in seinem therapeutischen Umfeld bewertet werden kann. Folglich wird schon zu einem frühen Zeitpunkt deutlich, welche Arzneimittel therapeutisch einen Nutzen haben und welche aus therapeutischer Sicht verzichtbar sein könnten. Andererseits wird argumentiert, dass das AMNOG zu Versorgungsdefiziten führe, da es Marktrückzüge der pharmazeutischen Unternehmen verstärke (Cassel/Ulrich 2019).

Seit 2011 wurden insgesamt 46 Arzneimittel nach oder während der Nutzenbewertung wieder vom Markt genommen. 16 davon sind dem Markt nur kurzzeitig aus verhandlungstaktischen Gründen entzogen worden und inzwischen nach erneuten Bewertungsverfahren mit meist besserer Evidenzgrundlage oder nach letztlich doch erfolgter Preiseinigung wieder im Markt. Die restlichen 30 nicht mehr im Markt befindlichen Arzneimittel bedeuten aber nicht ein Versagen des AMNOG, sondern sind vielmehr Ausdruck seines Funktionierens: Für die zurückgezogenen Arzneimittel konnte meist kein Zusatznutzen gezeigt werden und die Hersteller waren in der Folge nicht bereit, den dann zwingend niedrigeren Erstattungsbetrag auf dem Niveau der jeweiligen Vergleichstherapie zu akzeptieren. Das Ziel, die Spreu vom Weizen zu trennen, wurde erreicht. Von den Herstellern wurde in diesen Fällen die Marktrücknahme in Deutschland vermutlich in Kauf genommen, um zu verhindern, dass ein niedriger deutscher Preis als Referenzpreis in die Arzneimittelpreisbildung anderer Länder Eingang findet (AkdÄ 2013). Zehn der 30 Arzneimittel hatten zunächst einen Zusatznutzen, wurden im Laufe der Zeit aber wegen mangelnder Wirksamkeit oder zunehmender Produktkonkurrenz von den Herstellern weltweit vom Markt genommen, oder es wurden keine Gründe für die Marktrücknahme in Deutschland gegeben.

Mit den 31 endgültig zurückgezogenen Arzneimitteln wurden während ihrer Marktpräsenz Nettokosten von insgesamt 1,62 Mrd. € erzielt, für alle 15 inzwischen wieder in den Markt zurückgekehrten Arzneimittel entstanden vor dem Zeitpunkt ihres Rückzugs weitere Nettokosten in Höhe von knapp 800 Mio. €, zusammen also über 2,4 Mrd. €. Diese Kosten entstanden für Arzneimittel, für die meist mindestens gleichwertige und wirtschaftlichere Alternativen zur Verfügung stehen. Allein für die Antidiabetika Eucreas und Icandra mit der Wirkstoffkombination Vildagliptin/Metformin entstanden seit 2011 bis zu deren Marktrücknahmen 2015 wegen nicht belegten Zusatznutzens Nettokosten in Höhe von 296 Mio. €. Der über die Schiedsstelle festgelegte Erstattungsbetrag mit über 50 % Abschlag wurde in leicht modifizierter Form erst 2018 vom Hersteller akzeptiert. Die Produkte wurden wieder angeboten, auch wenn noch immer kein Zusatznutzen belegt ist.

Dieses Ergebnis unterstreicht auch generell die Problematik des schnellen, freien Marktzugangs im ersten Jahr ohne eine sogenannte vierte Hürde, wie sie in anderen Ländern üblich ist. Gerade bei versorgungsrelevanten Arzneimitteln kann es ein Vorteil sein, wenn bereits nach der Zulassung und vor Marktzugang eine Bewertung durchgeführt wird. Denn ein früher, unbeschränkter Marktzutritt birgt auch immer ein Sicherheitsrisiko für die Patientinnen und Patienten, da das Nebenwirkungsspektrum bei Markteintritt häufig noch nicht vollständig bekannt ist. Zudem könnte auf einen nachträglichen Marktrückzug des Produktes verzichtet werden, womit unnötige Belastungen der betroffenen Patienten vermieden würden.

Marktrückzüge gibt es auch nicht erst seit Einführung des AMNOG, denn sowohl aus wirtschaftlichen als auch therapeutischen Gründen sind Beispiele bekannt (Ujeyl/Schlegel 2015). Besonders bedenklich ist es, wenn Arzneimittel mit unsicheren Daten frühzeitig in den Markt kommen und sich im Zuge des breiten Einsatzes Sicherheitsbedenken herausstellen, die zu einer Rücknahme des Arzneimittels führen. Ein frühzeitiger Markteintritt mit geringer Datengrundlage birgt die große Gefahr, dass beispielsweise nicht vorhergesehene Nebenwirkungen zu Lasten der Patientinnen und Patienten auftreten, die durch klinische Studien bereits im Vorfeld hätten erkannt werden können. Eine weitere Gefahr ist, dass das Arzneimittel bei der Anwendung an größeren, nicht selektierten Patientengruppen keine Wirkung zeigt. Für das Antiepileptikum Trobalt ergab schon das AMNOG-Verfahren 2012 keinen Zusatznutzen. Der Hersteller hat das Mittel zunächst frühzeitig vom deutschen Markt genommen. Mitte 2017 erfolgte dann auch weltweit der Rückzug, da Trobalt offenbar sein therapeutisches Versprechen in der Praxis nicht ausreichend einlösen konnte (Tröbitscher 2017). Auch die aufgrund der Coronavirus-Pandemie geführten Debatten um eine frühzeitige Zulassung von hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht ausreichend geprüften Arzneimitteln gegen COVID-19 sind in diesem Kontext anzuführen (BfArM 2020, Der Arzneimittelbrief 2020, Müller 2020).

Wie erfolgreich sind die aktuellen Möglichkeiten zur Preisfindung im Rahmen des AMNOG?

Um die Frage zu beantworten, welche Einsparungen durch die Preisverhandlungen in den letzten Jahren erreicht wurden, können die Differenzen der Listenpreise bei Markteinführung und den sich nach den Verhandlungen auf Basis der Erstattungsbeiträge ergebenden Preisen gebildet und über die Zeit aufsummiert werden. Danach konnten im Jahr 2019 die Ausgaben um insgesamt 3,61 Mrd. € bei einem Bruttoumsatz von 12,68 Mrd. € verringert werden. Zu vermuten ist allerdings, dass pharmazeutische Hersteller mit hohen Preisen bei Markteintritt einstiegen, die dann bei der folgenden Preisverhandlung reduziert werden. So steigen trotz dieser Preisabschläge nach den Preisverhandlungen die Gesamtausgaben im Patentmarkt weiter an (siehe oben).

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung und die Differenzen zwischen dem ursprünglichen Listenpreis der Hersteller (Preis des pharmazeutischen Unternehmers (PPU)) und dem aktuell verhandelten Erstattungspreis (APU) für die neuen Arzneimittel sind in Tabelle 2-1 gelistet. Auffällig ist auch in diesem Ausschnitt, dass eine Vielzahl von Präparaten als höchstes Ergebnis der Nutzenbewertung keinen bzw. keinen belegbaren Zusatznutzen attestiert bekommen. Auch wenn in der Vergangenheit gezeigt werden konnte, dass sich der mittlere Preisabstand zwischen Arzneimitteln mit Zusatznutzen von denen ohne Zusatznutzen signifikant unterscheidet (Schröder/Telschow 2017), so stellt Tabelle 2-1 exemplarisch dar, wie unterschiedlich diese Preisreduzierungen auch innerhalb einer Zusatznutzenkategorie ausfallen können.

Demnach erhalten Arzneimittel insgesamt einen Abschlag zwischen 5 % und 59 % während sich das Bild zwischen Arzneimitteln nach Zusatznutzen nicht stark unterscheidet. Arzneimittel mit Zusatznutzen sind durch einen Abschlag zwischen 5 % und 51 % gekennzeichnet, während der Abschlag für Arzneimittel, für die kein Zusatznutzen attestiert werden konnte, zwischen 7 % und 59 % liegt. Erklärend ist zu beachten, dass die Markteinführungspreise vom pharmazeutischen Hersteller frei gewählt werden und sich die Rationalität bei der Festlegung der Preishöhe zwischen den pharmazeutischen Herstellern oder den verschiedenen Produkten deutlich unterscheiden dürfte.

Tabelle 2-1: Ergebnisse der Nutzenbewertung und die Differenzen zwischen dem ursprünglichen Listenpreis der Hersteller (PPU) und dem aktuell verhandelten Erstattungspreis (APU) für die neuen Arzneimittel des Jahres 2018, für die bis Mai 2020 ein Erstattungsbetrag verhandelt wurde

Präparat	Wirkstoff	Hauptindikationsgruppe	Höchstes Nutzenbewertungsergebnis	ursprünglicher Hersteller-Listenpreis (PPU) der verordnungstärksten Packung in €	Niedrigster Herstellerabgabepreis (APU) der verordnungstärksten Packung in €	Abschlag in %	Verordnungen des Präparates 2019 in Tsd.
Trelegy Ellipta	Vilanterol, Umeclidinium-bromid und Fluticasonfuroat	chronische Atemwegserkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	200,70	162,43	19,1	95,0
Elebrato Ellipta	Vilanterol, Umeclidiniumbromid und Fluticasonfuroat	chronische Atemwegserkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	200,70	162,43	19,1	55,8
Biktarvy	Emtricitabin, Tenofoviralfenamid und Bictegravir	Infektionskrankheiten	Zusatznutzen ist nicht belegt	2.340,00	2.167,50	7,4	43,4
Aimovig	Erenumab	Schmerzen und Entzündungen	beträchtlicher Zusatznutzen	535,76	383,36	28,4	40,7
Imfinzi	Durvalumab	Krebserkrankungen	beträchtlicher Zusatznutzen	552,00	472,53	14,4	39,3
Steglujan	Sitagliptin und Ertugliflozin	Diabetes	Zusatznutzen ist nicht belegt	249,90	177,01	29,2	35,5
Ocrevus	Ocrelizumab	Immuntherapie	geringer Zusatznutzen	6.750,00	5.125,00	24,1	22,6
Fasenra	Benralizumab	chronische Atemwegserkrankungen	geringer Zusatznutzen	2.762,50	2.079,31	24,7	14,0
Reagila	Cariprazin	Erkrankungen des Nervensystems	geringer Zusatznutzen	529,94	259,27	51,1	13,8
Veltassa	Patiromercalcium	Sonstige	Zusatznutzen ist nicht belegt	300,00	183,28	38,9	9,3
Adynovi	Ruriococog alfa pegol	Erkrankungen des Blutsystems	Zusatznutzen ist nicht belegt	2.340,00	1.804,00	22,9	7,1
Hemlibra	Emicizumab	Erkrankungen des Blutsystems	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	4.917,17	3.879,83	21,1	5,8
Symkevi	Ivacaftor und Tezacaftor	chronische Atemwegserkrankungen	beträchtlicher Zusatznutzen	5.491,78	5.217,19	5,0	5,6
Juluca	Dolutegravir und Rilpivirin	Infektionskrankheiten	Zusatznutzen ist nicht belegt	2.715,75	2.025,00	25,4	5,2
Ravicti	Glycerolphénylbutyrat	Stoffwechselerkrankungen	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	325,00	208,00	36,0	5,2
Crysvita	Burosumab	Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	10.163,00	7.650,00	24,7	4,6
Ilumetri	Tildrakizumab	Immuntherapie	Zusatznutzen ist nicht belegt	4.122,90	2.792,00	32,3	4,3

...

Fortsetzung Tabelle 2-2: Ergebnisse der Nutzenbewertung und die Differenzen zwischen dem ursprünglichen Listenpreis der Hersteller (PPU) und dem aktuell verhandelten Erstattungspreis (APU) für die neuen Arzneimittel des Jahres 2018, für die bis Mai 2020 ein Erstattungsbetrag verhandelt wurde

Präparat	Wirkstoff	Hauptindikationsgruppe	Höchstes Nutzenbewertungsergebnis	ursprünglicher Hersteller-Listenpreis (PPU) der verordnungstärksten Packung in €	niedrigster Herstellerabgabepreis (APU) der verordnungstärksten	Abschlag in %	Verordnungen des Präparates 2019 in Tsd.
Braftovi	Encorafenib	Krebserkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	1.604,67	1.405,99	12,4	4,3
Alkindi	Hydrocortison	Immuntherapie	Zusatznutzen ist nicht belegt	145,00	102,00	29,7	4,1
Verzenio	Abemaciclib	Krebserkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	2.674,00	1.961,54	26,6	4,0
Mektovi	Binimetinib	Krebserkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	3.056,51	1.250,31	59,1	2,8
Sialanar	Glycopyrroniumbromid	Magen-Darm-Erkrankungen	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	491,00	400,00	18,5	2,0
Prevymis	Letermovir	Infektionskrankheiten	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	4.650,24	4.105,25	11,7	1,9
Onpattro	Patisiran	Erkrankungen des Nervensystems	beträchtlicher Zusatznutzen	8.529,41	7.583,33	11,1	1,8
Odomzo	Sonidegib	Krebserkrankungen	Zusatznutzen ist nicht belegt	5.837,50	4.440,00	23,9	0,5
Lamzede	Velmanase alfa	Stoffwechselerkrankungen	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	15.500,00	8.800,00	43,2	0,5
Cablivi	Caplacizumab	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	4.609,93	3.577,89	22,4	0,4
Myalepta	Metreleptin	Stoffwechselerkrankungen	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	67.500,00	55.781,25	17,4	0,2
Tegsedi	Inotersen	Erkrankungen des Nervensystems	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	44.951,93	21.584,00	52,0	0,2
Vyxeos	Cytarabin und Daunorubicin	Krebserkrankungen	beträchtlicher Zusatznutzen	6.300,00	5.150,00	18,3	0,1
Mepsevii	Vestronidase alfa	Stoffwechselerkrankungen	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	2.039,00	1.480,00	27,4	0,0
Zinplava	Bezlotoxumab	Infektionskrankheiten	geringer Zusatznutzen	2.950,00	2.360,21	20,0	0,0
Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	Krebserkrankungen	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	10.530,00	6.750,00	35,9	0,0
Ozempic	Semaglutid	Diabetes	geringer Zusatznutzen	136,40	73,63	46,0	0,0

Stellt man die Umsätze der Arzneimittel, die in den Jahren 2011 bis 2019 einer Frühen Nutzenbewertung unterzogen wurden und für die bis Ende 2019 ein Erstattungsbetrag verhandelt wurde, den Umsätzen gegenüber, die sich ergeben hätten, wenn der verhandelte Erstattungsbetrag bereits bei Markteinführung gegolten hätte, zeigen sich die Mehrbelastungen der GKV durch die herstellerseitige freie Preisbildung im ersten Jahr. Addiert man diese Mehrkosten, die aufgrund der freien Preisbildung im ersten Jahr angefallen sind, so ergeben sich in Summe 1.227 Mio. €, die die GKV in den Jahren 2011 bis 2019 hätte einsparen können, wenn die vereinbarten Erstattungsbeträge bereits ab der Markteinführung gültig gewesen wären. Allein für das Jahr 2019 summieren sich diese Mehrkosten auf 46 Mio. €. Umsätze von Festbetrags-Arzneimitteln und von Arzneimitteln ohne Erstattungsbeträge (wegen Marktrückzügen, fehlendem Preiskennzeichen oder noch fehlender Preiseinigung) sind in dieser Berechnung nicht enthalten, da die Preisdifferenzen für diese nicht berechnet werden können.

Doch nicht nur zur Markteinführung werden Erstattungsbeträge verhandelt; diese schließen sich im Regelfall auch nach einer Neubewertung an, wenn beispielsweise ein neues Anwendungsgebiet zugelassen wird und damit größere Patientenpopulationen neu erschlossen werden oder wenn sich die Bewertung des Zusatznutzens ändert, beispielsweise bei Vorliegen neuer Studienergebnisse. Auch hier sollte es möglich sein, den verhandelten Erstattungsbetrag zwölf Monate rückwirkend gelten zu lassen: Denn die Patientinnen und Patienten im neuen Anwendungsgebiet können schon ab dem Zeitpunkt der Zulassungserweiterung mit dem Arzneimittel behandelt werden, der neu verhandelte Preis steht aber erst später fest (Litsch et al. 2019). Bezieht man diese – sowohl positiven als auch negativen – Preisänderungen nach Neubewertungen in die Berechnung mit ein, so addieren sich die Mehrkosten seit 2011 sogar auf 1,75 Mrd. € für zu hohe Preise aufgrund bislang nicht möglicher rückwirkender Geltung, davon allein 180 Mio. € für das Jahr 2019. Die Hersteller profitieren also weiterhin deutlich von der freien Preisbildung.

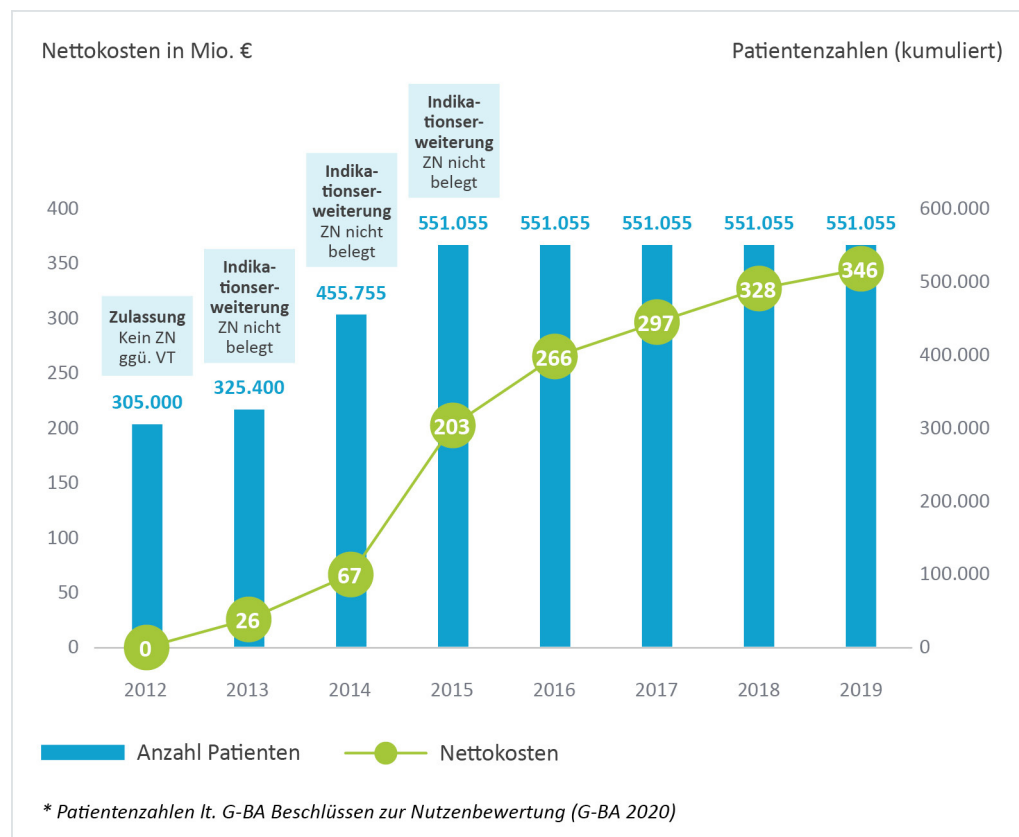
Wie passen die verhandelten Preise und Patientenzahlen bei Indikationserweiterungen zusammen?

Im Laufe des Produktlebens eines Arzneimittels kommt es in vielen Fällen zu einer Ausweitung der zugelassenen Anwendungsgebiete. Dabei stellt sich die Frage, ob Indikationserweiterungen, die auch mit einer größeren Anzahl an behandelbaren Patientinnen und Patienten einhergehen, in den nachfolgenden Preisverhandlungen angemessen Berücksichtigung finden. Exemplarisch wird hier der „Weg“ des Arzneimittels Eylea nachgezeichnet: Ende des Jahres 2012 wurde dieses Medikament zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration ohne einen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber dem Wirkstoff Ranibizumab für eine Patientenpopulation von ca. 305.000 Patientinnen und Patienten zugelassen. In den folgenden drei Jahren erfolgten Zulassungserweiterungen auf insgesamt fünf Anwendungsgebiete¹. Ein Zusatznutzen konnte jedoch in keinem der Fälle belegt werden. In Summe hat sich bei Eylea die durch die Zulassung adressierte Patientenpopulation innerhalb von drei Jahren von ursprünglich 305.000 auf 550.000 nahezu verdoppelt. Der Erstattungsbetrag von Eylea ist allerdings, bezogen auf den ersten Erstattungsbetrag aus dem

¹ 2013: Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses; 2014: Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems bei Erwachsenen; 2015: Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses und zur Behandlung von Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation

Jahr 2013, sogar um ca. 5 % angestiegen. Hier werden keine Kostenreduktionen erreicht, obwohl der Behandlungsumfang gemäß Patientenzahl eines der Kriterien für die Preisverhandlungen ist. Folglich stiegen auch die Nettokosten und sorgen dafür, dass dieses Arzneimittel 2019 mit über 345 Mio. € auf Rang 11 der nettokostenstärksten Arzneimittel der GKV rangiert (Abbildung 2-4). Zwar bietet das AMNOG für Arzneimittel, die ab 2011 in den Markt kamen, die Möglichkeit der erneuten Preisverhandlung bei neuen Anwendungsgebieten, die Preise (Erstattungsbeträge) werden aber nur selten trotz der Erweiterung der Patientenzahl reduziert. Auch wenn die Preisverhandlungen keinem festgelegten Algorithmus folgen, sollte anzunehmen sein, dass – gerade bei nicht belegtem Zusatznutzen – bei einer Erhöhung der behandelbaren Patientenzahl mit einer angemessenen Senkung des Erstattungsbetrags reagiert wird.

Abbildung 2-4: Nettokosten und Anzahl der von der Zulassung adressierten Patientinnen und Patienten nach Indikationserweiterungen für das Arzneimittel Eylea seit dessen Markteinführung 2012



Quelle: WIdO, Gemeinsamer Bundesausschuss (2020)

© WIdO 2020

Grundsätzlich sind Indikationserweiterungen positiv zu bewerten, da sie das Spektrum der verfügbaren Therapieoptionen erweitern. Wenn die Arzneimittel in den neuen Anwendungsgebieten jedoch keinen Zusatznutzen zu bestehenden Vergleichstherapien aufweisen, sollte sich dies im Preis niederschlagen. Beim Beispiel Eylea vergrößert sich die Patientenpopulation bei gleichem oder – wie hier – sogar steigendem Preis, ohne dass dies eine echte Verbesserung für die Versorgung darstellt.

Ist das AMNOG eine ausreichende Antwort auf den Trend zu immer teureren Patentarzneimitteln?

Der Arzneimittelmarkt befindet sich in stetem Wandel, die Entwicklung von Arzneimitteln wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. So sind unter anderem gesetzliche Rahmenvorgaben und Erstattungsbedingungen nicht zu unterschätzende Größen, die bei Herstellern die strategische Entscheidung zur Entwicklung eines Arzneimittels beeinflussen. Der medizinische Erkenntnisstand bietet heute deutlich mehr Möglichkeiten und Therapieansätze. Die Ursachen und die Entstehung von Krankheiten sind auch durch die Aufschlüsselung des menschlichen Genoms in vielen Gebieten heute besser erforscht als noch vor wenigen Jahren. So sind viele genetische und molekulare Strukturen im menschlichen Organismus, deren Veränderungen zu Erkrankungen führen, erst seit wenigen Jahren wissenschaftlich untersuchbar. Mit diesem Wissen können für eine zielgerichtete Behandlung andere Strategien verfolgt und neue Arzneimittel entwickelt werden.

Die damit ermöglichte differenzierte und zielgerichtete Behandlung bedingt aber auch, dass Arzneimittel bei Patientinnen und Patienten nur dann gut wirksam sind, wenn definierte biologische Prozesse die tatsächliche Ursache der Krankheit sind. Bei allen anderen sind diese Arzneimittel oft deutlich weniger effektiv, können durch Resistenzbildung umgangen werden oder sind einfach wirkungslos. Arzneimittel mit speziellen Wirkprinzipien, wie beispielsweise monoklonale Antikörper, sind in den vergangenen ca. 20 Jahren verstärkt entwickelt worden. Eine weitere Spezialisierung deutet sich mit den nun auf den Markt gekommenen Gentherapeutika wie Kymriah, Yescarta und Zolgensma an. Diese sind jeweils nur für sehr wenige Patientinnen und Patienten einsetzbar und dies zu bis vor kurzem noch unvorstellbar hohen Preisen.

Wenn jedoch mit diesen Arzneimitteln auch nur ein kleiner Teil einer Patientenpopulation sinnvoll behandelt werden kann, ist dies für die Industrie ein Argument zur Rechtfertigung hoher Preise, die sich nicht immer proportional zur Anzahl der behandelten Patientinnen und Patienten verhalten. Das zeigt das Beispiel Eylea zeigt (siehe oben). Doch was bedeutet diese Entwicklung für die damit verbundenen Gesamtkosten? Bei der Aufteilung einer Population in mehrere voneinander abgrenzbare Teilpopulationen entstehen fast zwangsläufig höhere Gesamtkosten, da sich diese aus der Multiplikation von Mengen und Preisen addiert über alle Teilpopulationen ergeben. Je mehr Teilpopulationen von einer zielgerichteten Behandlung profitieren können, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Gesamtkosten steigen. Diesen Aspekt nimmt das AMNOG bisher nicht in den Blick. Aktuell wird lediglich auf das Verhältnis zwischen Kosten und (Zusatz-)nutzen jedes einzelnen Arzneimittels gegenüber seiner Vergleichstherapie geachtet, aber nicht darauf, ob die aufgerufenen bzw. verhandelten Preise auch in der Gesamtheit angemessen sind und auf Dauer von der Solidargemeinschaft bezahlt werden sollten. Hierfür gibt es keinen Algorithmus. So wird es darauf ankommen, Nutzenbewertung und Preisfindung für diese und weitere Perspektiven zu öffnen, wenn der medizinische Fortschritt weiterhin finanzierbar sein und allen Patientinnen und Patienten mit Behandlungsbedarf uneingeschränkt zugutekommen soll.

2.3 Patentarzneimittel ohne Nutzenbewertung - der Bestandsmarkt

Nach wie vor ist der Patentmarkt auch durch den sogenannten Bestandsmarkt geprägt. Dieser umfasst aktuell oder ehemals patentgeschützte Arzneimittel ohne Zweitanbieter, die bereits vor Einführung des AMNOG im Jahr 2011 auf dem Markt waren. Aufgrund ihrer nach wie vor hohen Gesamt-Nettokosten besitzen diese Arzneimittel einen bedeutenden Stellenwert mit einem Marktanteil von ca. 43 % des Patentarzneimittelmarktes.

Eine im AMNOG ursprünglich verankerte Nutzenbewertung von versorgungsrelevanten Patentarzneimitteln des Bestandsmarktes wurde 2014 wieder aufgehoben (14. SGB-V-Änderungsgesetz). Zwar können seit 2017 mit dem AMVSG auch Bestandsmarkt-Arzneimittel ausnahmsweise für eine Nutzenbewertung herangezogen werden, doch nur, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wird. Da Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen unter den bestehenden EU-Regularien jedoch selbst bei sehr stark abweichenden Therapiegebieten gar keinen neuen Unterlagenschutz erhalten (GKV-Spitzenverband 2017), ist die Effektivität dieser Regelung zu hinterfragen. Erst im zweiten. Halbjahr 2019 wurde für den Wirkstoff Vigabatrin die erste Bestandsmarktbewertung für zwei neue Anwendungsgebiete begonnen, Anfang 2020 folgte für den Wirkstoff Ranibizumab ein weiterer Aufruf zur Nutzenbewertung.

Um die Preise und Kosten in diesem Bereich zu kontrollieren, wurde das Preismoratorium für die Arzneimittel des Bestandsmarktes, die nicht festbetragsregelt sind, seit seiner Einführung 2009 bis heute aufrechterhalten und wird – nach wiederholter Evaluation – regelmäßig verlängert, aktuell gilt es bis Ende 2022. Liegen die Herstellerabgabepreise über den Preisen zum Stichtag 1.8.2009, so muss der Hersteller die Differenz zwischen Stichtagspreis und Herstellerabgabepreis in Form von Herstellerabschlägen abführen. Faktisch sind die Preise somit zum Stichtag eingefroren und können seit 2018 nur im Rahmen eines Inflationsausgleichs erhöht werden.

Im Laufe der vergangenen Jahre hat sich dieses eigentlich temporäre Instrument als unverzichtbar im Sinne der Ausgabendämpfung herausgestellt. Auch zukünftig wird das Preismoratorium für die Preis- bzw. Ausgabenregulierung insbesondere in den Marktsegmenten der generika- bzw. biosimilarfähigen Nicht-Festbetragsarzneimittel und der weiteren Altoriginale erforderlich sein, da diese zu großen Teilen weder im Wettbewerb stehen und bisher auch von keinen anderen Regulierungsinstrumenten erfasst werden.

Dass man bei Auslaufen des Moratoriums durchaus von Preisanstiegen ausgehen kann, zeigt die Ausnutzung des Inflationsausgleichs, den die Hersteller seit 2018 jährlich zum 1. Juli durch das AMVSG gewährt bekommen. In den ersten sechs Monaten des Jahres 2018 haben immer mehr Hersteller von der Möglichkeit Gebrauch gemacht, sodass am Ende des Jahres bereits für ein Viertel der Packungen eine Preisanpassung erkennbar war. Die Kosten auf Basis der Herstellerpreise erhöhten sich dadurch um ca. 55 Mio. €. Dieser Trend setzte sich mit der zweiten Runde zum 1. Juli 2019 noch deutlich stärker fort, sodass bis Ende des Jahres für 65 % der vom Preismoratorium betroffenen Arzneimittel die Preise erhöht wurden. Ausgabenseitig zeigt sich dies auch an einem Rückgang der Preismoratoriumsabschläge seit 2018, da die wegen früherer Preiserhöhungen zu zahlenden Abschläge nun abgeschmolzen werden. Zusammengefasst hat der Inflationsausgleich 2019 zu Mehreinnahmen der Hersteller in Höhe von 155 Mio. € auf Ebene der Herstellerabgabepreise geführt. Wegen der Zuschläge der Handelsstufen und der Mehrwertsteuer entspricht dies zusätzlichen Ausgaben für die GKV von 181 Mio. €.

Einige Hersteller haben erkannt, dass ältere Wirkstoffe auch für andere Indikationen eingesetzt werden können. Dies bedeutet zum einen geringere Aufwände für Forschung und Entwicklung und zum anderen keine gänzlich neue Zulassung mit entsprechendem umfassenden Studienprogramm. In Bezug auf das AMNOG besteht hier trotz erweiterter Regelung im AMVSG noch immer eine Regulierungslücke: Von der Nutzenbewertung und den nachfolgenden Preisverhandlungen scheinen die neuen Anwendungsgebiete alter Bestandsmarktwirkstoffe weitgehend nicht betroffen zu sein.

In der Wahl ihres Markteintrittspreises genießen die pharmazeutischen Unternehmen daher alle Freiheiten und wissen diese offenbar auch zu nutzen. So gab es in den vergangenen Jahren mehrere markante Beispiele, bei denen sich die Preise weder an den tatsächlichen Entwicklungs- oder Produktionskosten noch am damit verbundenen Nutzen für die Patientinnen und Patienten orientieren, sondern vielmehr am höchstmöglichen indikationsbezogenen Preisniveau (Schröder/Telschow 2017, Lohmüller et al. 2019) – natürlich aus ökonomischer Perspektive nachvollziehbar.

Altbekannte Wirkstoffe, deren kommerzieller Höhepunkt lange zurückzuliegen schien, werden dieser Strategie folgend vom Markt genommen und bald darauf als unverzichtbar und konkurrenzlos wieder mit neuem, deutlich höherem Preis eingeführt. Beispiele hierfür sind die Wirkstoffe Carmustin, Parathyroid oder Natrium-Pentosanpolysulfat (Schröder/Telschow 2017, Lohmüller et al. 2019). Zudem werden solche lang erforschten Wirkstoffe mit vergleichsweise geringen Aufwendungen für weitere Indikationen reaktiviert. Eine frühe Nutzenbewertung kann meist nicht durchgeführt werden, da diese nur für neue Präparate mit neuen Wirkstoffen anzuwenden ist. Doch selbst wenn die Präparate nach AMNOG bewertet würden, wäre eine Absenkung des Preises in einer Erstattungsbetragsverhandlung nach der Logik des AMNOG nur auf das Preisniveau der indikationsbezogenen Vergleichstherapie möglich. Sind die Preise des vergleichbaren Spektrums aber ebenfalls hoch oder gibt es gar keine adäquate Vergleichstherapie, so können nach heutigem Stand auch nicht die früheren Preise wirkstoffgleicher Präparate herangezogen werden. Die Entscheidung der Hersteller, die alten und meist sehr viel günstigeren, wirkstoffgleichen Präparate aus dem Handel zu nehmen, erscheint nachvollziehbar: Könnten diese doch unter Umständen Off-Label auch in den Indikationen der hochpreisigen „neuen“ Präparate eingesetzt werden.

3 Biologika und Biosimilars

Als Biologika (Biologicals, Biopharmazeutika) werden im engeren Sinne Arzneimittel bezeichnet, deren Wirkstoff aus einem lebenden Organismus hergestellt wird und deren Herstellung meist nur mithilfe gentechnologischer Methoden im großen Maßstab möglich ist. Sobald diese Arzneimittel patentfrei sind und über die europäischen Regularien Biosimilars zugelassen sind, wird ein Wettbewerb ermöglicht.

Bei einem Biosimilar handelt es sich gemäß der Europäischen Zulassungsbehörde um ein biotechnologisches Arzneimittel, „das einem anderen biologischen Arzneimittel, das bereits in der EU vermarktet wird, (dem sogenannten Referenzarzneimittel) sehr ähnlich ist“ (European Medicines Agency/Europäische Kommission 2019). Da es sich hierbei um Nachahmerprodukte handelt, können die Biosimilars in einer groben Annäherung aus Wettbewerbssicht auch als generische Biologika, also als Generika von bio- oder gentechnologisch hergestellten Arzneimitteln, betrachtet werden. Biosimilars sind seit 2006 in Europa verfügbar und haben in dieser Zeit als hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbare und meist preisgünstigere therapeutische Alternativen zunehmend an Bedeutung für die Arzneimitteltherapie gewonnen (Dicheva-Radev/Ludwig 2019). Zum biosimilarfähigen Marktsegment zählen die patentfreien Originalpräparate (Referenzarzneimittel) und die darauf beziehungsweise zugelassenen Biosimilars sowie weitere wirkstoffgleiche Erstanbieterpräparate. Als bioidentisch werden wirkstoffgleiche biotechnologisch hergestellte Arzneimittel aus demselben Herstellungsprozess bezeichnet. Diese sogenannten Bioidenticals können sowohl Originale als auch Biosimilars sein.

3.1 Übersicht über den Markt der Biologika und Biosimilars

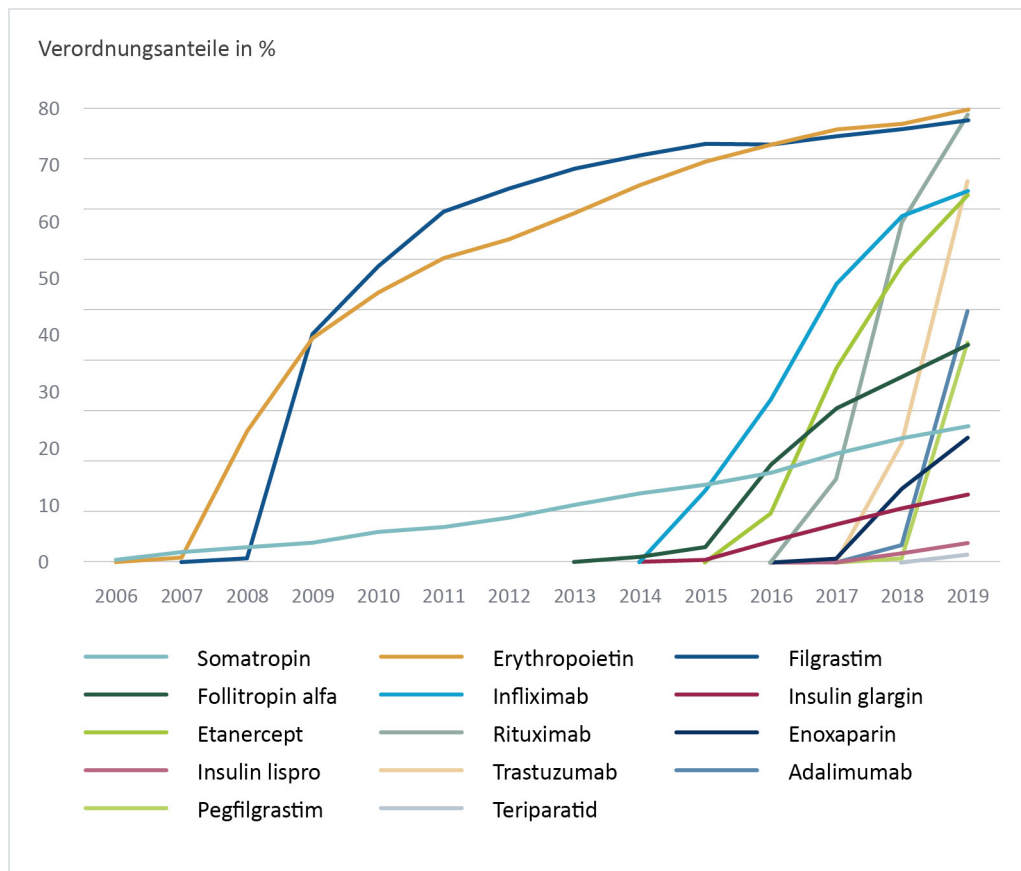
Die Nettokosten für den gesamten Biologikamarkt stiegen 2019 auf 13,5 Mrd. € an und machten somit fast ein Drittel des Gesamtmarktes für Arzneimittel aus (30,7 %). Die Dynamik dieses Marktsegments ist dabei ausgeprägter als im Gesamtmarkt: Während die gesamten Nettokosten 2019 im Vergleich zum Vorjahr um 6,0 % gestiegen sind, stiegen die Nettokosten für biologische Arzneimittel um 10,0 %. Die Verordnungen der Biologika wachsen zwar ebenfalls, allerdings stellen sie mit 1,31 Mrd. Tagesdosen gerade einmal 3,0 % des gesamten Arzneimittelmarktes.

Nachdem in den letzten Jahren die Schutzfristen einiger Blockbuster wie Humira mit dem Wirkstoff Adalimumab und Forsteo mit dem Wirkstoff Teriparatid abgelaufen sind und einige Nachahmer den Markt betreten haben, umfasst der biosimilarfähige Markt mit 4,04 Mrd. € nun rund 30 % der Nettokosten aller Biologika. Insgesamt handelte es sich innerhalb dieses biosimilarfähigen Marktes bei etwa jeder vierten Verordnung (nach Tagesdosen) um ein Nachahmerpräparat.

Wie entwickeln sich die Verordnungsanteile der Biosimilars?

Die Marktdurchdringung der Biosimilars hat sich für die einzelnen Wirkstoffe recht unterschiedlich entwickelt (Abbildung 3-1). Die – auch Jahre nach Zulassung – teilweise noch geringe Marktdurchdringung einiger Biosimilars steht einer sehr zügigen Marktdurchdringung anderer Biosimilars gegenüber. Insgesamt hat das Niveau der Nachahmeranteile in Höhe von 44 % das des generikafähigen Marktes bei weitem noch nicht erreicht (vgl. Kapitel 1).

Abbildung 3-1: Verordnungsanteile nach Tagesdosen der Biosimilars am biosimilarfähigen Markt 2006 bis 2019 je Wirkstoff, Legende sortiert nach Markteinführung



© WIdO 2020

So haben die Rituximab-Biosimilars im dritten Jahr nach ihrer Markteinführung einen Verordnungsanteil (in DDD) von 78,7 % erzielt, während der Verordnungsanteil der Biosimilars mit Somatropin auch nach vierzehn Jahren Marktverfügbarkeit immer noch deutlich unter 25 % liegt. Den niedrigsten Verordnungsanteil erzielten 2019 das Insulin lispro-Biosimilar (3,4 %) und die Teriparatid-Biosimilars (1,4 %), wobei letztere erst seit September 2019 auf dem Markt sind. Die Biosimilars zu Pegfilgrastim und Adalimumab, die erst Ende 2018 in den deutschen Markt eingeführt wurden, konnten 2019 bereits Verordnungsanteile von 38,6 % (Pegfilgrastim) respektive 44,1 % (Adalimumab) erzielen.

Der Anteil von Biosimilars variiert nicht nur auf Wirkstoffebene, sondern auch zwischen den verschiedenen Regionen in Deutschland. Betrachtet man die 17 KV, die mit Ausnahme von Nordrhein-Westfalen, das in die KV Nordrhein und die KV Westfalen-Lippe unterteilt ist, den Bundesländern entsprechen, lassen sich deutliche Unterschiede erkennen. Im Laufe der letzten zehn Jahre haben sich die verordnungsgewichteten, mittleren Anteilswerte der Biosimilars in DDD zwar in allen KVen erhöht, dies allerdings mit deutlich unterschiedlichen Anstiegen (Abbildung 3-2). Im Jahr 2010 lagen die Biosimilaranteile noch flächendeckend unter 5 %. Zu diesem Zeitpunkt waren nur für drei Wirkstoffe Biosimilars auf dem Markt: Somatropin (seit 2006), Erythropoietin (seit 2007) und Filgrastim (seit 2008). Seit 2013 werden jährlich weitere Wirkstoffe biosimilarfähig. Etwas zeitverzögert sind seitdem auch die Anteilswerte der Biosimilars in den KVen immer stärker angestiegen. Im Jahr 2019 befinden sich im oberen Viertel mit Anteilen von 22 % bis 32 % die KVen Westfalen-Lippe, Niedersachsen, Bremen, Hamburg und Schleswig-Holstein, während die KVen Saarland, Sachsen, Baden-Württemberg und Sachsen-Anhalt nur auf je 11 % bis 12 % Verordnungsanteile kommen und damit die Schlussgruppe bilden.

Abbildung 3-2: Prozentualer Verordnungsanteil nach Tagesdosen von Biosimilars an allen biosimilarfähigen Wirkstoffen je KV-Region seit dem Jahr 2010

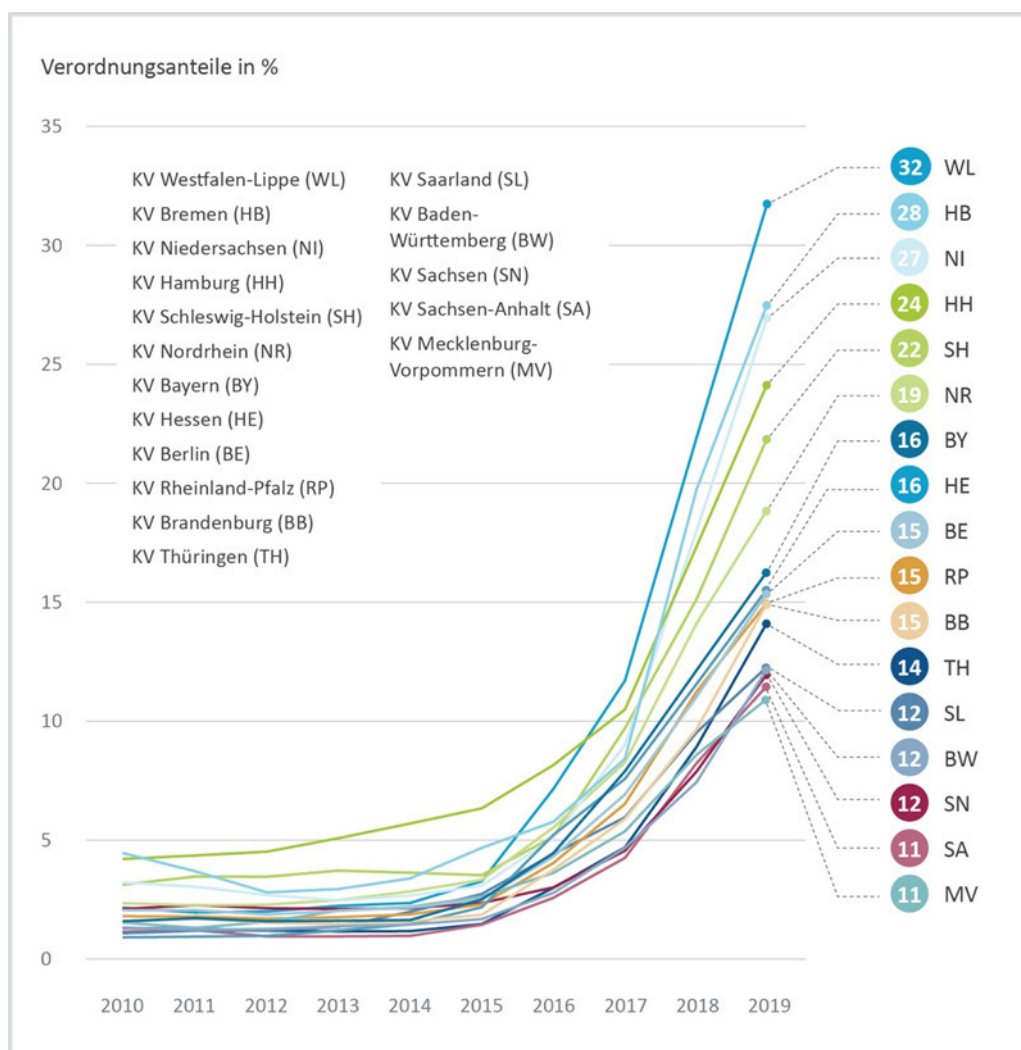


Abbildung 3-3 stellt diese Biosimilaranteile in DDD der Regionen für jeden biosimilar-fähigen Wirkstoff für das Jahr 2019 dar. Zur besseren Übersicht über die Rangfolge der KVen kennzeichnet eine farbliche Abstufung die Lage des regionalen Anteilswertes in der Verteilung (Quartilsbereiche) aller regionalen Anteilswerte je Wirkstoff. Das bedeutet, dass es für die einzelnen Wirkstoffe je ein Ranking der KVen gibt, anhand dessen die Erfüllungsquote jeder KV im Vergleich eingeordnet werden kann. Damit kann auch abgelesen werden, welche KVen besonders häufig überdurchschnittliche Biosimilarquoten aufweisen. So zeigt sich, dass sich die KVen Westfalen-Lippe und Niedersachsen bei fast allen Wirkstoffen immer unter den KVen mit den höchsten Biosimilarverordnungsanteilen (obere 50 % oder sogar 25 % der KVen) befinden. Die Bewertung der wirkstoffbezogenen Unterschiede bedarf jedoch einer differenzierten Einordnung unter Berücksichtigung der regionalen Vertragspolitik (siehe Abschnitt 3.2 „Gesetzliche Rahmenbedingungen“).

Die größte Spannweite zwischen den Biosimilaranteilen der KVen lässt sich beim Wirkstoff Follitropin alfa beobachten: Hier kann die KV Brandenburg mit knapp 94 % eine beinahe vollständige Abdeckung der Verordnungen durch Biosimilars vorweisen, während es in der KV Sachsen lediglich 23 % sind. Bei Teriparatid ist die Spannweite mit fünf Prozentpunkten am geringsten. Hier stehen die Biosimilars allerdings noch ganz am Anfang der möglichen Marktdurchdringung, da die ersten Biosimilars Movymia und Terrosa erst im September 2019 auf den Markt gekommen sind.

Die Insuline zeigen verordnungsgewichtet mit mittleren Anteilen von 11,5 % (Insulin glargin) und 2,5 % (Insulin lispro) eine insgesamt nur schwache Marktdurchdringung von Biosimilars auf. Deutlich über diesen Mittelwerten liegen die KVen Niedersachsen (19 % Insulin glargin, 11 % Insulin lispro) und Westfalen-Lippe (30 % Insulin glargin, 12 % Insulin lispro). Bei Insulin lispro liegen alle anderen KVen bei 3 % oder weniger. Beim Wirkstoff Erythropoietin bildet die KV Baden-Württemberg mit 40 % einen deutlichen Ausreißer zu den durchschnittlich 82 %. Der Wert verwundert weniger, wenn man einen Blick auf die Verordnungsmindestquoten für diesen Wirkstoff wirft (siehe Abschnitt 3.2 „Gesetzliche Rahmenbedingungen“): Für das Jahr 2019 lag die Vorgabe der KV Baden-Württemberg für die Verordnung von Erythropoietin-Biosimilars bei 23,0 % und damit deutlich unter denen der anderen KVen mit beinahe durchweg über 50 % (Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V für das Jahr 2019). Insgesamt befinden sich die KVen Westfalen-Lippe und Niedersachsen bei beinahe allen Wirkstoffen in den oberen 75 % der Anteilswerte. Das andere Ende der Verteilung bilden die KVen Saarland und Sachsen-Anhalt ab, hier ist das Gros der Anteilswerte den unteren 50 % zuzuordnen.

Abbildung 3-3: Verordnungsanteil nach Tagesdosen von Biosimilars im Jahr 2019, aufgeteilt nach Wirkstoff und den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen (KV). Die Farben geben an, in welchem Quartil sich der Wert je Wirkstoff befindet.

	Erythropoietin	Filgrastim	Rituximab	Infliximab	Trastuzumab	Etanercept	Follitropin alfa	Adalimumab	Pegfilgrastim	Enoxaparin	Somatropin	Insulin glargin	Insulin lispro	Teriparatid	Ø (ungewichtet)	Ø (gewichtet)
Westfalen-Lippe	86	81	90	82	83	81	31	57	52	38	36	30	12	3	54,4	31,9
Niedersachsen	86	86	85	81	75	77	36	59	39	31	38	19	11	1	51,7	27,1
Bayern	89	80	85	64	77	72	69	43	49	19	21	7	1	1	48,3	16,3
Schleswig-Holstein	91	75	90	87	60	66	38	56	37	25	26	11	2	0	47,4	22,0
Bremen	91	99	66	70	63	62	29	48	53	52	43	12	0	0	49,2	27,6
Rheinland-Pfalz	86	82	72	62	68	66	42	46	41	21	27	10	1	1	44,7	15,0
Hamburg	93	84	70	68	55	70	25	44	44	20	32	13	2	1	44,5	24,3
Nordrhein	85	70	86	68	60	74	29	49	34	27	18	9	1	4	43,8	18,9
Sachsen	91	95	79	47	70	53	23	35	55	16	30	5	1	1	42,9	12,0
Baden-Württemberg	40	66	78	52	69	61	40	42	41	11	18	6	1	1	37,5	12,2
Brandenburg	80	92	64	50	59	47	94	38	25	17	3	14	3	0	41,9	15,0
Hessen	77	75	69	66	48	57	28	36	28	18	11	14	2	2	38,0	15,6
Berlin	80	59	70	38	55	47	42	29	28	19	24	12	1	1	36,2	15,4
Thüringen	87	86	67	58	54	47	37	34	34	24	21	9	1	1	40,0	14,2
Mecklenburg-Vorpommern	88	66	53	52	59	48	79	30	45	18	9	4	1	1	39,5	10,9
Saarland	77	79	75	59	45	55	27	36	8	16	11	7	1	5	35,8	12,2
Sachsen-Anhalt	66	78	71	49	50	55	50	33	26	14	15	9	1	0	37,1	11,5
Ø (ungewichtet)	82,0	79,6	74,7	62,0	61,7	61,1	42,2	42,1	37,7	22,6	22,6	11,3	2,5	1,4		
Ø (gewichtet)	81,0	77,8	79,1	71,2	63,6	60,4	41,9	45,5	38,6	24,2	18,5	13,5	4,3	1,8		

1. Quartil 2. Quartil 3. Quartil 4. Quartil

© WIdO 2020

Sind Biosimilars deutlich preisgünstiger als Original-Biologika?

Vergleicht man den Preisverfall der durchschnittlichen verordnungsungewichteten DDD-Kosten nach Patentablauf im biosimilarfähigen Markt mit der Entwicklung im generikafähigen Markt, zeigt sich, dass die mittleren Kosten chemischer Wirkstoffe deutlich stärker sinken als bei den Wirkstoffen mit Biosimilar-Wettbewerb (Schröder et al. 2019). Die unterschiedlichen Entwicklungen werden durch zwei Größen getrieben: Die relativ geringen Preisabstände zwischen Erst- und Zweitanbietern sowie die geringeren Verordnungsanteile der Biosimilars im biosimilarfähigen gegenüber dem generikafähigen Markt. So lag der Abstand der Nettokosten pro DDD eines Biosimilars im Vergleich zum Referenzprodukt im Jahr 2019 beim Wirkstoff Somatropin bei bis zu 26,8 % zum Teil waren die Biosimilars sogar teurer als Originale bei Teriparatid hingegen nur bei 18,8 %.

Die vergleichsweise geringen Preisabstände der Biosimilars werden oft mit den hohen Anforderungen an die Entwicklung begründet. Unter anderem müssen für die Zulassung zusätzliche klinische Studien zur Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel durchgeführt werden. Als Entwicklungskosten werden Größenordnungen von 60 bis 200 Mio. € genannt (Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars 2015, Daubenfeld et al. 2016). Dies scheint zwar deutlich über denen für Generika zu liegen (ca. 5 Mio. €), allerdings auch erheblich niedriger als die ca. 0,9 bis 1,2 Mrd. €, die für die Entwicklung eines neuen Biologikums aufgewendet werden (Deutsche Apothekerzeitung 2008, Zylka-Menhorn/Korzilius 2014, Reinwald 2015, Verband forschender Arzneimittelhersteller 2015, Wouters et al. 2020). Vor dem Hintergrund der Entwicklungskosten, die bei einem Biosimilar bei etwa 12 % der Entwicklungskosten eines Originalprodukts liegen, bleibt bei Biosimilarpreisen von rund 87 % der DDD-Nettokosten der Originale noch Luft nach unten.

Es ist zu vermuten, dass die überschaubare Anbietervielfalt den Wettbewerb begrenzt: Im Jahr 2019 waren 24 Anbieter von 14 Biosimilars im deutschen Markt vertreten, wovon allerdings acht Originalanbieter mit ihren Zweitprodukten bzw. deren Tochterfirmen sind: Lilly, Medice, Sanofi-Aventis, Pfizer, Amgen, Biogen, MSD und Mundipharma. Mehr als zwei Drittel (69 %) der Gesamtnettokosten für Biosimilars im Jahr 2019 verteilen sich auf diese Originalanbieter. Durchschnittlich stehen für generikafähige Wirkstoffe knapp acht Zweitanbieter zur Verfügung, während es bei biosimilarfähigen Arzneimitteln im Schnitt nur drei Zweitanbieter sind. Dabei steigen die Preisabstände mit der Wettbewerbsintensität: Je mehr Zweitanbieter zu einem Wirkstoff im Markt sind, desto größer sind nicht nur die Verordnungsanteile der Biosimilars, sondern auch die Preisabstände zum Referenzprodukt (Schröder et al. 2019). Hier weist der noch begrenzte Markt der biosimilarfähigen Wirkstoffe keine Besonderheit auf.

Ausblick auf den biosimilarfähigen Markt

In den kommenden Jahren werden weitere Schutzfristen von noch patentgeschützten Biologika enden, was auch das Aufkommen neuer Biosimilars erwarten lässt. Gemäß dem Generics and Biosimilars Initiative Journal sollen in den kommenden fünf Jahren die Schutzfristen für 23 Wirkstoffe² in der Europäischen Union enden (GaBi Journal Editor 2019). Darunter befinden sich Wirkstoffe mit sehr hohen Nettokosten: Im Jahr 2019 kamen die Wirkstoffe Certolizumab pegol (168 Mio. €), Golimumab (210 Mio. €), Eculizumab (264 Mio. €), Pertuzumab (268 Mio. €), Ranibizumab (384 Mio. €), Ustekinumab (409 Mio. €) und Bevacizumab (442 Mio. €) zusammen auf Nettokosten von über 2 Mrd. €. Mit dem Patentablauf dieser Wirkstoffe sind entsprechend hohe Einsparungen durch günstigere Biosimilars möglich, sofern eine genügende Anzahl von biotechnologischen Arzneimittelherstellern diesen Markt erschließt.

² Brentuximab vedotin, Catumaxomab, Raxibacumab, Bevacizumab, Ofatumumab, Belimumab, Alemtuzumab, Certolizumab pegol, Ramucirumab, Obinutuzumab, Trastuzumab emtansin, Ranibizumab, Pertuzumab, Evolocumab, Golimumab, Eculizumab, Ustekinumab, Ipilimumab, Interferon beta-1b, Alglucosidase alfa, Belatacept, Liraglutid und Dulaglutid

3.2 Wie hoch ist die aktuelle Ersparnis im Biosimilar-markt und wie groß ist das weitere Potenzial?

Gesetzliche Rahmenbedingungen

Die gesetzlichen Rahmenbedingungen bieten aktuell drei Vorgaben, um mit Biosimilars zu sparen: Verordnungsquoten, Festbeträge und Rabattverträge.

Für die **Verordnungsquoten** vereinbaren die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und der GKV-SV gemäß § 84 Abs. 6 SGB V jährlich die Rahmenvorgaben des Ausgabenvolumens für die insgesamt von den Vertragsärztinnen und -ärzten veranlassten Leistungen. Daraus ergeben sich unter anderem Zielvorgaben, wieviel mindestens (Verordnungsmindestquote) oder höchstens (Verordnungshöchstquote) von einer bestimmten Arzneimittelgruppe verordnet werden soll. Beispielsweise vereinbarte die KV Saarland für das Jahr 2020, dass mindestens 33,3 % der Verordnungen des Wirkstoffes Trastuzumab durch Biosimilars erfolgen soll, die KV Westfalen-Lippe vereinbarte für selbigen eine Verordnungsmindestquote von 85,8 % (GKV-Spitzenverband/Kassenärztliche Vereinigung 2019). Die Spanne zwischen den Verordnungsmindestquoten der 17 KVen ist entsprechend groß. Wenn eine Ärztin oder ein Arzt die vereinbarte Quote nicht einhält, droht in letzter Konsequenz eine Wirtschaftlichkeitsprüfung mit der Möglichkeit eines Entzugs der Zulassung. Trotzdem birgt dieses Instrument noch ein beachtliches Potenzial. So beziffert Insight Health in einem Gutachten für die Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars für das Jahr 2019 eine bereits realisierte Einsparung von 343 Mio. € und in einem zusätzlichen Einspar-Szenario (Übertrag der höchsten arzneimittelbezogenen Verordnungsquote einer KV auf alle KVen) ein Potenzial in Höhe von 328 Mio. € (Pieloth/Sahin 2020).

Zudem können Arzneimittel, die bestimmte Merkmale teilen, einer **Festbetragsgruppe** zugeordnet werden, mit der eine Erstattungshöchstgrenze einhergeht. Nach den Regelungen des § 35 SGB V bestimmt der G-BA, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. Im Einzelnen handelt es sich dabei um Arzneimittel mit entweder demselben Wirkstoff, pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren (insbesondere chemisch verwandten) Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung (insbesondere Arzneimittelkombinationen). Festbeträge stellen damit eine indirekte Form der Preissteuerung dar, da sie nicht direkt in die Preisfestsetzung eingreifen, sondern Erstattungshöchstgrenzen setzen. Im Bereich der Biosimilars wird dieses Instrument noch zurückhaltend genutzt. So gibt es aktuell bei fünf der 14 biosimilarfähigen Wirkstoffe eine Festbetragsgruppe (Enoxaparin, Erythropoietin, Etanercept, Filgrastim und Infliximab, Stand 28.02.2020).

Seit 2003 haben Krankenkassen außerdem mit dem § 130a Abs. 8 SGB V die Möglichkeit, mit einem Hersteller kassenspezifische **Rabattverträge** abzuschließen. Seit dem 1. April 2007 sind die Apotheken verpflichtet, die kassenspezifischen Generika-Rabattverträge bei der Produktauswahl vorrangig zu bedienen, sofern die Ärztin oder der Arzt die Substitution nicht ausgeschlossen hat. Für Hersteller kann ein Rabattvertrag besonders dann attraktiv sein, wenn mit dem Vertrag eine gewisse Absatzsicherheit garantiert wird. Hier fehlt aber für Biologika – im Gegensatz zum Generikamarkt – ein entscheidender Mechanismus, nämlich die verpflichtende Substitution in der Apotheke. Schließt ein Hersteller einen Rabattvertrag für ein biosimilarfähiges Arzneimittel mit einer Krankenkasse ab, muss die Apotheke dieses nicht vorrangig abgeben, es sei denn es handelt sich um ein Bioidentical (siehe oben). Hierzu werden in Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V derzeit (Stand 1. April 2020) 21 bioidentische

Arzneimittel als austauschbar für sechs der 14 biosimilarfähigen Wirkstoffe gelistet. Zwar gibt es aktuell für alle biosimilarfähigen Wirkstoffe auch Rabattverträge der Krankenkassen, diese umfassen allerdings meist auch alle Anbieter. Eine Ausschreibung mit exklusiven Zuschlägen, wie bei den Generika seit vielen Jahren erfolgreich praktiziert, ist nicht effektiv, da in der Regel kein Austausch in der Apotheke erfolgt. Den Anbietern kann somit derzeit kein Anspruch auf Exklusivvermarktung für die Versicherten der ausschreibenden Krankenkasse zugesagt werden, was die Rabatthöhe weitestgehend auf das Preisniveau der jeweils günstigsten Anbieter beschränken dürfte.

Mit dem **Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung** (GSAV), das am 16.08.2019 in Kraft getreten ist, wurde die verpflichtende Substitution nach § 129 Abs. 1 auch für im wesentlichen wirkstoffgleiche Biologika – unabhängig vom Herstellungsprozess – zwar beschlossen, allerdings tritt dieser Teil des Gesetzes erst mit einer Verzögerung von drei Jahren im Jahr 2022 in Kraft. Und auch dann müssen nur die Biosimilars in der Apotheke substituiert werden, für die der GB-A nach Evaluierung der Studienlage in der Arzneimittel-Richtlinie entsprechende Hinweise vorsieht.

Auf der Grundlage der aktuellen Möglichkeiten, liegt es also vor allem in der Hand der verordnenden Ärztinnen und Ärzte, durch den Einsatz von Biosimilars Einsparungen zu ermöglichen.

Wieviel konnte insgesamt im Jahr 2019 mit dem Einsatz preisgünstiger Biosimilars gespart werden und welches Einsparpotential blieb ungenutzt?

Durch die Abgabe der jeweils günstigeren Wettbewerbspräparate – in der Regel sind dies die Biosimilars anstelle eines Originals – konnten im vergangenen Jahr 459 Mio. € gespart werden. Wäre allerdings systematisch das – unter den gegebenen Marktbedingungen und Preisangaben – jeweils günstigste Produkt verordnet worden, wären im Jahr 2019 insgesamt zusätzliche Einsparungen in Höhe von 791,6 Mio. € möglich gewesen³. Da die selektiv verhandelten Rabatte für die im Biosimilarbereich nahezu flächendeckend abgeschlossenen Rabattverträge nicht bekannt sind, kann jedoch vermutet werden, dass ein großer Teil dieses Einsparpotenzials bereits über diese nachträglich gewährten Rabatte adressiert werden konnte (siehe unten).

Etwa ein Fünftel des gesamten möglichen Einsparpotenzials liegt beim Wirkstoff Adalimumab, was hohen Nettokosten in Verbindung mit einem relativ großen Preisabstand geschuldet ist: Wäre man bei den Verordnungen vollständig auf die günstigeren Anbieter umgestiegen, wären 289,1 Mio. € an Einsparungen für diesen Wirkstoff möglich gewesen, was über ein Drittel des gesamten Einsparpotenzials ausmacht. Obwohl die Marktdurchdringung der Biosimilars bei Adalimumab mit 45,5 % vergleichsweise hoch ist, gibt es nach wie vor einen Preisunterschied von etwa 37,0 % der DDD-Nettokosten zwischen dem Original Humira und den im Jahr 2019 auf dem Markt befindlichen fünf Biosimilars. Dank der wachsenden Marktdurchdringung der Biosimilars konnten 2019 durch die tatsächlich erfolgte Abgabe eines günstigeren Biosimilars 205,2 Mio. € bei Adalimumab eingespart werden. An zweiter Stelle der Wirkstoffe mit dem höchsten Einsparpotenzial folgt Infliximab. Hier blieben knapp 103,6 Mio. € an Einsparungen ungenutzt. Verhältnismäßig wenig (14,0 Mio. €) konnte realisiert werden und dies, ob-

³ Anders als in der Einsparpotenziallogik von Bauer et al. (2020), die auf Listenpreisen basiert, wurden und werden in dieser Berechnung stets die abgerechneten Preise verwendet, sodass die Hilfstaxenabschläge für individuelle Zubereitungen Berücksichtigung finden. Mit der Berechnung über die Nettokosten sind weiterhin die gesetzlichen Abschläge einbezogen.

wohl es für Infliximab sowohl einen Festbetrag als auch zwei bioidentische Arzneimittel gibt. Großes Einsparpotenzial existiert auch noch für Wirkstoffe, bei denen Biosimilars schon seit über zehn Jahren verfügbar sind: So kamen die ersten Biosimilars zum Wirkstoff Erythropoietin 2007 auf den Markt. Trotz des mittlerweile hohen Verordnungsanteils von Biosimilars bei Erythropoietin (vgl. Abbildung 3-1) und trotz eines Festbetrags, der die Preise der Erst- und Zweitanbieterpräparate auf ein vergleichbares Niveau senkt, wären hier noch immer Einsparungen in Höhe von 19,8 Mio. € möglich, wenn stets das günstigste vergleichbare Produkt verordnet worden wäre. Damit blieb in Summe im Jahr 2019 ein Einsparpotenzial von fast 800 Mio. € im biosimilarfähigen Markt ungenutzt. Inwieweit dieses Potenzial über den Weg der Rabattverträge gehoben werden konnte, muss an dieser Stelle aufgrund der nicht öffentlich bekannten Vertragskonditionen allerdings unbeantwortet bleiben.

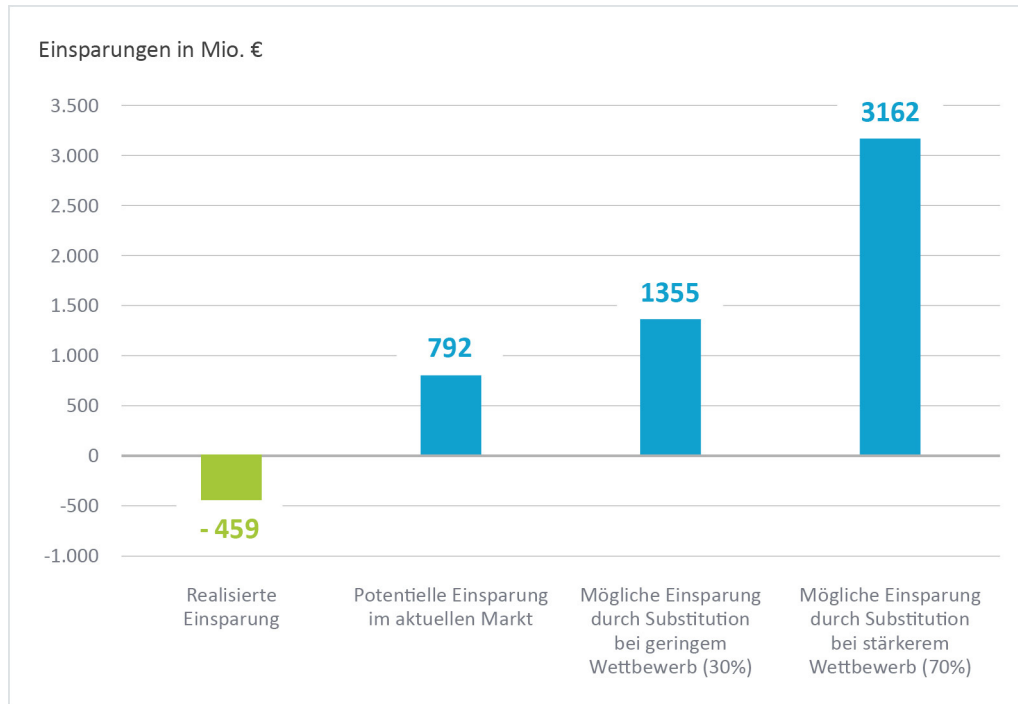
Die jetzigen Bedingungen zeigen, dass im Markt der biosimilarfähigen Arzneimittel große Summen eingespart werden könnten, die aktuell jedoch nicht annähernd ausgeschöpft werden: Fast zwei Drittel des Gesamtvolumens bleibt derzeit – ohne Berücksichtigung von Selektivrabatten – ungenutzt. Unter den Bedingungen des GSAV kann ab 2022 dieses Potenzial deutlich stärker gehoben werden, sofern der G-BA entsprechende Hinweise für alle biosimilarfähigen Wirkstoffe beschließt und die verordnenden Ärztinnen und Ärzte mit der Möglichkeit, den Austausch in der Apotheke zu unterbinden, verantwortungsvoll umgehen.

Sind damit bereits alle Einsparmöglichkeiten beschrieben?

Das berechnete Einsparpotenzial basiert auf dem Status quo, also einem Markt, der aktuell durch geringe Preisabstände und sehr heterogene Verordnungsanteile der Nachahmerprodukte charakterisiert ist. Wirft man hier einen Blick ins Ausland, eröffnen sich weitere Potenziale für Annahmen, wie sich Preise oder Verordnungen entwickeln könnten: In einigen europäischen Ländern ist für Biosimilars ein sogenannter „biosimilar price link“ vorgesehen, also ein definierter Preisabstand, den das Biosimilar zum Referenzprodukt haben muss. In Litauen und Frankreich liegt dieser bei bis zu 30 % (Vogler/Schneider 2017). Auch im deutschen Markt sind Beispiele vertreten, die sogar einen größeren Preisabstand zeigen: Beim Wirkstoff Adalimumab waren es im Jahr 2019 bereits bis zu 37 % Preisabstand der durchschnittlichen DDD-Nettokosten.

Dabei ist auffallend, dass die Preisabstände umso größer sind, je mehr Biosimilaranbieter um Marktanteile bei einem Wirkstoff konkurrieren. Simuliert man das Einsparpotenzial für alle biosimilarfähigen Wirkstoffe mit einem durchschnittlichen Preisabstand von 30 % der DDD-Kosten zum Original-Biologikum vor dessen Patentablauf bei alleiniger Verordnung von Biosimilars, lassen sich 2019 mögliche Einsparungen in Höhe von 1.355 Mio. € berechnen (siehe Abbildung 3-3). Auch wenn ein Preisverfall um 70 % für den deutschen Markt bisher nur bei Generika beobachtet werden konnte, zeigen auch einzelne Beispiele aus dem europäischen Ausland, dass größere Nachlässe als 30 % bei Biosimilars möglich sind: In Norwegen und dem Vereinigten Königreich konnten Rabatte von 70 % und darüber hinaus vereinbart werden (Generics and Biosimilar Initiative (GaBi) 2015, Vogler/Schneider 2017, Ärzte Zeitung online 2018, Vogler et al. 2019). Die Simulation von Nachlässen in dieser Größenordnung für den gesamten biosimilarfähigen Markt ergibt ein Einsparpotenzial für das Jahr 2019 von 3,16 Mrd. € (Abbildung 3-3). So wird deutlich, dass im Korridor zwischen beiden Szenarien – mit 30 % Preisabschlag bei einem schwachen Wettbewerb oder 70 % Preisabschlag bei einem starken Wettbewerb – weitere erhebliche Einsparungen im Milliardenbereich möglich sind.

Abbildung 3-4: Im Jahr 2019 realisierte Einsparungen durch den Einsatz von Biosimilars und Modelle zu Einsparpotentialen



© WIdO 2020

Bei der Interpretation der Einsparpotentiale ist zu berücksichtigen, dass über Rabattverträge vermutlich ein gewisser Teil der potentiellen Einsparungen bereits heute gehoben wird. So kann vermutet werden, dass sich dadurch das (auch nach Patentablauf stabile und meist deutlich höhere) Preisniveau der Originalprodukte dem der günstigeren Biosimilars über nachträglich gewährte Rabatte annähert. Für einen Teil des Biosimilarmarktes (sieben Wirkstoffe) wagen Bauer et al. (2020) erstmals eine Abschätzung der Einsparungen durch das existierende Rabattgeschehen. Auf Basis von „Marktkennntnissen der Autoren [...] ergänzt durch Ergebnisse eigens durchgeführter Experteninterviews“ nehmen sie die Existenz von Open-House-Verträgen in verschiedenen Formen (Preissicherungsrabatt, Grundrabatte, Mischformen) an und simulieren Einsparungen, die in den jeweiligen Szenarien zwischen 200 und 275 Mio. € liegen.

Wenngleich dies eine auf Annahmen beruhende erste Abschätzung des existierenden Rabattgeschehens darstellt, bleibt doch der Befund, dass erst durch die verstärkte Nutzung von Exklusivverträgen der Preiswettbewerb in Gang gesetzt werden kann, sodass das Preisniveau der Biosimilars weiter sinkt. Vor dem Hintergrund der Entwicklungskosten, die bei einem Biosimilar bei etwa 12 % der Entwicklungskosten eines Originalprodukts liegen (siehe Abschnitt 3.1), existiert bei der Preisgestaltung für die Hersteller offenbar weiterhin Luft nach unten.

Wie kann der Markt der Biosimilars nachhaltig gestaltet werden?

Es sollte beachtet werden, dass ein rigoroses Einspardiktat in dem vergleichsweise jungen Markt der Biosimilars die Gefahr birgt, dass Anbieter eher ferngehalten werden. Folglich wird es nur über das behutsame Austarieren von Einsparzielen und wettbewerbsfördernden Elementen gelingen, dauerhaft und langfristig zu angemessenen Kosten zu kommen (Reilly/Schneider 2020). Dieser Effekt wird sich nur einstellen, wenn sich der Wettbewerb mit der zunehmenden Anbietervielfalt verstärkt. Doch wie kann es dazu kommen? Rabattverträge mit exklusiven Zuschlägen können helfen, die Anbietervielfalt zu befördern, weil auch kleinere Anbieter dadurch eine höhere Absatzsicherheit erhalten. Das ist wegen der höheren Entwicklungskosten der Biosimilars im Vergleich zu den Generika umso wichtiger. Der Biosimilarmarkt ist derzeit durch wenige große Anbieter geprägt (siehe oben). Es ist anzunehmen, dass durch diese etablierte Anbieterstruktur gerade ausländische Anbieter dem zweifelsohne attraktiven deutschen Markt fernbleiben, da kaum Chancen auf relevante Marktanteile für hierzulande noch unbekannte Anbieter bestehen. Umso mehr, da aus Untersuchungen bekannt ist, dass die Wahrscheinlichkeit, ein Nachahmerpräparat auf den Markt zu bringen, geringer ist, wenn finanzielle Verflechtungen zwischen Herstellern von Original- und Nachahmerprodukten bestehen (Newham et al. 2018). Das GSAV kann eine wettbewerbliche Entwicklung auch im biosimilarfähigen Markt befördern, wenn die Krankenkassen die damit gegebene Möglichkeit für exklusive Ausschreibungen aufgreifen. Damit kann sich über die Rabattgewährung ein stärkerer Preiswettbewerb entfalten.

Die automatische Substitution wird aber auch ab 2022 nur unter bestimmten Bedingungen erfolgen können. So wurde mit dem GSAV dem G-BA die Aufgabe übertragen, Wirkstoffe dahingehend zu überprüfen, ob sie verpflichtend ausgetauscht werden können. Nur wenn es gelingt, diese Austauschlisten für möglichst viele Wirkstoffe zu erstellen und marktwirksam umzusetzen, wird eine umfängliche Wirkstoffsubstitution hin zu günstigen Produkten gefördert und kann Einsparmöglichkeiten bieten. Zudem helfen qualitätsgesicherte Studien zur Sicherheit der Austauschbarkeit sowohl den Ärztinnen und Ärzten als auch den Patientinnen und Patienten, unberechtigte Vorbehalte zu verringern und damit eine breitere Akzeptanz zu schaffen.

Was bedeutet ein Biosimilaraustausch für Patientinnen und Patienten und Ärztinnen und Ärzte?

Switching-Studien haben für eine Vielzahl an biologischen Wirkstoffen gezeigt, dass der Wechsel von einem zum anderen Präparat für die Patientinnen und Patienten unbedenklich ist (AkdÄ 2017). Dabei macht es auch keinen Unterschied, ob von einem Original zu einem Biosimilar oder in die andere Richtung umgestellt wird. Wichtig und sinnvoll ist die Begleitung der Therapie durch die Ärztin oder den Arzt, was bei den bislang von Biologika adressierten Krankheitsbildern ohnehin gegeben sein dürfte. Letztlich bleibt die Verordnung eines bestimmten Arzneimittels durch die Aut-idem-Regelung nach wie vor in der Hand der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes. Daher ist auch die Akzeptanz und Bereitschaft von Ärztinnen und Ärzten ein wichtiger Faktor im Verordnungsgeschehen von Biosimilars. Nach wie vor gibt es Vorbehalte, auch dann, wenn der Wechsel von einem Referenzprodukt zu einem Biosimilar nach Studienlage als unbedenklich gilt. Dennoch besteht bereits ein großes Einsparpotenzial, selbst wenn nur in den Fällen ein preisgünstigeres Biosimilar abgegeben würde, bei denen mit einem biosimilarfähigen Wirkstoff im Rahmen einer Ersteinstellung behandelt wird. Eine Analyse des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) konnte zeigen, dass im Jahr 2018 knapp 55 % der AOK-versicherten Patientinnen und Patienten, die mit einem biosimilarfähigen Wirkstoff behandelt wurden, eine Ersteinstellung erhielten (WiDO 2019b). Für mehr als die Hälfte der Fälle einer kostengünstigeren Biosimilar-Therapie wäre demnach kein Switch nötig gewesen.

4 Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Erkrankungen

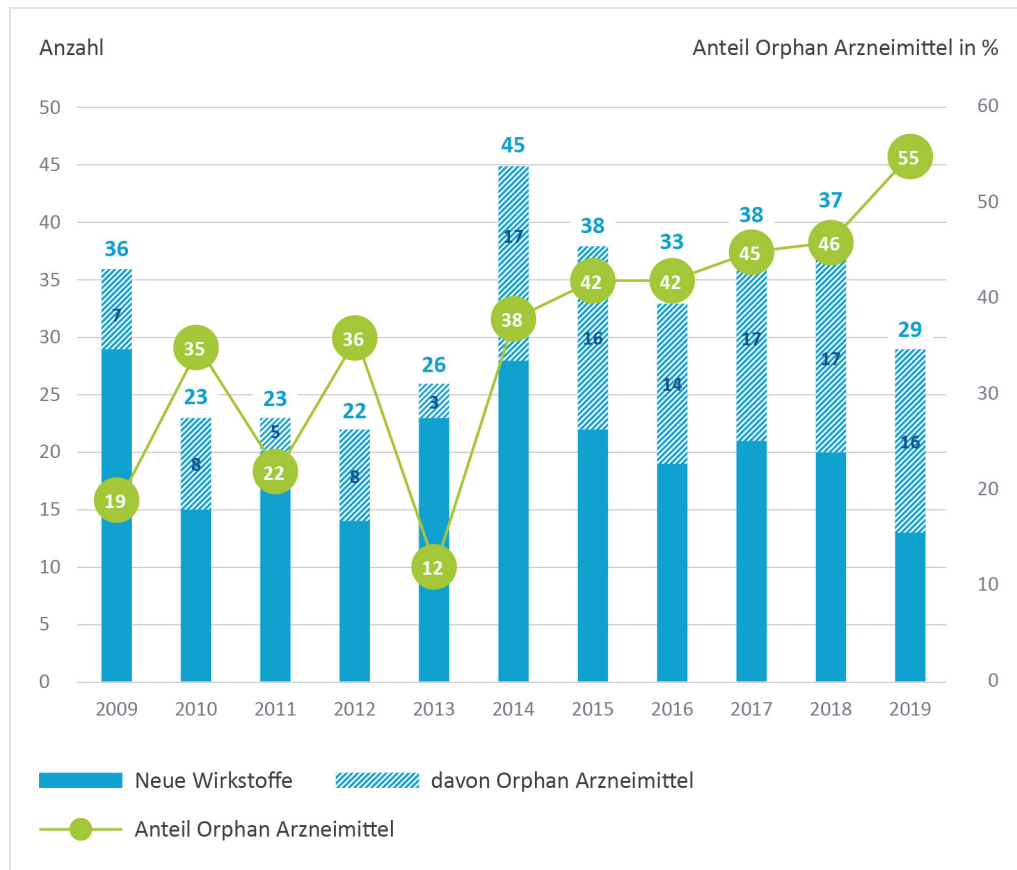
4.1 Marktdynamik bei Orphan Drugs

Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, sogenannte Orphan Drugs, erfahren immer wieder Aufmerksamkeit, da ihre Relevanz in der Arzneimittellandschaft seit einigen Jahren zunimmt und die „Mondpreis“-Diskussionen der vergangenen Jahre besonders diese Arzneimittel betrifft.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten und der damit einhergehenden geringeren Umsatzerwartung wurde die Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen lange Zeit vernachlässigt. Um die Attraktivität der Entwicklung dieser Medikamente zu erhöhen und Forschung in diesem Gebiet zu fördern, wurden 2001 auch in der EU Anreizstrukturen geschaffen. So erhalten pharmazeutische Unternehmen, die bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA für ihr Arzneimittel eine Orphan-Designation erfolgreich beantragt haben, finanzielle Anreize im Rahmen der Zulassung: Neben kostenfreier wissenschaftlicher Beratung, der Reduktion der Gebühren vor Marktzulassung um 50 % bzw. 100 % für kleinere Unternehmen, erhalten die Hersteller auch über den Patentschutz hinaus eine Marktexklusivität für zehn bzw. zusätzliche zwei Jahre bei pädiatrischen Indikationen. Einzelne europäische Länder gewähren Steuervergünstigungen (Frankreich, Niederlande und Großbritannien) und Forschungsförderungen (Deutschland, Frankreich, Niederlande) für Unternehmen oder bieten weitere regulatorische Erleichterungen wie reduzierte Anforderungen an die Nutzenbewertung zur Markteinführung in Deutschland (Roll et al. 2011).

Dass diese Regelungen Früchte tragen, wird sowohl auf europäischer Ebene als auch in der deutschen Arzneimittellandschaft deutlich. So steigt nicht nur die Anzahl der zugelassenen Orphan Drugs in Europa immer stärker an (European Medicines Agency 2018), auch in Deutschland wächst die Anzahl an verfügbaren Orphan Drugs seit Jahren stark, sodass 2019 bereits jeder zweite neue Wirkstoff im deutschen Markt bei Zulassung ein Arzneimittel gegen seltene Leiden ist (Abbildung 4-1). Davon entfallen die meisten Wirkstoffe auf onkologische Indikationen. Dass die Entwicklung von Orphan-Arzneimitteln zur punktuell molekularen Behandlung onkologischer Erkrankungen eher im Mittelpunkt des Forschungsinteresses der pharmazeutischen Unternehmen steht und nicht die Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene genetisch bedingte Erkrankungen, für die es häufig keine Therapieoptionen gibt, wird dabei kritisch betrachtet (Ludwig 2019).

Abbildung 4-1: Markteinführungen neuer Wirkstoffe und darunter Arzneimittel, die bei Zulassung eine Orphan-Designation besaßen

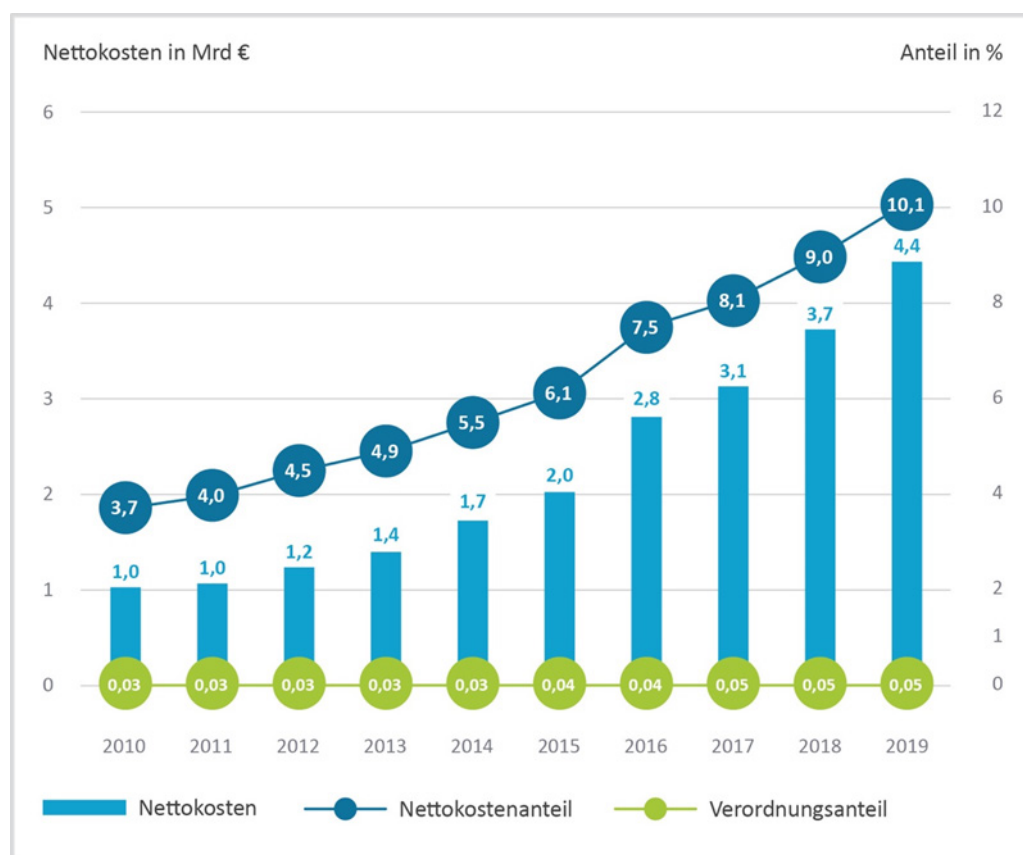


© WlD 2020

Infolgedessen nehmen auch die Nettokosten und allerdings in deutlich geringerem Maße die Verordnungen der Arzneimittel zu, die jemals als Orphan Drug zugelassen wurden. Während Orphan-Arzneimittel 2010 noch Nettokosten in Höhe von 1 Mrd. € verursachten, was weniger als 5 % der Nettokosten des gesamten GKV-Marktes entsprach, haben sich diese Kosten in zehn Jahren vervierfacht und erreichen mit über 4,4 Mrd. € 2019 einen Nettokostenanteil von 10 % (Abbildung 4-2). Allein der Vergleich von 2019 zu 2018 zeigt: Mit einem Nettokostenwachstum in Höhe von 18,9 % ist die Nettokostenentwicklung in diesem Marktsegment deutlich dynamischer als im Restmarkt. Bis 2024 wird für den weltweiten Markt der Anteil der Orphan Drugs an den Gesamtausgaben auf 18 % prognostiziert (EvaluatePharma 2020). Für rund 40 % der Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, die sich in der Entwicklungspipeline befinden, wird 2024 der Status eines Blockbusters, also eines Arzneimittels, das jährlich mehr als 1 Mrd. \$ Umsatz erzielt, erwartet (EvaluatePharma 2018).

Dabei scheint gerade der deutsche Markt attraktiv für Hersteller von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen zu sein: Im Vergleich zu 21 anderen europäischen Ländern ist in Deutschland nicht nur die höchste Anzahl von Präparaten dauerhaft verfügbar, diese Produkte treten auch am schnellsten in den Markt ein und die Orphan-Umsätze je Einwohner sind ebenfalls in Deutschland am höchsten. Deutschland stellt das einzige Land in dieser Gruppe dar, in dem eine volle Erstattung durch die Kostenträger erfolgt. In anderen Ländern gelten teilweise Einschränkungen der Verfügbarkeit oder hinsichtlich der Erstattung, beispielsweise erst bei nachgewiesenem therapeutischem Vorteil des betreffenden Arzneimittels (Gammie et al. 2015, Detiček et al. 2018).

Abbildung 4-2: Nettokosten sowie Nettokosten- und Verordnungsanteile der Orphan Drugs



© WIdO 2020

Warum gibt es immer mehr Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen?

Als selten gilt eine Krankheit innerhalb der Europäischen Union, wenn sie nicht mehr als fünf je 10.000 Personen betrifft. Die Zahl der Erkrankten ist somit je Einzelkrankheit erst einmal gering. Durch Fortschritte in der Grundlagenforschung und zunehmende Möglichkeiten in der Gentechnologie wächst die Zahl der diagnostizierbaren seltenen Erkrankungen stetig (van Egmond-Fröhlich/Schmitt 2018). Mittlerweile sind bei steigender Tendenz rund 8.000 seltene Erkrankungen bekannt. Jährlich kommen ca. 100 bis 250 neue seltene Erkrankungen dazu (Boycott et al. 2017). Insgesamt sind in der EU rund 8 % aller Bürgerinnen und Bürger von mindestens einer dieser seltenen Erkrankungen betroffen (Richter et al. 2015 nach Falkenstein/Stark 2018).

Auch wenn die vermehrte Entwicklung von Orphan Drugs als Erfolg der finanziellen Anreize gewertet werden kann, wird diese Entwicklung nicht unkritisch betrachtet. Es wird argumentiert, dass vermehrt Arzneimittel gegen Leiden auf den Markt gebracht werden, die nicht per se als selten einzustufen sind. Hersteller würden die Anwendungsgebiete so zurechtschneiden, dass kleinere Indikationen entstehen, die dann die Kriterien der Orphan-Designation erfüllen (Simoens 2011). Aufgrund der Unterteilung einer Erkrankung nach speziellen Merkmalen (z. B. Biomarker) würden per se nicht seltene Erkrankungen zu seltenen Erkrankungen gemacht (Kesselheim et al. 2017). Dies wird anhand der nettokostenstärksten Orphan-Arzneimittel des Jahres 2019 (Tabelle 4-1) deutlich. Bei beinahe jedem dritten Arzneimittel handelt es sich um eines, dass aufgrund einer (meist anhand von Biomarkern vorgenommenen) Unterteilung oder Stratifizierung der Patientengruppe der Präzisionsmedizin¹ zuzuschreiben ist.

¹ Die auch als individualisierte oder personalisierte Medizin bezeichneten Therapiekonzepte nehmen die individuellen genetischen Charakteristika sowie bestimmte Stoffwechselvorgänge in den Fokus, durch die beispielsweise die Entstehung onkologischer Erkrankungen begünstigt wird (Leiner 2015).

Tabelle 4-1: Die 20 nettokostenstärksten Arzneimittel 2019, die einen Orphan-Drug-Status haben oder hatten

Rang	Präparat	Hauptindikationsgruppe	Markteintritt	Nettokosten in Mio. €	DDD in Mio.	DDD-Nettokosten	Personalisierte Medizin (vfa, 2020)
1	Revlimid	Immuntherapie	2007	580,3	2,2	260,50	nein
2	Imbruvica	Krebserkrankungen	2014	306,3	1,2	248,76	nein
3	Soliris	Immuntherapie	2007	263,6	0,2	1.149,30	nein
4	Darzalex	Krebserkrankungen	2016	246,9	1,4	181,20	nein
5	Jakavi	Krebserkrankungen	2012	237,7	1,6	150,38	nein
6	Myozyme	Stoffwechselerkrankungen	2006	111,1	0,1	1.286,90	nein
7	Replagal	Stoffwechselerkrankungen	2001	109,0	0,2	678,56	nein
8	Tasigna	Krebserkrankungen	2008	108,3	0,8	129,79	ja
9	Kalydeco	Chronische Atemwegserkrankungen	2012	93,4	0,1	721,69	ja
10	Ilaris	Immuntherapie	2009	86,0	0,4	233,05	nein
11	Glivec	Krebserkrankungen	2001	80,5	0,7	122,95	ja
12	Lynparza	Krebserkrankungen	2015	80,3	0,4	226,75	ja
13	Vidaza	Krebserkrankungen	2009	76,9	0,4	174,97	nein
14	Revolade	Erkrankungen des Blutsystems	2010	76,6	0,9	89,41	nein
15	Sprycel	Krebserkrankungen	2006	72,2	0,4	198,92	ja
16	Exjade	Sonstige	2006	63,1	0,7	96,05	nein
17	Sutent	Krebserkrankungen	2006	62,1	0,4	159,06	nein
18	Ofev	Krebserkrankungen	2015	61,5	0,6	104,85	nein
19	Strensiq	Stoffwechselerkrankungen	2015	58,7	0,0	1.344,37	nein
20	Orkambi	Chronische Atemwegserkrankungen	2015	58,4	0,1	420,80	ja
Summe				2.832,8	12,7	223,13	
Anteil Top 20 an Gesamtmarkt in %				6,5	0,03		
Gesamtmarkt				43.859,4	43.932,0	1,00	

© WIdO 2020

Da gerade die Onkologie ein attraktives Feld ist, um neue seltene Erkrankungen zu definieren (Loughnot 2005 nach Simoens 2011), wundert es nicht, dass onkologische Arzneimittel in Tabelle 4-1 mit zehn Präparaten die häufigste Hauptindikationsgruppe darstellen. Tatsächlich entfallen rund 42 % der Nettokosten der Orphan-Arzneimittel in Deutschland auf Krebserkrankungen. Die jährliche Anzahl an Krebsneuerkrankungen in Deutschland liegt bei 492.000 (Robert Koch-Institut 2019). Lediglich bei drei Präparaten in den Top 20 und bei rund 13 % Nettokosten aller Orphan-Arzneimittel handelt es sich um Arzneimittel zur Enzyersatztherapie, die bei der Therapie einer typischen schweren chronischen seltenen Erkrankung wie Morbus Pompe zur Anwendung kommen.

Angesichts dieser starken Präsenz von Onkologika stellt sich die Frage, ob mit den vor 20 Jahren für Orphan Drugs geschaffenen Anreizstrukturen tatsächlich noch die Arzneimittel gefördert werden, für die sie einmal entwickelt wurden. Hier wird vor allen Dingen das Prävalenzkriterium hinterfragt, da dies Fehlanreize biete (Greiner 2012, Danzon 2018). So kommen Arzneimittel, die der Präzisionsmedizin zugeordnet werden und deswegen auch naturgemäß eine kleine Anzahl an Patientinnen und Patienten betreffen, in den Genuss einer Förderung, die für sie nicht intendiert war. Das Anreizinstrumentarium für Orphan Drugs zielt auf die Förderung der Entwicklung von Arzneimitteln gegen „echte“ seltene Erkrankungen ab und war nicht als Begleitinstrument der Präzisionsmedizin gedacht, die sich vermutlich auch unabhängig von den Anreizstrukturen für Orphan Drugs in dieser Form und in diesem Ausmaß entwickelt hätte. Vor dem Hintergrund knapper Ressourcen ist ein solcher Mitnahmeeffekt aus ökonomischer Perspektive kritisch zu bewerten.

Als Lösung wird zum einen gefordert, die Entwicklungen in der Medizin, beispielsweise in der Präzisionsmedizin, bei der Erteilung des Orphan Status zu berücksichtigen und die Anforderungen für die Erteilung des Orphan Status grundsätzlich zu überdenken (Ludwig/Schwabe 2019). Zum anderen sind Rückzahlungen der initialen finanziellen Förderungen denkbar, sobald die Umsätze eine definierte Schwelle überschreiten (Ludwig/Schwabe 2019).

Neben der in Frage zu stellenden Prävalenzgrenze lässt sich auch die in Europa geltende zehn- bis zwölfjährige Marktexklusivität hinterfragen. Gemäß dieser Marktexklusivität können andere Hersteller auch keine ähnlichen Arzneimittel in der gleichen Indikation auf den Markt bringen (Sydow/Throm 2019), was einen weitreichenderen Schutz als durch das Patentrecht darstellt. In den USA ist diese Marktexklusivität mit sieben Jahren deutlich kürzer, in Australien und Kanada gibt es Vergleichbares gar nicht (Roll et al. 2011). Dabei wurde 2018 die Definition der Ähnlichkeit zwar strenger gefasst, die Marktexklusivität an sich jedoch nicht begrenzt (Ludwig/Schwabe 2019). Eine Absenkung der Marktexklusivität würde die Preissetzungsmacht des Herstellers eindämmen und könnte folglich zu geringeren Preisen führen.

Ist ein Markt für seltene Krankheiten attraktiv für Nachahmer?

Einerseits kann aufgrund der geringen Patientenzahl bei seltenen Erkrankungen kaum davon ausgegangen werden, dass es einen Generikamarkt nach Ablauf des Patentschutzes bei Orphan-Arzneimitteln gibt. Andererseits wird argumentiert, dass bei Ablauf des Patentschutzes auch bei Orphan-Arzneimitteln die gleiche Marktdynamik greift wie bei anderen Arzneimitteln (Sydow und Throm, 2019). Wie sieht der generikafähige Markt bei Orphan-Arzneimitteln aus?

Von den 156 Arzneimitteln, die bei Zulassung eine Designation als Orphan Drug besaßen und 2019 am deutschen Markt verfügbar waren, waren für neun Arzneimittel tatsächlich Nachahmer im Markt. Für mindestens sechs weitere Arzneimittel kann angenommen werden, dass Schutzfristen abgelaufen sind, da diese bereits seit mehr als 15 Jahren angeboten werden. Für diese sechs haben bisher (noch) keine Nachahmer den Markt betreten. Tabelle 4-2 zeigt die neun Wirkstoffe mit Wettbewerb, ihre Nettokosten im Jahr 2019, die Zweitanbieterquote (nach Tagesdosen) sowie die Nettokostendifferenz der Generika gegenüber den Altoriginalen als Quotient. So wird deutlich, dass es einen relevanten Nachahmermarkt zu geben scheint, dies aber vor allen Dingen in den nettokostenstarken Märkten der onkologischen Präparate (die alle keine Orphan-Designation mehr besitzen): Hier gibt es oft große Zweitanbieteranteile und spürbare Preisabschläge gegenüber dem jeweiligen Altoriginal. Die kleineren Märkte der Arzneimittel gegen eher „klassische“ seltene Erkrankungen (Carglumsäure, Miglustad) weisen dabei wenige Anbieter, geringe Zweitanbieteranteile und auch geringe Preisabschläge auf.

Tabelle 4-2: Orphan-Arzneimittel mit Wettbewerb, ihre Nettokosten im Jahr 2019, die Zweitanbieterquote (nach Tagesdosen) sowie mittlere DDD-Nettokostendifferenz der Generika gegenüber den Altoriginalen

Wirkstoff	Hauptindikationsgruppe	Nettokosten in Mio. €	Zweitanbieteranteil (DDD)	Abstand der DDD-Nettokosten
Imatinib	Krebserkrankungen	113,5	64 %	0,23
Dasatinib	Krebserkrankungen	90,3	22 %	0,87
Bosentan	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	40,5	74 %	0,52
Sildenafil	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	38,7	79 %	0,85
Everolimus	Krebserkrankungen	26,4	50 %	0,42
Miglustad	Stoffwechselkrankheiten	15	17 %	0,89
Anagrelid	Krebserkrankungen	14,2	61 %	0,55
Iloprost	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	6,6	12 %	1,35
Carglumsäure	Stoffwechselkrankheiten	1,5	0 %	0,94

Auf der einen Seite deutet sich also an, dass der Markt der klassischen Orphan-Arzneimittel nicht attraktiv für Nachahmer zu sein scheint. Dies ist aber bei Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen auch kaum anders zu erwarten, da der Patientenkreis eng begrenzt ist. Auf der anderen Seite gibt es Märkte für Orphan-Arzneimittel, die Nachahmern Raum zu bieten scheinen. Hier sind die Zulassungen in der Regel um weitere Indikationen erweitert worden, sodass die Gesamtpatientenzahl über der Grenze von fünf von 10.000 liegt. Wenn der Markt bei diesen Arzneimitteln letztendlich aber ausreichend groß ist, dass sogar Wettbewerb entstehen kann, kann die Förderbedürftigkeit dieser Arzneimittel zumindest im Nachhinein bezweifelt werden.

Gezielte Umwidmung älterer Wirkstoffe für neue Anwendungsgebiete

Dass nicht nur aus Orphan Drugs Generika werden, sondern es auch den umgekehrten Weg gibt, zeigt sich an der Zweitverwendung für alte Arzneimittel als Orphan Drugs in gänzlich anderen Indikationen als denen, für die sie ursprünglich entwickelt wurden. Prinzipiell ist diese Zweitverwertung nicht neu. So ist der Wirkstoff Sildenafil, ursprünglich als Mittel gegen Bluthochdruck geplant, heute besser unter dem Namen Viagra bekannt und als solcher wirksam bei erektiler Dysfunktion. Er ist jedoch auch zur Behandlung des Lungenhochdrucks zugelassen. Ähnliches gilt für Acetylsalicylsäure (beispielsweise Aspirin) als Mittel gegen Schmerzen, das bereits seit langem auch zur Sekundärprophylaxe von Herzinfarkt und Schlaganfall eingesetzt wird. Während die Wissenschaft früher eher zufällig auf alternative Wirkungen von Medikamenten gestoßen ist, gehen Wirkstoffforscher heute deutlich strategischer und systematischer vor. Im Rahmen der gezielten „Umwidmung“ von Medikamenten (drug repurposing, drug repositioning) wird datenbankunterstützt versucht, zu neuen oder bekannten Wirkstoffen weitere passende Krankheiten zu finden. So werden beispielsweise Zusammenhänge zwischen Krankheiten und genetischer Variation gefunden, die dann als neue Angriffspunkte für Therapien genutzt werden können. Optimalerweise ist dazu dann bereits ein passendes Arzneimittel bekannt.

Gerade der Markt für Orphan-Arzneimittel mit einer wachsenden Anzahl an neuen seltenen Leiden, die zu einem großen Anteil durch Gendefekte verursacht werden, und der Tatsache, dass es bisher nur für 5 % der seltenen Erkrankungen ein Arzneimittel gibt, bietet ein großes Feld für das Umwidmen von Medikamenten (Pushpakom et al. 2019). Grundsätzlich ist eine Umwidmung positiv zu bewerten: Die Entwicklungsdauer kann reduziert werden, die Wahrscheinlichkeit des Scheiterns sinkt und insgesamt nehmen die Kosten der Entwicklung nur rund 10 % der „normalen“ Entwicklungskosten ein (Pushpakom et al. 2019) aus gesellschaftlicher Perspektive also durchaus wünschenswert (Davies et al. 2017). Allerdings ist fraglich, ob sich diese enormen Effizienzgewinne in Forschung und Entwicklung auch bei der Preisgestaltung der Hersteller zeigen. So gibt es mehrere Beispiele dafür, dass sich die Preise eher am Preisniveau vergleichbarer Arzneimittel orientieren, wie der ursprünglich als Blutdrucksenker zugelassene und als solcher jahrzehntelang erfolgreich vermarktete Wirkstoff Propranolol, der mittlerweile auch für die seltene Erkrankung infantiles Hämangioblastom zugelassen ist (Zimmermann et al. 2010, Albiñana et al. 2017). Eine Tagesdosis des Blutdrucksenkers kostet im Durchschnitt 0,77 €, während es als Orphan Drug zur Behandlung des Hämangioblastoms 9,14 € je Tagesdosis kostet.

4.2 Wie lassen sich die hohen Preise der Orphan Drugs erklären?

Auf den ersten Blick scheinen hohe Preise bei Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen nachvollziehbar und akzeptabel zu sein, da die Kosten für Forschung und Entwicklung durch den Einsatz in vergleichsweise kleinen Patientenpopulationen refinanziert werden müssen. Trotzdem gibt es einige Gründe, diese Argumentation in Frage zu stellen.

Zunächst einmal spricht der Trend zu einer vermehrten Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen und ihr dynamisches Umsatzwachstum für ein durchaus profitables Feld (Greiner 2012, Danzon 2018). Die Nettokosten für eine Tagesdosis unter den Top 20 der Orphan-Arzneimittel rangieren zwischen 90 € und 1.250 €, im Durchschnitt liegen sie bei 223,13 € Nettokosten je Tagesdosis (Tabelle 4-1), während sie im Gesamtmarkt bei 1,00 € liegen und im Patentmarkt im Mittel bei 7,36 €. Auch die umsatzstärksten Pharmaunternehmen weltweit forcieren die Entwicklung von Orphan-Arzneimitteln.

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die Kosten für die Entwicklung und Vermarktung der Orphan-Arzneimittel nicht so hoch sind wie angenommen: So konnte gezeigt werden, dass gerade in der letzten Phase der Entwicklung (Phase III) Orphan Drugs deutlich weniger Kosten für die Hersteller verursachen – im Schnitt rund 50 % weniger als Nicht-Orphan Drugs (EvaluatePharma 2015). Insgesamt sei die Rentabilität dieser Phase bei Orphans 1,14-mal größer als bei Nicht-Orphan-Arzneimitteln (Danzon 2018). Zudem wird angesichts der stetig steigenden Anzahl an neuen seltenen Erkrankungen das datengestützte sogenannte „drug repurposing“ (siehe Abschnitt „Gezielte Umwidmung älterer Wirkstoffe für neue Anwendungsgebiete“) immer häufiger genutzt, so dass hier deutliche Effizienzgewinne in den ersten beiden Phasen der Entwicklung möglich sind (Pushpakom et al. 2019).

Auch die Marketingkosten, die einen hohen Anteil an den Kosten haben, können aufgrund der Größe und damit Übersichtlichkeit des Marktes für eine seltene Erkrankung geringer sein als bei Nicht-Orphan Drugs: Der Markt ist informierter, weil er von Spezialisten geprägt ist (Simoens 2011, Danzon 2018). Zudem existieren Patientenregister, die Zulassungsstudien erleichtern und die Einführung in den Markt beschleunigen (van Egmond-Fröhlich/Schmitt 2018).

Der für die Unternehmen aber sicherlich finanziell lohnendste Umstand für die Entwicklung eines neuen Arzneimittels als Orphan Drug ist, dass über die häufig weniger aufwändige Forschung im Rahmen der klinischen Erprobung und den damit meist verbundenen früheren Markteintritt die zur Verfügung stehende Patentlaufzeit länger exklusiv vermarktet werden kann als dies bei konventionell zugelassenen Arzneimitteln der Fall ist. So wurde gezeigt, dass die Zeitspanne von Phase II bis zur Einführung des Medikaments bei Orphan Drugs mit durchschnittlich 3,9 Jahren deutlich kürzer ist als mit 5,4 Jahren bei anderen Arzneimitteln (Meekings et al. 2012).

Die Kostenargumentation „hohe Preise durch niedrige Patientenzahlen“ ist aber vor allen Dingen vor dem Hintergrund konstant hoher Preise für Orphan Drugs bei einer Indikationsausweitung – in der Regel um weitere Orphan-Indikationen – schwer haltbar. Betrachtet man die 20 umsatzstärksten ursprünglich als Orphan Drugs zugelassenen Arzneimittel im Jahr 2019 (Tabelle 4-1) wird deutlich, dass das mögliche Wirkungsspektrum des Arzneimittels oft viel größer ist als das Indikationsspektrum bei Erstzulassung. Sieben der acht nach 2011 zugelassenen Orphan Drugs haben mindestens eine zusätzliche Bewertung aufgrund von Indikationserweiterungen durch den G-BA durchlaufen. Exemplarisch sollen hier die beiden Onkologika Imbruvica und Darzalex, Rang 2 und 4 der Top 20 Orphan Drugs im Jahr 2019 (Tabelle 4-1.) genannt werden. Imbruvica wurde im Jahr 2014 zunächst in den Orphan-Indikationen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms (MCL) und der chronischen lymphatischen Leukämie zugelassen. Nach mittlerweile fünf Indikationserweiterungen (G-BA Stand: 06/2020) ist es nicht verwunderlich, dass sich dieses Orphan-Arzneimittel zum Blockbuster entwickelt hat und Nettokosten im Jahr 2019 von 306,3 Mio. € verursacht. Auch das umsatzstarke Orphan-Arzneimittel Darzalex kann auf eine Erfolgsgeschichte zurückblicken: Zwar erst 2016 zugelassen gegen das multiple Myelom, gab es bisher drei Indikationserweiterungen (G-BA Stand: 06/2020). Die Nettokosten beliefen sich im Jahr 2019 auf 246,9 Mio. €. Für beide Präparate gab es bereits nach einem Jahr nach Markteintritt vom G-BA ein Nutzenbewertungsverfahren wegen Überschreitung der 50 Mio. €-Grenze für Orphan Drugs, beide Präparate wurden daher vollständig bewertet.

Auch wenn einige Indikationen eine seltene Krankheit gemäß Definition beschreiben, fällt es angesichts der Umsätze und Anzahl der einzelnen Indikationen zumindest bei den nettokostenstärksten dieser Arzneimittel schwer, das Bild förderungsbedürftiger Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen aufrechtzuerhalten. Andersherum stellt sich die Frage, warum das pharmakologische Potenzial mancher dieser Arzneimittel nicht gleich zu Beginn ausgeschöpft wird.

Die Frage, wie sich die hohen Preise für Orphan Drugs erklären lassen, kann an dieser Stelle nicht abschließend beantwortet werden. Die genannten Argumente sprechen aber dafür, dass die geforderten Höchstpreise darauf beruhen, dass die Marktchancen, die aus der Sonderstellung als Orphan Drug resultieren, bei der Preisbildung konsequent optimierend genutzt werden.

Wie schneiden Orphan-Arzneimittel in der Nutzenbewertung nach AMNOG ab?

Im Rahmen des AMNOG durchlaufen Orphan-Arzneimittel lediglich eine eingeschränkte Nutzenbewertung. Durch die europäische Zulassung gilt ihr medizinischer Zusatznutzen bereits als belegt. Die Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungen der Orphan-Arzneimittel insgesamt zeigen, dass für einen Großteil der Präparate das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar ist (Ludwig/Schwabe 2019, Ludwig 2019).

Erst bei Erreichen der Umsatzgrenze von 50 Mio. € innerhalb eines Jahres werden die Arzneimittel dann in der Bewertung wie jedes andere Arzneimittel behandelt. Mittlerweile mussten sich bereits elf Arzneimittel (von insgesamt 82 Orphan-Arzneimitteln, die eine Nutzenbewertung durchlaufen haben) einer solchen Bewertung unterziehen. Die Ergebnisse zeigen, dass diese eine reguläre Nutzenbewertung nicht zu scheuen brauchen: Von elf Arzneimitteln, die die volle AMNOG-Nutzenbewertung aufgrund des Überschreitens der Umsatzschwelle durchlaufen haben, können sieben einen Zusatznutzen mindestens in einer Teilindikation aufweisen, sechs davon sogar einen beträchtlichen Zusatznutzen. So zeigt sich erneut, dass eine reguläre Nutzenbewertung

nicht nur machbar ist (Kohzer/Diessel 2019), vielmehr zählt sie sich auch für einige pharmazeutische Unternehmen sogar aus, da die erneuten Nutzenbewertungs-Ergebnisse auch einen Zusatznutzen attestieren. Insofern erscheint die Sonderstellung der Orphan-Arzneimittel in der Nutzenbewertung, die im europäischen Umfeld einzigartig ist (Kohzer/Diessel 2019), nicht gerechtfertigt.

Aus dieser Perspektive stellt die mit dem GSAV erfolgte Festlegung, dass zukünftig nicht nur die ambulanten, sondern auch die vollständigen (stationären) Umsätze für die Initiierung einer regulären Bewertung zu berücksichtigen sind, einen Schritt in die richtige Richtung dar. Trotzdem muss sowohl aus Gründen der evidenzbasierten Therapie als auch im Sinne der Wirtschaftlichkeit hinterfragt werden, dass weiterhin kostenintensive Arzneimittel – dazu häufig auf einer eingeschränkten Datenbasis – den Markt betreten, ohne dass sie einer umfassenden Nutzenbewertung unterliegen.

5 Arzneimittelrabattverträge

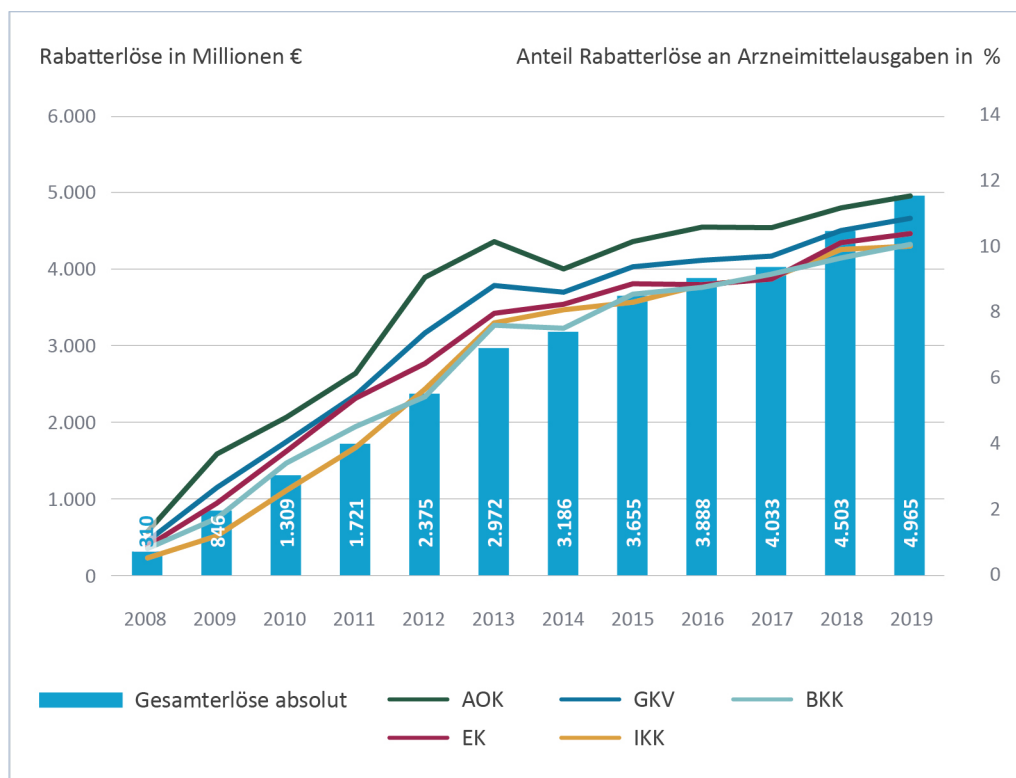
5.1 Die Entwicklung der Arzneimittelrabattverträge

Neben den für alle Krankenkassen gleich wirkenden Steuerungs- und Kostendämpfungs-Instrumenten wie Festbeträgen oder den verschiedenen flächendeckend wirksamen gesetzlichen Abschlägen (Apothekenabschlag, sowie Hersteller-, Preismoratoriums- und Generikaabschlag, vgl. WIdO 2020) haben die Krankenkassen mit dem § 130a Abs. 8 SGB V seit 2003 die Möglichkeit, mit pharmazeutischen Herstellern individuelle Arzneimittelrabattverträge abzuschließen. Dabei schreiben die Krankenkassen auf der Ebene von einzelnen Wirkstoffen gegebenenfalls eingeschränkt auf z. B. einzelne Darreichungsformen öffentlich aus, welcher pharmazeutische Anbieter die Versorgung ihrer Versicherten mit diesem Wirkstoff für einen definierten Zeitraum übernehmen wird. Mit dieser Anbieterfestlegung ist im Gegenzug ein finanzieller Rabatt für die Krankenkasse verbunden. Die Verträge wirken auf diese Weise hauptsächlich ausgaben-senkend. Da die Wirkstoffauswahl selbstverständlich auch weiterhin der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt obliegt, ist mit den Rabattverträgen keine Steuerung der Verordnungen auf bestimmte Wirkstoffe verbunden. Lediglich der Anbieter des verordneten Wirkstoffs wird über den Rabattvertrag bestimmt.

Seit dem 1. April 2007 wurden diese Verträge auch „scharfgestellt“, indem die Apotheken verpflichtet wurden, die kassenspezifischen Rabattverträge bei der Produktauswahl vorrangig zu bedienen, sofern die verordnende Ärztin oder der verordnende Arzt eine Substitution nicht ausgeschlossen hat. Seitdem wird der Wettbewerb von Krankenkassen und pharmazeutischen Herstellern intensiv genutzt und die Krankenkassen erzielen über den Vertragswettbewerb eine relevante Senkung ihrer Ausgaben. Im Jahr 2019 waren unter den insgesamt 2.472 ambulant verordneten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen 659 bei mindestens einer Krankenkasse rabattiert. Von den im Jahr 2019 für AOK-Versicherte verordneten 280,9 Mio. Arzneimittelpackungen standen 59,0 % zum Zeitpunkt ihrer Verordnung unter einem Rabattvertrag.

Welche Einsparungen werden mit den Rabattverträgen für die GKV erreicht?

Eine Darstellung der finanziellen Auswirkungen erlaubt das seit Mitte 2008 bestehende eigene Haushaltskonto der Krankenkassen in der amtlichen Statistik (KJ 1, seit 2010 ebenfalls in der vorläufigen Statistik KV 45), in dem die Einnahmen aus Rabattverträgen ausgewiesen werden. Für das Jahr 2008 wurde hier im zweiten Halbjahr 2008 erstmals ein Rabattbetrag von 310 Mio. € gebucht. Für das Gesamtjahr 2019 beträgt nach der vorläufigen Statistik die GKV-Rabattsumme 4,96 Mrd. € (2018: 4,50 Mrd. €) und entspricht damit nun 10,9 % der Arzneimittelausgaben (Abbildung 5-1).

Abbildung 5-1: Erlöse aus Rabattverträgen für 2008 bis 2019 nach amtlicher Statistik KJ 1

Quelle: WIdO nach amtlichen Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (KJ1) für die jeweiligen Jahre

© WIdO 2020

Dabei unterscheiden sich die Anteile der Rabatteinnahmen an den gesamten Arzneimittelausgaben für die Kassenarten: Während die GKV insgesamt die Ausgaben zu 10,9 % senken konnte, ist eine Spannweite von 10,0 % bei der IKK bis zu 11,6 % bei der AOK zu beobachten.

Die AOKs schreiben seit 2007 die Versorgung für ihre Versicherten wirkstoffbezogen in regionalen Losen aus, seit 2009 erfolgt dies europaweit. Damit bestanden für die AOK im Jahr 2019 Rabattverträge für Arzneimittel mit einem jährlichen AOK-Umsatzvolumen von rund 5,5 Mrd. € (AOK Bundesverband 2019). Die Marktpipeline der Arzneimittel in den Rabattverträgen der AOK belegt beispielhaft die deutliche Marktwirksamkeit dieses Instruments: Seit dem Jahr 2015 wurden konstant durchschnittliche Verordnungsanteile im rabattfähigen Marktsegment von ca. 80 % erreicht (Lohmüller et al. 2019). Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine vollständige Umsetzung weder realistisch noch sinnvoll ist: In der Arzneimitteltherapie achten Ärztinnen und Ärzte auf Besonderheiten ihrer Patientinnen und Patienten und geben in begründeten Einzelfällen konkreten Produkten den Vorzug vor Rabattarzneimitteln.

Welche Arten von Rabattverträgen gibt es?

Vorrangig werden Rabattverträge im generikafähigen Marktsegment vereinbart. Hier besteht die Möglichkeit, dass im Rahmen eines Bieterverfahrens von mehreren Herstellern Angebote für einen Wirkstoff abgegeben werden und das wirtschaftlich attraktivste Angebot den Zuschlag erhält. Die Laufzeit der Verträge ist in der Regel auf zwei Jahre begrenzt, danach wird erneut ausgeschrieben.

Die häufigste Art von Rabattverträgen sind Exklusivverträge, die mit nur einem Hersteller vereinbart werden. Mit diesen werden vermutlich auch die höchsten Rabatte erreicht. Bei bestimmten Wirkstoffen kann es aber auch sinnvoll sein, im Rahmen der Ausschreibung Mehrpartner-Modelle vorzusehen, meist werden hier drei Partner gleichberechtigt ausgewählt. Dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn eine höhere Anbieterabdeckung erreicht werden soll, da die Umstellungsquoten niedrig sind. Weiterhin sind auch sogenannte Open-House-Verträge möglich, bei denen die Krankenkasse die Konditionen vorgibt und allen interessierten Anbietern den Beitritt zu dem Vertrag gleichberechtigt ermöglicht. Zum 1. September 2019 haben die gesetzlichen Krankenkassen für mehr als die Hälfte (54,5 %) der über 500 verschiedenen generikafähigen und rabattierten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen mehrere Rabattpartner gemeldet, 45,5 % werden von einem Exklusivpartner bedient. Auch die AOK vergibt in europaweiten Ausschreibungen Aufträge für die Lieferung von Arzneimitteln für ihre Versicherten und entscheidet in jedem Fall, ob die Versorgung von einem Rabattpartner exklusiv oder von mehreren Rabattpartnern übernommen werden soll. Der Blick auf die verordnungsgewichtete Verteilung der Vertragsmodelle zeigt für die AOK, dass 2018 für zwei Drittel der Verordnungen die Versorgung der Versicherten durch einen Exklusivpartner (66,8 %) und bei einem Drittel durch mehrere Rabattpartner (33,2 %) erfolgte (Schröder 2019).

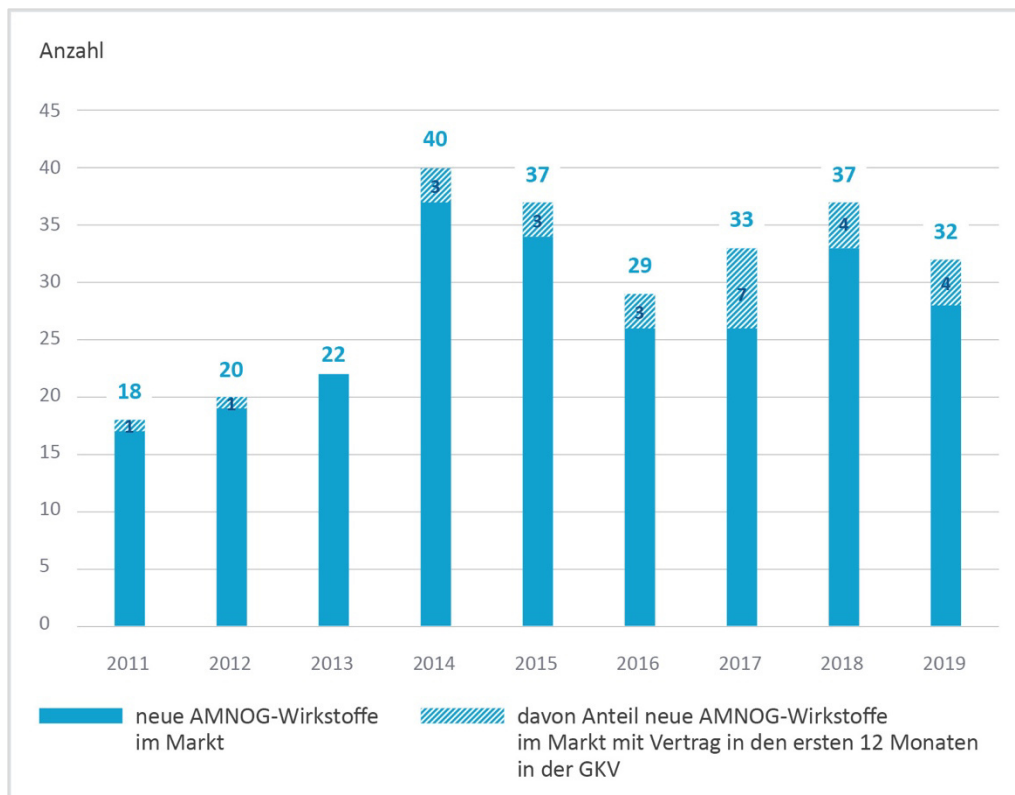
Neben den Verträgen im generikafähigen Marktsegment sind weitere Formen wie Bundling-Verträge (Kombination von Generika und Patentprodukten), Verträge für patentgeschützte Arzneimittel vor Patentauslauf, für patentgeschützte Analogarzneimittel oder für neue patentgeschützte Arzneimittel zu beobachten (Kaesbach 2008, Simoens 2012, Vogler et al. 2012, Schremser et al. 2017). Insbesondere im Patentmarkt existieren Verträge, in denen auch Umsatzobergrenzen oder Rückerstattungen vereinbart werden (siehe Abschnitt „Pay-for-Performance-Verträge“). Systematisch lassen sich derartige Verträge allerdings kaum auswerten, da sie häufig vertraulich und somit nicht öffentlich einsehbar sind. Von den 616 Arzneimitteln, die zum Stichtag 1. April 2019 unter Patentschutz standen, gab es für 111 bei mindestens einer Krankenkasse einen Rabattvertrag. Der Anteil von 18,0 % ist damit höher als in den Vorjahren (2018: 16,4 %, 2017: 17,7 %), jeweils zum Stichtag 1. April.

Wie sind Rabattverträge für neue Patentarzneimittel zu bewerten?

Neue patentgeschützte Arzneimittel, die sich seit 2011 einer Frühen Nutzenbewertung und einer daran anschließenden Preisverhandlung unterziehen müssen, sind immer wieder im Fokus von Rabattverträgen.

Bis zum 31.12.2019 hatte zu 26 von insgesamt 268 verordneten und AMNOG-bewerteten Präparaten bereits in deren ersten Marktjahr mindestens eine gesetzliche Krankenkasse Verträge an die zentrale Meldestelle im GKV-SV gemeldet. Für vier der 32 neuen Präparate, die 2019 in den Markt eintraten und im AMNOG-Verfahren bewertet werden, wurden bis Dezember 2019 Rabattverträge innerhalb der ersten zwölf Monate nach Markteintritt gemeldet (Abbildung 5-2). Die Verträge laufen aber häufig auch darüber hinaus bzw. sind erst später gestartet, sodass inzwischen für 49 der 268 AMNOG-Präparate Rabattverträge gemeldet wurden. Da die Präparate in der Regel nicht in der Apotheke austauschbar sind, besteht keine Verpflichtung zur Meldung der Verträge an den GKV-SV. Insofern kann die tatsächliche Zahl der Vertragsschlüsse bei patentgeschützten Arzneimitteln höher liegen.

Abbildung 5-2: Anzahl Rabattverträge vor vereinbartem Erstattungsbetrag für neue AMNOG-Wirkstoffe nach Jahr des Markteintritts. Angegeben sind die von mindestens einer gesetzlichen Krankenkasse an die zentrale Meldestelle des GKV-Spitzenverbandes gemeldeten Verträge zum Stand 31.12.2019



© WIdO 2020

Von einzelnen gesetzlichen Krankenkassen werden bereits vor Abschluss der kollektiven Preisverhandlungen des GKV-SV Selektivverträge abgeschlossen. Damit wird zunächst die Regelungslücke überbrückt, dass der verhandelte Erstattungsbetrag erst ab dem 13. Monat nach Markteinführung gültig ist.

Aus ordnungspolitischer Perspektive sind diese Verträge zu diskutieren: Dabei sind die kurzfristig mit dieser Art von Rabattverträgen für einzelne Kassen zu erzielenden Einsparungen gegen längerfristig „vermutlich ungünstigere Ergebnisse“ der zentralen Erstattungsbetragsverhandlungen abzuwägen (Diessel/Focke 2015). So erscheint es plausibel, dass die Verhandlungsmacht des GKV-SV durch Rabattverträge zwischen einzelnen Kassen und dem pharmazeutischen Unternehmen, die vor Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen geschlossen werden, geschwächt wird.

Besonders problematisch wird es, wenn die Verträge vor der Veröffentlichung der Frühen Nutzenbewertung abgeschlossen werden, da das Informationsdefizit der einzelnen Krankenkasse gegenüber dem pharmazeutischen Unternehmen zu diesem Zeitpunkt groß ist. Diese schlechtere Ausgangsposition schlägt sich dann möglicherweise in höheren Preisen und schlechteren Konditionen für die Krankenkasse nieder. Auch wenn es also für die einzelne vertragsschließende Krankenkasse im Kassenwettbewerb temporär vorteilhaft erscheint, bereits vor Festlegung des kollektiven Erstattungspreises einen Selektivvertrag zu schließen, kann dies möglicherweise für das Kollektiv aller Versicherten mittel- und langfristig zu Nachteilen führen.

Die Neigung einer Krankenkasse, einen solchen Vertrag einzugehen, würde sich jedoch vermutlich reduzieren, wenn gesichert wäre, dass der Erstattungsbetrag rückwirkend zum Markteintritt gilt, was der GKV-SV immer wieder fordert (GKV-Spitzenverband 2015, Stoff-Ahnis 2020). Damit entfielen weitgehend der wirtschaftliche Handlungsdruck, bereits im Jahr der freien Preisbildung die Preise und Kosten selektivvertraglich senken zu müssen. Die Kassen könnten den Abschluss ergänzender Verträge nach § 130c SGB V auf den Zeitpunkt nach der Kollektivverhandlung verschieben, ohne auf den kostensenkenden Effekt im ersten Jahr verzichten zu müssen.

Pay-for-Performance Verträge

Vor dem Hintergrund der besonders hochpreisigen neuen Gentherapeutika wie Yescarta, Kymriah oder das kürzlich zugelassene aktuell teuerste Arzneimittel der Welt Zolgensma und den Unsicherheiten über den Nutzen der Arzneimittel bei Zulassung, werden immer häufiger alternative Erstattungsmodelle vorgeschlagen.

Am häufigsten wird dabei das Modell der erfolgsabhängigen Erstattung auf Basis von Pay-for-Performance-Verträgen diskutiert. Diese existieren bereits in den USA und vereinzelt auch in Deutschland (Der Arzneimittelbrief 2011, Borsch 2018). Hier wird die (Höhe der) Vergütung an den individuellen therapeutischen Erfolg einer Intervention geknüpft. Auf den ersten Blick ist eine solche Herangehensweise positiv zu bewerten, da der eintretende oder nicht eintretende Behandlungserfolg nicht mehr nur den Kostenträger und die Patientinnen und Patienten betrifft (Antonanzas et al. 2019).

Die Umsetzung ist aber in der Praxis eine zentrale Herausforderung und erweist sich als schwierig (Stackelberg et al. 2018 Hecken 2019): Wie ist der Behandlungserfolg definiert? Oder genauer: Wie und zu welchem Zeitpunkt soll der Behandlungserfolg für welche Indikation und für welchen Schweregrad der Erkrankung möglichst objektiv definiert werden? Der als klinischer Endpunkt operationalisierte Erfolg muss in der Praxis einfach, gut und aussagekräftig messbar, der Aufwand zum Nachweis von Erfolg oder Misserfolg kalkulierbar sein. Die obligatorische Generierung von Behandlungsdaten wäre prinzipiell zu begrüßen (Telgheder 2020), jedoch sind damit auch der Zugang zu den und die Verwendung der entscheidungsrelevanten Patientendaten zu klären (von Thiessen 2015). Auch muss festgelegt sein, zu welchen Rückzahlungen ein entsprechender Misserfolg oder gar eine unerwünschte Wirkung des Arzneimittels führt. Damit sind dann auch ethische Fragestellungen verbunden, inwieweit Patientinnen und Patienten mit einer Auseinandersetzung um die Kosten misslungener Therapien tatsächlich belastet werden sollten. Zudem zeigt sich, dass es sich bei den Arzneimittelverträgen bei genauer Betrachtung meist eher um Non-pay-for-non-performance handelt, da nach obligatorischer voller Kostenübernahme erst bei Misserfolgen (Teil-)Rückzahlungen des zuvor voll gezahlten Betrags vereinbart werden (Hecken 2019).

Dass die pharmazeutischen Unternehmen diese Vertragsarten forcieren, überrascht nicht, da sie ihnen eine Reihe von Vorteilen bringen. Zunächst werden sowohl (zunächst) hohe Umsätze als auch Evidenz durch die begleitende Datenerhebung generiert (Hebborn 2019). Angesichts des hohen Einstandspreises, der im Falle Zolgensma jenseits der Millionengrenze liegt, kann vermutet werden, dass das Risiko des Scheiterns zu einem gewissen Grad bereits eingepreist ist. Die unklare Höhe der Rückerstattung bei Nicht-oder Teilerfolg führt zudem zu intransparenten Arzneimittelkosten, die die Transparenzbestrebungen des AMNOG unterwandern. Mit Blick auf die Patientinnen und Patienten bleibt in der jetzigen Situation noch unbeantwortet, ob die Anwendung eines neuen Arzneimittels unter den Bedingungen eines solchen Vertrags unkritischer

erfolgt. Dies wäre jedoch bei einer wirkstoffbezogen unsicheren Evidenzlage vor dem Hintergrund der Patientensicherheit als kritisch zu bewerten.

Folglich ist es nicht verwunderlich, dass das BMG zu dem Schluss kommt, dass Pay-for-Performance-Verträge erst dann gewählt werden sollten, „wenn die Möglichkeiten der vorhandenen anderen Steuerungsinstrumente ausgeschöpft sind und zweifelsfrei die Wirksamkeit von Pay-for-Performance-Projekten nachgewiesen wurde“ (Bundesministerium für Gesundheit 2012). Diese bereits vor Jahren aufgestellte Bedingung ist bislang nicht erfüllt, ob dieser Nachweis je gelingt, bleibt abzuwarten.

Vor dem Hintergrund des Erfolgs der Rabattverträge werden im Folgenden Aussagen, die von Kritikerinnen und Kritikern den Rabattverträgen entgegengehalten werden, einer Analyse unterzogen.

5.2 Wie wirken sich Rabattverträge auf die Anbietervielfalt aus?

Der Wettbewerb der Generikahersteller im Markt der GKV hat sich mit Etablierung der Rabattverträge ab dem Jahr 2007 wesentlich verstärkt. Ob diese Entwicklung, die durch sinkende Preise im Generikamarkt gekennzeichnet ist, auch mit einer Veränderung in der Anbieterstruktur einhergeht, wird im Folgenden thematisiert. Ein stärkerer Preisdruck kann zu einer stärkeren Konzentration der Absätze auf wenige Unternehmen führen, aus der sich möglicherweise eine Marktmacht oder auch eine Marktbereinigung ergibt. Mit einer größeren Zahl an im Wettbewerb stehenden Herstellern sinkt üblicherweise der Preis. Je größer das Marktvolumen ist, desto besser können die Hersteller ihre Fixkosten aufgrund der höheren Mengen verteilen.

Die Betrachtung der Umsatzkonzentration kann auf mehreren Ebenen erfolgen, beispielsweise für alle Arzneimittel, generikafähige Arzneimittel oder Arzneimittel einzelner Wirkstoffe. Im generikafähigen Markt kann davon ausgegangen werden, dass Generikaanbieter die Möglichkeit haben, sich mit entsprechenden Investitionen als Anbieter eines jeglichen Arzneimittels im patentfreien Markt zu betätigen. Die pharmazeutischen Unternehmer sind grundsätzlich in der Wahl der angebotenen Wirkstoffe frei und können ihr Wirkstoffportfolio flexibel und kurzfristig ändern. Die benötigten Grundstoffe und in vielen Fällen auch die einzelnen Schritte der Produktion bis hin zum fertigen Arzneimittel werden häufig von Lohnherstellern übernommen und auf dem Weltmarkt eingekauft (vgl. Kapitel 6). Die notwendigen Investitionen sind dabei – vor allem im Vergleich zur Entwicklung innovativer Arzneimittel – relativ gering: Die Entwicklung eines Generikums erfordert mit 5 Mio. € bei zwei Jahren Entwicklungszeit nur geringe finanzielle und zeitliche Aufwände (Bretthauer 2014). Generika-Anbieter können daher mit vergleichsweise wenig Aufwand flexibel ihr Marktsortiment verändern und nutzen dies rege: Eine Untersuchung der Wirkstoffsortimente der einzelnen ca. 200 marktrelevanten Anbieter im generikafähigen Markt in den Jahren 2012 und 2013 zeigte, dass im Durchschnitt jeweils über 20 % der Wirkstoffsortimente innerhalb dieser Zeit verändert wurden (Schröder et al. 2014). Dies macht deutlich, dass es sich hierbei um einen hoch-dynamischen Markt handelt, was dafürspricht, die Konzentration wirkstoffübergreifend zu messen. Im Folgenden wird daher die Umsatzkonzentration für den Gesamtmarkt und für den gesamten generikafähigen Markt betrachtet.

Zur Beurteilung der Stärke der Anbieterkonzentration in Märkten wird der Herfindahl-Hirschmann-Index (HHI) verwendet, der unter anderem vom Statistischen Bundesamt und der Europäischen Kommission zur Beobachtung der Marktkonzentration herangezogen wird. Gemäß der Europäischen Kommission kennzeichnet ein Wert unterhalb von 1.000 eine niedrige Marktkonzentration, ein Wert bis 1.800 eine mittlere Konzentration und Werte oberhalb 1.800 kennzeichnen eine starke Marktkonzentration. Hier wird die Umsatzkonzentration im Jahr 2006, also vor Einführung der Rabattverträge, der Umsatzkonzentration im Markt im Jahr 2019 gegenübergestellt.

Im Ergebnis ist die Marktkonzentration, die bereits 2006 mit einem Wert von 478 insgesamt niedrig war, 2018 noch weiter auf 277 gesunken (Abbildung 5-1). Im Generikamarkt ist die Umsatzkonzentration ein wenig höher als im Gesamtmarkt. Dies spiegelt wider, dass patentgeschützte Arzneimittel von vielen verschiedenen und nicht nur von einigen wenigen Anbietern entwickelt werden. Betrachtet man den Indexwert des Jahres 2019 für den generikafähigen Markt (277) und vergleicht ihn mit dem Ergebnis für den generikafähigen Rabattvertragmarkt (297), so sind diese sehr ähnlich. Diese Märkte sind nicht vollständig deckungsgleich, da es auch generikafähige Wirkstoffe gibt, die GKV-weit nicht in Rabattverträgen ausgeschrieben werden. Doch nicht nur an den eher abstrakten Werten des HHI lässt sich ein Rückgang der Anbieterkonzentration ablesen. Auch der Umsatzanteil, der sich auf die zehn oder 20 umsatzstärksten Anbieter konzentriert ist seit 2006 kontinuierlich zurückgegangen. Im Generikamarkt vereinen beispielsweise die zehn stärksten Anbieter nur noch 45 % der Umsätze auf sich, während es 2006 noch 53 % waren (Abbildung 5-1).

Für diese abnehmende Konzentration gibt es mehrere Gründe. So handelt es sich beispielsweise bei den elf AOK-Rabattpartnern der ersten AOK-Rabattwelle 2007 primär um Marktbeteiligte, die bis dahin keine größere Marktbedeutung hatten. Trotzdem kam es in den Jahren 2007 und 2008 zu höheren Werten bei der Branchenkonzentration. Eine Ursache hierfür mag darin liegen, dass zu Beginn die meisten anderen Krankenkassen eher auf Portfolioverträge mit großen Herstellern setzten. Mit den Änderungen der gesetzlichen Rahmenbedingungen 2009 wurden wirkstoffbezogene Ausschreibungen zum Regelfall (s. o.). Mit der Anwendung des Vergaberechts müssen die Ausschreibungen auch beispielsweise durch Losteilungen mittelständischen Unternehmen zugänglich sein. Es zeigt sich, dass in der Folge auch kleinere Anbieter häufiger Zuschläge erhielten, wodurch die Unternehmenskonzentration insgesamt sank.

Tabelle 5-1: Ausgewählte Kennwerte der Bruttoumsatzverteilung nach pharmazeutischen Anbietern in den Jahren 2006 und 2019

	2006	2019
Gesamtmarkt		
Bruttoumsatzanteil der 10 umsatzstärksten Hersteller	44 %	35 %
Bruttoumsatzanteil der 20 umsatzstärksten Hersteller	63 %	55 %
Herfindahl-Hirschman-Index ¹	276	215
Generikamarkt		
Bruttoumsatzanteil der 10 umsatzstärksten Hersteller	53 %	43 %
Bruttoumsatzanteil der 20 umsatzstärksten Hersteller	69 %	62 %
Herfindahl-Hirschman-Index	478	275
Rabattvertragsmarkt (generikafähig)		
Bruttoumsatzanteil der 10 umsatzstärksten Hersteller		45 %
Bruttoumsatzanteil der 20 umsatzstärksten Hersteller		64 %
Herfindahl-Hirschman-Index (HHI)		296

* Der Herfindahl-Hirschman-Index ist die Summe der quadrierten Anteilswerte und kann Werte von 1 bis 10.000 annehmen, wobei der minimale Wert bei Gleichverteilung des Absatzes über alle Anbieter (= minimale Konzentration), der maximale Wert hingegen bei maximaler Konzentration (also wenn der gesamte Absatz auf einen einzigen Anbieter entfällt) erreicht wird. Der ausgewiesene Rückgang beim Herfindahl-Hirschman-Index zwischen 2006 und 2019 zeigt, dass die Marktkonzentration abgenommen hat.

© WIdO 2020

Bei der Betrachtung einzelner Wirkstoffmärkte zeigt sich, dass es in den letzten Jahren vereinzelt auch zu einer stärkeren Umsatzkonzentration kam (Bauer et al. 2015, Kozińska/Hußmann 2018). Dabei ist die Wirkung von Rabattverträgen in Deutschland auf die Konzentrationsentwicklung nicht so eindeutig wie es scheint, da es sich bei den beteiligten Firmen in der Regel um international tätige Unternehmen handelt. Ein Anstieg der Anbieterkonzentration in Deutschland bei einzelnen Wirkstoffen muss nicht zwingend mit der Steigerung von Marktmacht insgesamt einhergehen. Dies gilt insbesondere, wenn ein Eintritt bzw. Wiedereintritt in Wirkstoffmärkte möglich ist und die Kosten für den Markteintritt infolge der Einführung gemeinsamer europäischer Zulassungsstandards gesunken sind, wie es im Generikamarkt der Fall ist.

Durch die heute üblichen transparenten, europaweiten Ausschreibungen haben auch kleinere und unbekanntere Hersteller eine bessere Möglichkeit, an den Ausschreibungen teilzunehmen. Da das Markenimage eines Anbieters für die Auswahl des Präparats keine Rolle mehr spielt, ermöglichen die Rabattvertragsausschreibungen diesen Herstellern größere Chancen, in den deutschen Markt einzutreten. Zudem wurde mit der Reform der EU-weiten Vergabe von Aufträgen 2016 der Zugang zu öffentlichen Ausschreibungen besonders für kleine und mittlere Unternehmen erleichtert (SIGMA 2016).

Dabei gibt das Vergaberecht vor, dass jeder relevante Wirkstoff heute von den 109 einzelnen Krankenkassen getrennt beziehungsweise in kleineren Verbünden oder unter Einschränkung auf Regionallose ausgeschrieben wird. Jede Kasse bzw. jeder Verbund handelt mit dem Start der Vertragslaufzeit voneinander unabhängig. Aus Anbietersicht ergeben sich also für jeden einzelnen Wirkstoff laufend neue Möglichkeiten zur Teilnahme an einer Ausschreibung. Durch die gesetzliche Befristung der Laufzeit von Rabattverträgen auf höchstens zwei Jahre ist zudem gewährleistet, dass die Krankenkassen einen Wirkstoff nur für eine begrenzte Dauer vergeben. Durch die Neuausschreibung kann es stets Wechsel zwischen Herstellern geben. Dies lässt sich für eine Reihe von Wirkstoffen wie Metoprolol, Omeprazol oder Simvastatin immer wieder beobachten (Bauer et al. 2015). Auch wenn Wechsel in manchen Märkten weniger häufig auftreten, so ist die Marktmacht der bestehenden Anbieter durch die Möglichkeit eines Wiedereintritts der Wettbewerbenden restringiert. Ein Rückzug der potenziellen Anbieter vom europäischen Markt ist nicht plausibel.

Eine Gefahr für den Wettbewerb kann hingegen durch die zunehmende Verflechtung von Generikaanbietern untereinander und insbesondere mit Originalanbietern bestehen: Eine Untersuchung im amerikanischen Markt zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, ein Nachahmerpräparat auf den Markt zu bringen, geringer ist, wenn ein Generikahersteller und der Hersteller des Originalpräparats finanziell verflochten sind. Der dadurch verringerte Wettbewerb kann letztlich auch zu höheren Preisen bzw. geringeren Rabatten der anderen Anbieter führen (Newham et al. 2018).

5.3 Wie beeinflussen Rabattverträge die Versorgung der Versicherten?

Als Maß für die Versorgungsqualität der Patientinnen und Patienten lässt sich die Häufigkeit von Anbieterwechseln für die Arzneimittelpatientinnen und -patienten unter Dauertherapie heranziehen, da diese sich dann seltener an ein neues Erscheinungsbild der Verpackung oder der einzunehmenden Arzneimittel gewöhnen müssen. Zwar haben zahlreiche Untersuchungen beispielsweise des Zentrallaboratoriums der Apotheker belegt, dass die pharmazeutische Qualität sich zwischen den Produkten der Anbieter kaum unterscheidet und in jedem Fall den geforderten Spezifikationen entspricht (beispielsweise Abdel-Tawab et al. 2014a, Abdel-Tawab et al. 2014b), jedoch ist ebenso bekannt, dass psychologische Effekte einer kontinuierlich gleichen Versorgung zu einer besseren Therapieadhärenz der Patientinnen und Patienten beitragen (Esberger-Chowdhury 2015, AOK Bundesverband 2017) und damit die Qualität der Versorgung erhöhen.

Die Analyse von 44,2 Mio. wirkstoffbezogenen Patientenprofilen der AOK zeigt, dass im Jahr 2018 unter den Bedingungen der Rabattverträge deutlich weniger Medikamentenwechsel stattfanden als noch 2006 ohne den Einfluss von Rabattverträgen. Untersucht wurden 208 dauerhaft generikafähige Wirkstoffe, die 2018 unter Rabattvertrag standen und bereits 2006 generikafähig waren. Während im Jahr 2006 lediglich 73,4 % der Patientinnen und Patienten während des gesamten Jahres das gleiche Arzneimittel des jeweiligen Wirkstoffs innerhalb des Betrachtungsjahres erhalten hatten, lag dieser Anteil im Jahr 2018 mit 79,1 % deutlich höher (Abbildung 5-3). Nur 2 % der Patientinnen und Patienten erhielten 2018 ihr Arzneimittel von drei oder mehr Anbietern, 2006 waren es dagegen noch 5 %.

Bei dem nach Tagesdosen GKV-weit am meisten verordneten Wirkstoff Ramipril, für den allein zwei Mio. Patientenprofile der AOK-Versicherten ausgewertet werden konnten, erhielten 2006 noch über 35 % der Patientinnen und Patienten den Wirkstoff innerhalb des Jahres von mehreren Herstellern, 2018 waren es nur noch 14 %. Damit ist die Rate an unnötigen Medikamentenwechseln deutlich zurückgegangen (WIdO 2018). Die Patientinnen und Patienten werden also insgesamt unter den aktuellen Bedingungen der Rabattverträge deutlich stabiler mit Arzneimitteln versorgt. Diese Erkenntnisse bezüglich der Patientinnen und Patienten der AOK stehen damit der häufig geäußerten Kritik entgegen, dass Rabattverträge zu mehr Umstellungen führen würden (beispielsweise BAH 2010, BPI 2015).

Neben der höheren Kontinuität der Versorgung mit dem Arzneimittel des gleichen Herstellers haben die Versicherten auch einen finanziellen Vorteil aus den Rabattverträgen, wenn die Krankenkassen auf die Zuzahlung für die Rabattarzneimittel verzichten und die Versicherten so unmittelbar an den Einsparungen der Verträge beteiligen (vgl. Kapitel 7). Für 21,8 % der Vertragsarzneimittel in der GKV war dies im Laufe des Jahres 2019 der Fall. Sogar für 41,9 % ihrer Rabattarzneimittel haben die AOKs auf die Zuzahlung verzichtet, womit die AOK-Versicherten im Vergleich zur regulären Zuzahlung im Jahr 2019 direkt um 96,0 Mio. €¹ entlastet wurden.

5.4 Welche Vorteile ergeben sich aus den verschiedenen Vertragsarten?

Die Frage nach den Vorteilen von Exklusiv- oder Mehrpartnerverträgen muss zunächst getrennt für die unterschiedlichen Perspektiven untersucht und beantwortet werden. Für die Krankenkassen stehen zunächst die zu erzielenden Einsparungen für die Versicherten im Vordergrund, jedoch müssen auch die Auswirkungen auf die Anbieterstruktur und damit den Wettbewerb sowie die Versorgung der Arzneimittelpatientinnen und -patienten betrachtet werden.

Die Bezifferung der Einsparungen, die sich über eine exklusive, auf mehrere Anbieter bezogene oder völlig offene Vergabe für eine Krankenkasse ergeben, ist nur im Rahmen von Abschätzungen möglich. Die Verträge und insbesondere die produktbezogenen Rabatte sind vertraulich und somit nicht miteinander vergleichbar. Die Höhe der Rabatte hängt neben der Art der Ausschreibung auch von vielen weiteren Faktoren wie der Anzahl der zu versorgenden Arzneimittelpatientinnen und -patienten, der Zahl der Anbieter im Markt oder dem Umsatzvolumen ab. Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass durch die höhere Absatzmenge für einen pharmazeutischen Hersteller im Falle eines Exklusivvertrages gegenüber einem Vertrag im Rahmen des Mehrpartnernetzmodells die erzielbare Rabatthöhe und damit die Kostenersparnis für die Krankenkasse höher ausfallen können. Der Hersteller kann sich sicherer sein, einen geplanten bzw. hohen Marktanteil zu erreichen, wenn er allein den Zuschlag erhält und entsprechend günstigere Konditionen anbietet. Dass der zu erzielende Marktanteil bei einer Vergabe im Dreipartnermodell für einen Anbieter nur schwer vorherzusehen ist, zeigt die Analyse der Verteilung der Herstelleranteile bei den Dreipartnernetzverträgen der AOK: Anders als man vielleicht vermuten würde, verteilen sich die Verordnungsanteile

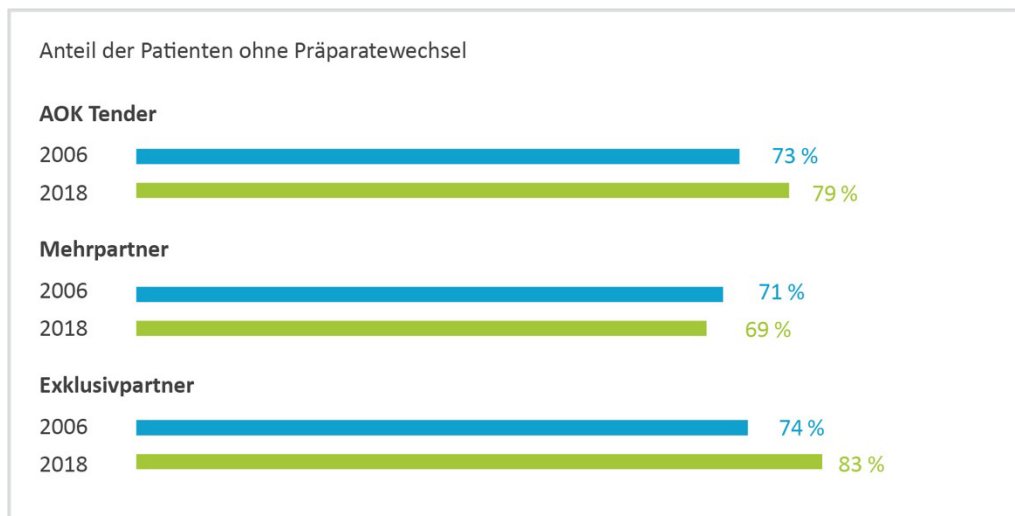
¹ In dieser Berechnung sind bereits die Verordnungen an Versicherte, die wegen individueller wirtschaftlicher Gründe von der Zuzahlung befreit sind, berücksichtigt. Ohne deren Einberechnung liegt das Potenzial der verzichteten Zuzahlungen sogar bei 140,7 Mio. € im Jahr 2019.

nämlich nicht relativ gleich über alle einbezogenen Unternehmen. So entfallen im Schnitt je Wirkstoff rund 60,2 % der Verordnungen auf den verordnungstärksten Partner, 27,6 % auf den zweiten und lediglich 12,2 % auf den dritten Partner. Bei einzelnen Wirkstoffen übernahm im Jahr 2018 der verordnungstärkste Rabattpartner sogar 93,0 % der Verordnungen (z. B. Morphin), für einen anderen Rabattpartner blieb beispielsweise beim Wirkstoff Losartan nur 0,2 % der Versorgung übrig (WIdO, 2019). Die Kalkulation ist für die Anbieter bei Ausschreibung im Mehrpartnermodus deutlich erschwert. Diese Unsicherheit schlägt sich zwangsläufig in der Rabatthöhe nieder. Da in den nicht exklusiv vergebenen Verträgen das gesamte Marktvolumen zwischen den Anbietern aufgeteilt wird und diese außerdem im Vorhinein keine absolute Sicherheit über die tatsächlich zu erzielenden Marktanteile haben, liegt es nahe, dass diese Vertragstypen letztlich finanziell weniger attraktiv für die Krankenkassen sind.

Bei der ausschließlichen Nutzung von Mehrpartner- oder Open-House-Verträgen besteht die Gefahr, dass über den gesamten Markt gesehen vor allem große Anbieter größere Marktanteile erzielen könnten, da diese die Kapazitäten haben, ein breites Produktsortiment anzubieten und sich gegenüber kleineren Nischenanbietern durchzusetzen. Da die Auswahl des abgegebenen Arzneimittels in der Apotheke erfolgt, ist damit zu rechnen, dass diese sich eher mit den Sortimenten der großen und bekannteren Anbieter bevorraten, mit denen dann die meisten Verträge bedient werden können. Kleinere Anbieter hätten das Nachsehen und die gewünschte Anbietervielfalt würde reduziert (Tabelle 5-1).

Wie gezeigt, können Rabattverträge durch die grundsätzliche Abgabe des Vertragsmedikaments dazu führen, dass die Patientinnen und Patienten – zumindest während der Vertragslaufzeit – stabiler mit dem immer gleichen Arzneimittelpräparat versorgt werden (Abbildung 5-3). Betrachtet man dies getrennt nach der Anzahl der Rabattpartner der verschiedenen Vertragsarten, so ergibt sich für die Arzneimittelpatientinnen und -patienten der AOK im Verordnungsjahr 2018, dass 82,7 % der Patientinnen und Patienten, die ihren rabattierten Wirkstoff von einem exklusiven Rabattpartner über einen längeren Zeitraum einnahmen, ihr Medikament dauerhaft von demselben Hersteller erhielten. Vor Einführung der Rabattverträge 2006 lag der Vergleichswert bei diesen Wirkstoffen noch bei 73,6 %. Bei den Wirkstoffen, bei denen sich 2018 zwei und mehr Rabattpartner die Versorgung teilten, erhielten nur 69,1 % der Arzneimittelpatientinnen und -patienten das Arzneimittel immer vom selben Hersteller. Im Umkehrschluss fand bei 30,9 % der Patientinnen und Patienten im Jahresverlauf mindestens ein Wechsel statt, kaum verändert im Vergleich mit 2006 (29,5 %). Rabattverträge mit Exklusivpartnern tragen somit dazu bei, unnötige Medikamentenwechsel zu vermeiden und leisten somit einen Beitrag zum Erfolg der Therapie (Abbildung 5-3).

Abbildung 5-3: Anteil der Patienten ohne Präparatewechsel insgesamt und nach Wirkstoffen in den verschiedenen Vertragsmodellen der AOK Gemeinschaft



© WIdO 2020

Ein weiterer Aspekt zur Bewertung von Ein- und Mehrpartnerverträgen ist die Liefersicherheit (siehe Kapitel 6). Um diese zu erhöhen, müssen die Vertragspartner der AOK einen ausreichenden Arzneimittelbestand vorhalten, sowohl während der gesamten Vertragslaufzeit als auch bereits vor Vertragsstart. Insbesondere Exklusivverträge sind hierbei im Vorteil, da pharmazeutische Unternehmen damit ihre Absatzmengen besser kalkulieren können, als wenn sie bei Mehrpartnerverträgen mit mehreren Anbietern konkurrieren müssen.

Wie oben dargestellt, erschwert die Ausschreibung in Mehrpartnermodus die Kalkulation für die Anbieter deutlich. Diese Unsicherheit kann Lieferengpässen sogar Vorschub leisten, wenn in den Apotheken einzelne der möglichen Rabattpartner bevorzugt werden und die Hersteller die dadurch höheren Verordnungsmengen nicht eingeplant haben. Auch wenn Exklusivverträge die kontinuierliche Lieferfähigkeit nicht garantieren, bieten sie auch in dieser Hinsicht sowohl Vorteile für die Anbieter als auch für die Versorgung der Patientinnen und Patienten.

Somit kann resümiert werden, dass sich durch Exklusivverträge erstens höhere Einsparungen für die Krankenkassen erreichen lassen, zweitens Exklusivverträge die Anbietervielfalt fördern und drittens auch Vorteile für die Patientinnen und Patienten in Form einer stabileren Versorgung bringen. Darüber hinaus kann auch eine höhere Liefersicherheit erreicht werden.

5.5 Sind die Rabattverträge der Krankenkassen dafür verantwortlich, dass Arzneimittel nur noch im Ausland produziert werden?

Wurden in den 1990er Jahren noch 80 % aller Wirkstoffe in Europa hergestellt, wird heute geschätzt, dass bereits 80 % der Wirkstoffe aus Indien oder China kommen und zwischenzeitlich vielfach auch die gesamte Produktion in weitere Länder ausgelagert wird (Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft/Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker 2011, Wallet 2017). Auch wenn diese allgemeinen Aussagen dem öffentlich wahrgenommenen Bild der globalisierten Welt entsprechen, zeigt eine aktuelle Untersuchung, dass die Abhängigkeit des deutschen Arzneimittelmarktes von China nicht annähernd so groß ist, wie gemeinhin vermutet wird.

So zeigen Braml et al. (2020) auf Basis der Handelssalden von Arzneimitteln und medizinischer Ausrüstung im Jahr 2019, dass Deutschland zunächst einmal insgesamt einen Handelsbilanzüberschuss bei diesen Produkten aufweist: Tatsächlich liegt der Wert der Importe von Arzneien und medizinischer Ausrüstung also niedriger als der Wert für Exporte. Zudem bezieht Deutschland rund 72 % seiner Arzneimittelimporte aus den Mitgliedsstaaten der EU und nur 0,8 % aus Indien und China. Insofern kann nicht davon ausgegangen werden, dass Deutschlands Arzneimittelmarkt insgesamt „am Tropf der Globalisierung“ hänge (Braml et al. 2020). Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass bei der Analyse nicht nach Prozess- oder Produktstadium unterschieden wird.

Ob dies auch für einzelne bestimmte Wirkstoffe im Generikamarkt oder im Rabattmarkt gilt, kann hierbei nicht geklärt werden, da die Produktcodes, die für die Auswertung zentral sind, kaum weitere Differenzierung erlauben. Grundsätzlich kann aber davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Produktion in China und Indien bei generika-fähigen Wirkstoffen erheblich höher ist als bei Patentarzneimitteln, da Originalhersteller in der Regel aus patentrechtlichen Gründen ihre Wirkstoffe selbst produzieren.

Abgesehen davon werden Rabattverträge immer wieder als die Ursache dafür angeführt, dass die Produktion gerade generikafähiger Wirkstoffe in Ländern wie China oder Indien verlagert wurde. Daraus wird dann die Forderung abgeleitet, die Rabattverträge abzuschaffen, um die Generikaproduktion im Inland zu erhalten bzw. wieder zurück zu holen (BPI 2015, Kozianka/Hußmann 2018, Sträter 2020). Wenn nun von einer Verlagerung der Produktionstätigkeit ausgegangen wird, so entsteht dies durch die Entscheidung eines international agierenden Unternehmens, das nicht nur den deutschen Absatzmarkt beliefert. Die weltweiten Arzneimittelausgaben betrugen im Jahr 2018 ca. 1,205 Billionen \$ (IQVIA 2020), der deutsche GKV-Markt hat demnach lediglich einen Anteil von ca. 3,6 % am weltweiten Arzneimittelmarkt. Angesichts dieser relativ geringen Bedeutung ist die Argumentation gegen die Rabattverträge sicher nicht haltbar.

Auch ein weniger intensiver Wettbewerb bei Abschaffung der Rabattverträge oder vergleichbarer Instrumente – stellt eine konkurrenzfähige Generikaproduktion in Deutschland keinesfalls sicher. Wenn die Produktion im Ausland in der international kalkulierenden Perspektive günstiger ist, werden die gewinnmaximierenden Unternehmen die Produktion mittelfristig immer dorthin verlagern, sofern ihnen nicht die Produktion an nationalen oder europäischen Standorten verpflichtend vorgeschrieben wird. Mit Blick auf die unternehmerische Freiheit darf die Akzeptanz einer solchen Verpflichtung jedoch bezweifelt werden.

Auch ist der strategische Wert einer Generikaproduktion im Inland, beispielsweise in Krisenzeiten, nicht erkennbar, zumindest wäre es kein ökonomisch plausibles Argument gegen Rabattverträge oder Generikawettbewerb im Allgemeinen. So birgt gerade die globalisierte Produktion ein geringeres Risiko eines kompletten Produktionsausfalls (siehe auch Kapitel 6, sowie Braml et al. 2020). Es bleibt abzuwarten, wie sich die durch die Coronavirus-Pandemie bedingten Bestrebungen nach einer nationalen Herstellung oder Bevorratung auswirken werden, zu der die EU-Kommission die Mitgliedsstaaten aufgerufen hat (Europäische Kommission 2020). Mit dem Konjunkturpaket zur Bekämpfung der Pandemiefolgen soll dieses Vorhaben auch in Deutschland umgesetzt werden (Bundesregierung 2020).

6 Sicherheit in der Arzneimittelversorgung

Zusammenhang zwischen Lieferausfällen, Lieferengpässen und Versorgungsengpässen

Im Laufe des Jahres 2019 wurden Stimmen zunehmend lauter, die eine steigende Häufigkeit von Lieferschwierigkeiten bei Arzneimitteln in Deutschland beklagten. Die daraus erwachsenden Gefahren für die Versorgungssicherheit der Patientinnen und Patienten wurden kontrovers diskutiert (Sucker-Sket 2015, WIdO 2019a, Müller 2020, Pro Generika 2020). Doch wie hängen Lieferausfälle und -engpässe zusammen und was bedeuten sie für die Versorgung der Versicherten? Wie ist ein Lieferengpass von einem Versorgungsengpass abzugrenzen?

Aufgrund der Vielzahl an weltweit vernetzten Produktionsschritten und beteiligten Akteuren kann es während des gesamten Herstellungsprozesses eines Arzneimittels zu Unterbrechungen oder Störungen kommen. So kann es Verzögerungen oder Qualitätsprobleme bei den Wirkstoffherstellern geben, die Produktionsanlagen können beeinträchtigt sein oder ganze Regionen durch außergewöhnliche Ereignisse verhindert sein zu produzieren (BAH et al. 2019). Selbst ein Druckfehler in der Packungsbeilage kann dazu führen, dass eine gesamte Produktionscharge nicht freigegeben wird oder zurückgerufen werden muss und es dadurch zu Verzögerungen oder Lieferausfällen kommt (Deutsche Apothekerzeitung 2018, Deutsche Apothekerzeitung 2020).

Zunächst soll eine begriffliche Definition vorangestellt werden. Liefersicherheit bei Arzneimitteln besteht, wenn das verordnete bzw. aufgrund vertraglicher Verpflichtungen abzugebende Arzneimittel in der Apotheke an die Patientinnen und Patienten ausgehändigt werden kann. Lieferengpässe entstehen dann, wenn die Nachfrage nach einem bestimmten Arzneimittel das verfügbare Angebot, das möglicherweise durch einen Lieferausfall reduziert ist, überschreitet und letztlich den Patientinnen und Patienten dieses Arzneimittel nicht zur Verfügung gestellt werden kann (Kirchhoff 2020). Sofern die Therapie mit einem vergleichbaren Medikament fortgeführt werden kann, ergibt sich aus dem Lieferengpass erst einmal kein Versorgungsengpass. Die Versorgung ist dann nicht gefährdet und es besteht weiterhin Versorgungssicherheit, da Arzneimittel den Patienten in der Apotheke zur Verfügung stehen. Erst wenn auch kein vergleichbares Arzneimittel eines anderen Herstellers abgegeben werden kann, spricht man von einem Versorgungsengpass (Kirchhoff 2020). In diesen Fällen sind Ärztinnen und Ärzte und Apotheken gefragt, eine ggf. wirkstoffübergreifende therapeutische Alternative zu suchen.

In vielen Fällen kann ein Engpass mit einer ausreichenden und vorausschauenden Lagerplanung vermieden werden. Zudem gibt es für generische Wirkstoffe in der Regel mehrere Hersteller, die nach Wirkstoff, Darreichungsform, Stärke und Packungsgröße gleiche Arzneimittel im Markt anbieten. Hier kann meist problemlos ein Wechsel von einem Produkt auf das andere stattfinden, sodass die Patientinnen und Patienten in der Apotheke durch einen Ausfall in der Regel keine Nachteile erfahren.

Kritisch kann es jedoch werden, wenn flächendeckend ein Wirkstoff nicht mehr zur Verfügung steht, weil dieser beispielsweise nur von einem Produzenten hergestellt wird, wie es in der Patentsituation meist der Fall ist. Dann kann aus einem Lieferausfall tatsächlich ein Versorgungsengpass entstehen, der meist nur durch eine individuelle Therapieumstellung der Patientinnen und Patienten auf einen anderen Wirkstoff kompensiert werden kann und mit entsprechenden Aufwänden verbunden ist.

6.1 Wie ausgeprägt sind Lieferengpässe in Deutschland?

Um diese Frage zu beantworten, werden verschiedene Ansätze verfolgt, in denen unterschiedliche Datenquellen verwendet werden.

So kann man zum einen das zentrale Register „Lieferengpässe für Humanarzneimittel in Deutschland“, das beim BfArM geführt wird, für Analysen heranziehen. Hier können pharmazeutische Hersteller auf freiwilliger Basis ihre Lieferausfälle mit Angabe der Dauer des Engpasses eintragen. Dabei wird ein Lieferengpass als eine „über voraussichtlich zwei Wochen hinausgehende Unterbrechung einer Auslieferung im üblichen Umfang oder eine deutlich vermehrte Nachfrage, der nicht angemessen nachgekommen werden kann“ (BfArM), definiert. Auf Basis dieser Liste zeigt sich in Deutschland eine hohe Lieferfähigkeit: Von den im September 2019 am Markt befindlichen und zu Lasten der GKV verordneten über 66.000 Arzneimitteln waren lediglich 461 Arzneimittel als vorübergehend nicht verfügbar gelistet. Das entspricht einer Liefersicherheit von 99,3 % (WIdO 2019a).

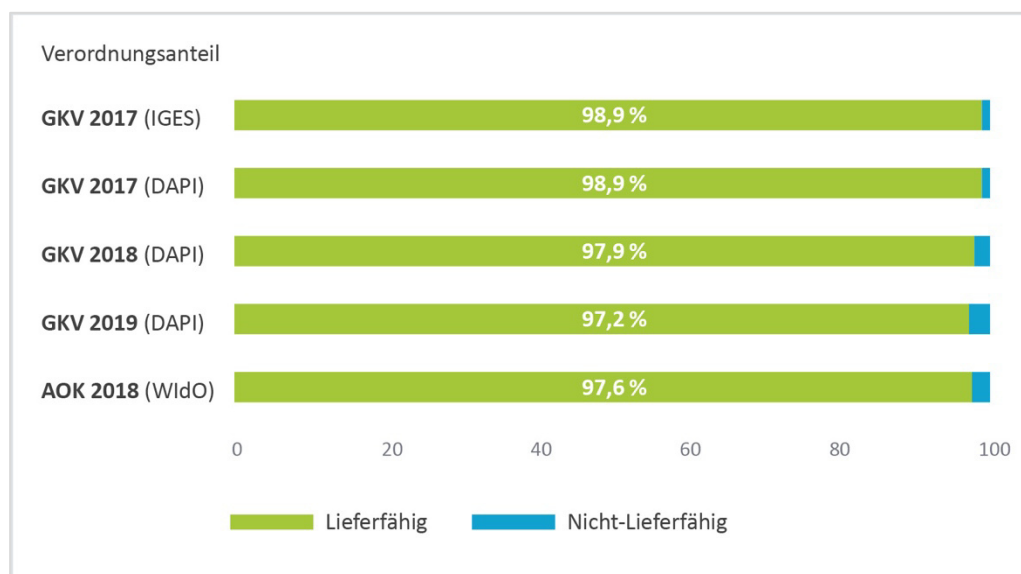
Ein aktuelles Gutachten für den GKV-SV vergleicht die Lieferunfähigkeitssituation in Deutschland mit der in Finnland, Schweden, Italien und den Niederlanden auf Basis von Melderegisterdaten der jeweiligen Länder. Es zeigt sich, dass Lieferunfähigkeitsmeldungen in allen Ländern zunehmen, jedoch in unterschiedlichen Ausprägungen (Vogler/Fischer 2020). Im Vergleich zu den Angaben des BfArM-Registers (zum Untersuchungszeitpunkt 320 Meldungen) lag der Wert in Finnland für das gesamte Jahr 2019 mit ca. 1.700 Meldungen deutlich höher, im Nachbarland Schweden für den gleichen Zeitraum mit 678 immer noch mehr als doppelt so hoch. Die Autorinnen verdeutlichen, dass die Ergebnisse in einem solchen Ansatz auch durch Unterschiede in der Meldemoral oder in der Sanktionierungsmöglichkeit bei Nichtmeldungen (diese existiert beispielsweise in Finnland) getrieben sein können. Grundsätzlich weisen sie auf das Problem der Untererfassung hin, das bei der Nutzung von Melderegisterdaten existiert (Vogler/Fischer 2020).

Zum anderen besteht die Möglichkeit, Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen auszuwerten. Diese Abrechnungsdaten beinhalten eine Kennzeichnung für ein ersatzweise in der Apotheke abgegebenes Arzneimittel, wenn das verordnete aufgrund einer aktuellen Lieferunfähigkeit nicht verfügbar war. Mit dieser Kennzeichnung stellt sich die Apotheke frei von Ersatzansprüchen, die aufgrund von Lieferverpflichtungen aus Festbetragsregelungen oder Rabattverträgen bestehen. Die Auswertung dieses Nichtverfügbarkeitskennzeichens weist den Vorteil einer ordnungsgewichteten Quantifizierung der Nicht-Lieferbarkeit (und Alternativversorgung) auf, die die Versorgungsrealität mit festbetragsgebundenen und rabattierten Arzneimitteln in Deutschland besser widerspiegelt.

Auch dieser Ansatz ließ für die Jahre 2017 und 2018 keine ungewöhnlich hohen Ausfälle erkennen. Wie gleich mehrere Auswertungen des Deutschen Arzneiprüfungsinstituts (DAPI), des IGES Instituts und des WIdO zeigen, lag die Liefersicherheit im Gesamtmarkt in den Jahren 2017 und 2018 bei ca. 99 % (WIdO 2019a). Da die Nichtverfügbarkeitskennzeichnung insbesondere im Rabattvertragsmarkt eingesetzt wird, ist es sinnvoll den Anteil auf dieses Segment zu beziehen. So zeigt das DAPI für das Rabattvertragssegment, dass es 2018 zwar einen Zuwachs gegenüber 2017 gab, die Liefersicherheit aber mit 98,9 % 2017 und 97,9 % 2018 hoch lag (ABDA 2019). Das IGES Institut hat mit 98,9 % Liefersicherheit für 2017 einen vergleichbaren Wert ermittelt (Höer/Maag 2019). Das WIdO bestätigt diesen Eindruck ebenfalls mit einem Verfügbarkeitsanteil

von 97,6 % für das Jahr 2018 (WIdO 2019a). Eine neuere Auswertung des DAPI zeigt, dass sich die Nichtverfügbarkeitsproblematik 2019 verschärft hat und auf einen Anteil von 2,8 % angewachsen ist (Gradl 2020). Getrieben wurde dies vor allen Dingen durch die Wirkstoffgruppe der Sartane, die 2019 von massiven Lieferausfällen durch den Valsartan-Skandal (siehe unten) betroffen waren. Rund 34 % der Valsartan-Verordnungen weisen ein Nicht-Verfügbarkeitskennzeichen auf. Trotzdem sind laut DAPI 2019 rund 97,2 % der Arzneimittelverordnungen im rabattfähigen Markt verfügbar gewesen (Abbildung 6-1).

Abbildung 6-1: Liefersicherheit im Rabattvertragsmarkt in den angegebenen Jahren für verschiedene Studien



© WIdO 2020

Die auf Basis der Abrechnungsdaten ermittelten Nichtverfügbarkeitskennziffern allein zeigen aber auch kein abschließendes Bild der Versorgungssituation in Deutschland. So kann man mit den Abrechnungsdaten der in Apotheken abgegebenen Arzneimittelrezepte zwar ermitteln, welche Arzneimittel in welchen Zeiträumen abgegeben wurden. Verordnungen, die nicht beliefert werden konnten, tauchen aber in den Abrechnungsdaten nachvollziehbarerweise nicht auf. Folglich bilden diese Daten nur die Situation ab, in der eine entsprechende Ersatzbelieferung erfolgt ist und Patientinnen und Patienten also alternativ versorgt wurden. Nicht erkannt werden dadurch jedoch die Fälle, in denen in Absprache mit der verordnenden Ärztin oder dem verordnenden Arzt die Therapie umgestellt wurde auf Arzneimittel mit anderen Wirkstoffen, die dann regulär beliefert werden konnten. Dies könnte nur mit patientenbezogenen Analysen untersucht werden, wobei auch dann mit Hilfe dieser Ergebnisse nicht abschließend geklärt werden kann, ob eine Umstellung aus therapeutischen Gründen oder wegen Versorgungsproblemen erfolgte. Für die genannten Konstellationen gilt jedoch, dass es sich dabei nicht um Versorgungsengpässe handelt, da die Patientinnen und Patienten mit einem vergleichbaren Arzneimittel versorgt wurden. Die Fälle, bei denen Personen gar kein Arzneimittel erhalten, da es keine adäquate Alternative zum nichtverfügbaren Arzneimittel gibt, werden nicht dokumentiert. So können mit Routinedaten lediglich Anhaltspunkte für bestimmte Lieferengpässe gefunden werden, Versorgungsengpässe jedoch sind nicht detektierbar. Eine Versachlichung der Diskussion kann nur erreicht

werden, wenn die pharmazeutischen Hersteller in Deutschland verpflichtet werden, alle Lieferschwierigkeiten ihrer Arzneimittel unmittelbar zu melden. Ein solches Meldesystem wird beispielsweise bereits in Schweden und Finnland erfolgreich eingesetzt (WiDO 2019a). Wenn mit einem solchen verpflichtenden System auch in Deutschland frühzeitig transparent wäre, dass für ein bestimmtes Arzneimittel keine ausreichende Liefersicherheit im Folgemonat gewährleistet werden kann, könnten Zulassungsbehörden, ärztliche Fachgesellschaften und andere Akteure Hinweise geben, wie weiterhin eine qualitativ hochwertige Versorgung der Patientinnen und Patienten sichergestellt werden kann.

Auf Basis beider Ansätze – Melderegister oder Routinedaten – zeigt sich die Existenz und die Zunahme von Lieferengpässen über die letzten Jahre, wobei ihre Ausprägung über den gesamten Markt in Deutschland immer noch relativ gering ist und man insgesamt von einer hohen Liefersicherheit sprechen kann. Bei einzelnen Wirkstoffen kann die Situation dagegen anders aussehen (siehe Gradl 2020).

Eingeschränkte Liefersicherheit für Valsartan

Mitte des Jahres 2018 hat die Diskussion um Versorgungssicherheit und die globalisierte Wirkstoffproduktion aus Anlass des sogenannten Valsartan-Skandals erneut Auftrieb erfahren. Was war passiert?

Der Wirkstoff Valsartan wurde seit längerem im Auftrag zahlreicher Anbieter bei einem – offenbar nur bedingt überprüft – chinesischen Lohnhersteller produziert. Nach einer Umstellung im Syntheseverfahren des Wirkstoffs wurden 2018 eher zufällig krebserzeugende Verunreinigungen in einzelnen Herstellungschargen entdeckt. In der Folge wurden diese auch bei weiteren Produzenten nachgewiesen, was zu einem nahezu kompletten Ausfall der Produktion dieses Wirkstoffs und dem Rückruf unzähliger Chargen der betroffenen Arzneimittel führte. Hiervon waren jedoch nicht nur die Produkte der im deutschen Markt aktiven Anbieter betroffen, die den Wirkstoff meist im außereuropäischen Ausland auf wenige Produktionsstandorte konzentriert herstellen ließen. Vielmehr kam es weltweit zu Lieferengpässen und Marktrückrufen, sodass nach Aussage des BfArM 50 % des Weltmarktes dieser Präparate betroffen waren (Horn 2019).

Es handelte sich hier also um ein Problem, das nicht nur im deutschen Markt auftrat. Zudem ist fraglich, ob es bei einer ausschließlich europäischen Wirkstoff- und Arzneimittelproduktion zu einer anderen Situation gekommen wäre. So garantiert eine europäische Wirkstoffproduktion allein keine Freiheit von problematischen Verunreinigungen. Die Arzneimittelqualität müssen die Hersteller für die von ihnen angebotenen Arzneimittel über die gesamte Produktionskette sicherstellen und für ihre Produkte umfänglich haften. Die aktuellen Prüfvorschriften scheinen jedoch nicht immer auszureichen, um die Produktqualität zu gewährleisten. Denn nach Entdeckung der Valsartan-Verunreinigungen wurden bei anderen Sartanen und zuletzt auch bei den nicht verwandten Wirkstoffen Metformin und Ranitidin ebenfalls Verunreinigungen entdeckt (Arznei-Telegramm 2019, European Medicines Agency 2019b, Hüttemann 2019, Sörgel et al. 2019). Die EMA hat daraufhin im September 2019 für alle potentiell betroffenen Wirkstoffe ein dreijähriges Review-Verfahren mit den Herstellern begonnen, wie Nitrosamin-Verunreinigungen in Arzneimitteln zukünftig vermieden werden können (European Medicines Agency 2019a). Im April 2020 hat die EMA zudem empfohlen, die Zulassung aller Ranitidin-Arzneimittel zu widerrufen (European Medicines Agency 2020).

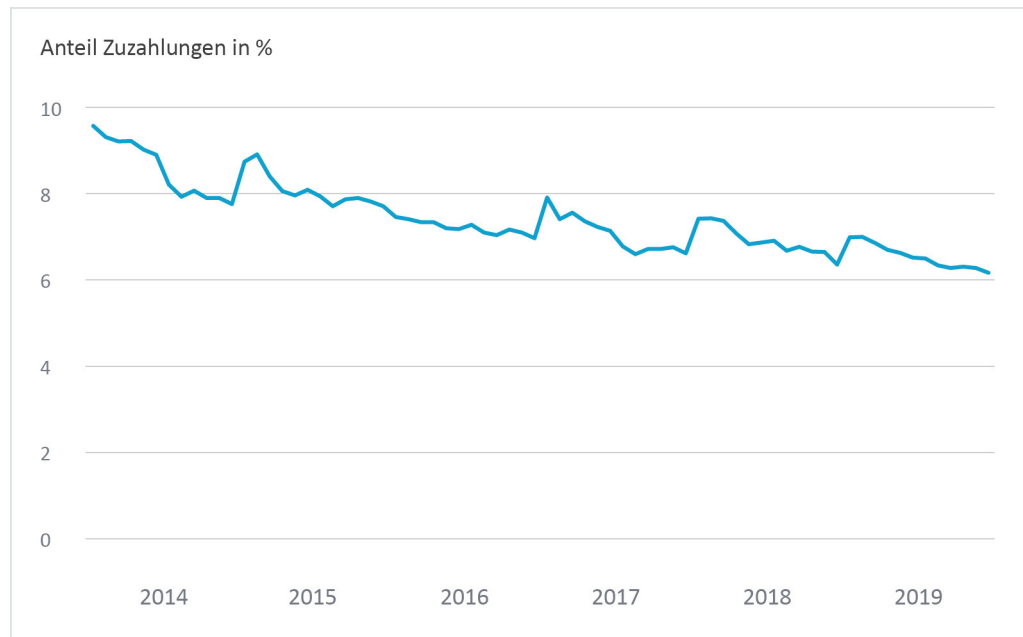
Hier könnten routinemäßig durchgeführte Qualitätskontrollen bei Arzneimitteln heute noch nicht bekannte Verunreinigungen aufdecken. Die technischen Voraussetzungen für solche Untersuchungen, mit denen auch nicht zielgerichtet auf Verunreinigungen gescreent und diese entdeckt werden können, sind vorhanden, ihr Einsatz ist aber derzeit nicht verpflichtend (Scherf-Clavel et al. 2019).

Welche Auswirkungen haben Lieferengpässe für Patientinnen und Patienten?

Sofern es mehrere pharmazeutische Unternehmen gibt, die einen generischen Wirkstoff in Arzneimitteln mit gleicher Darreichungsform, Stärke und Packungsgröße anbieten, kann meist ein problemloser Wechsel von einem Produkt auf das andere stattfinden, sodass die Patientinnen und Patienten in der Regel keine Nachteile erfahren. Im Falle einer Dauertherapie können häufige Anbieterwechsel jedoch zu einer schlechteren Therapietreue führen, da sich die Patientinnen und Patienten bei Wechsel auf ein Arzneimittel eines anderen Anbieters an ein neues Erscheinungsbild der Verpackung oder der einzunehmenden Arzneimittel oder eine unter Umständen neue Darreichungsform gewöhnen müssen (AOK Bundesverband 2017).

Ebenso kann sich eine finanzielle Belastung für die Patientin oder den Patienten dadurch ergeben, dass bei Ausfall eines besonders günstigen bzw. eines Rabattvertragsarzneimittels auf ein höherpreisiges Präparat umgestellt werden muss, was auch zu einer höheren Zuzahlung der Patientinnen und Patienten führen kann. In den letzten Jahren sind die Lieferunfähigkeitsmeldungen und die Nichtverfügbarkeitsangaben in den Verordnungen insgesamt gestiegen (Gradl 2020, Vogler/Fischer 2020). Ob durch Liefereinschränkungen die Belastung gestiegen ist, lässt sich nicht in jedem Einzelfall nachvollziehen, da bei einer eventuellen Ersatzbelieferung nicht bekannt ist, gegen welches Arzneimittel – mit gegebenenfalls geringerer Zuzahlung – substituiert wurde. Die Zuzahlungssituation kann daher nicht im Kausalzusammenhang, sondern nur global betrachtet werden. Für die AOK-Versicherten ist der Anteil der Zuzahlungen und Aufzahlungen an den Nettokosten zwischen 2014 und 2019 insgesamt gesunken: Lag der Anteil im Dezember 2014 noch bei 7,8 % waren es fünf Jahre später noch 6,2 % (Abbildung 6-2). Auch absolut sind die geleisteten Zu- und Aufzahlungen von 77,44 Mio. € auf 70,08 Mio. € gesunken. Eine Gesamtbetrachtung der Zuzahlungssituation der GKV-Versicherten findet sich im Kapitel 7. Insgesamt ist also eine geringere Belastung der AOK-versicherten Arzneimittelpatientinnen und -patienten trotz gleichzeitig steigender Lieferunfähigkeiten zu erkennen.

Abbildung 6-2: Anteil der Zuzahlungen und Mehrkosten an den gesamten Arzneimittel-Nettokosten der AOK-Versicherten in den Jahren 2014 bis 2019



© WIdO 2020

6.2 Beeinflussen Rabattverträge die Lieferfähigkeit von Arzneimitteln?

Auch wenn immer wieder argumentiert wird, dass das deutsche System der Rabattverträge die Ursache für eine Verschärfung der Lieferengpässe darstellt (BAH et al. 2019, Deutsche Apothekerzeitung 2020, Pro Generika 2020), so ist dieser Zusammenhang bei näherer Betrachtung weder einleuchtend noch belegbar.

Wie bereits in Kapitel 5 dargelegt, sind pharmazeutische Unternehmen global agierende, meist börsennotierte Unternehmen. Die weltweiten Arzneimittelausgaben betrugen im Jahr 2018 ca. 1,205 Billionen \$ (IQVIA 2020). Der deutsche Markt stellt für die Unternehmen zwar einen der relevantesten in Europa dar, global betrachtet besitzt er aber nur einen Anteil von ca. 3,6 % am weltweiten Arzneimittelmarkt. Deswegen erscheint es wenig plausibel, dass die deutschen Rabattverträge im Generikamarkt, der dann nur noch einen Umsatzanteil von 1,8 % des Weltmarktes darstellt, für weltweit auftretende Lieferengpässe verantwortlich sein könnten.

In einem Gutachten für den GKV-SV zeigen Vogler/Fischer (2020), dass es keinen Zusammenhang zwischen Lieferengpässen und Rabattverträgen und vergleichbaren Instrumenten in den betrachteten Ländern gibt. Lieferengpässe werden sowohl für Produkte mit Rabattvertrag als auch für Produkte ohne Rabattvertrag gemeldet. Betrachtet man die Arzneimittelrabattverträge der AOK, so zeigt sich, dass lediglich für rund 0,3 % der im September 2019 als lieferunfähig gemeldeten Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt ein Rabattvertrag mit der AOK bestand.

Vielmehr argumentieren Vogler/Fischer (2020), dass Rabattverträge sogar eine Chance zur Vermeidung von Lieferengpässen darstellen, da sie eine Verpflichtung zur Lieferfähigkeit der Anbieter, eine Sanktionierung im Falle von Lieferausfällen sowie eine ausgeprägte Informationspflicht vorsehen. Auch der Sachverständigenrat Gesundheit stellt die „präventive Wirkung“ dieser Konventionalstrafen in seinem Gutachten heraus (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2014). Darüber hinaus müssen Rabattvertragspartner (zumindest bei den Rabattvertragsausschreibungen der AOK) einen ausreichenden Arzneimittelbestand bereits vor Vertragsstart vorhalten. Für die Anbieter ist ihre Absatzmenge besser kalkulierbar, als wenn sie bei Mehrpartnerverträgen mit mehreren Anbietern konkurrieren müssen (vgl. Kapitel 5). Insofern stellen Rabattverträge eher eine Möglichkeit dar, das Problem der Lieferengpässe zu reduzieren, als dass sie deren Ursache wären.

Zudem sind die meisten gemeldeten Lieferengpassarzneimittel als krankenhausrelevant gekennzeichnet und werden vorwiegend in der stationären Versorgung eingesetzt. Von den 461 im September 2019 gemeldeten Arzneimitteln waren 429 als krankenhausrelevant gekennzeichnet, was einem Anteil von 93,1 % entspricht. Da der Arzneimittelbedarf der Krankenhäuser von diesen selbst eingekauft wird, existieren für diesen Bereich in der Regel gar keine Rabattverträge.

Welche Maßnahmen zur Vermeidung von Lieferengpässen werden diskutiert und umgesetzt?

Um die Lieferfähigkeit von Arzneimitteln zu erhöhen, sind verschiedene Maßnahmen denkbar, die auf allen Stufen von der Produktion bis zu den Modalitäten der Abgabe an die Patientin oder den Patienten ansetzen können. Nach regen Diskussionen konnte sich die Bundesregierung Ende des Jahres 2019 auf einige gesetzliche Neuregelungen zur Minderung von Lieferengpässen einigen, die am 13. März 2020 mit dem Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (FKG) verabschiedet wurden.

Um die Versorgungslage besser einschätzen zu können, wurde die Meldepflicht für drohende und bestehende Lieferengpässe zu versorgungsrelevanten Arzneimitteln für pharmazeutische Unternehmer und Arzneimittelgroßhändler gegenüber dem BfArM eingeführt. Darüber hinaus müssen pharmazeutische Unternehmer nun Daten zu den verfügbaren Lagerbeständen sowie zur Produktions- und Absatzmenge offenlegen. Auch wenn die Herstellung von Transparenz ein notwendiger Schritt zur Bewältigung und Verringerung von Lieferengpässen ist, so fehlt doch ein wirksamer Sanktionsmechanismus, der in diesem Zusammenhang bereits seit langem diskutiert wird (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2014, Vogler/Fischer 2020).

Zudem wird ein Beirat, bestehend aus unterschiedlichen Stakeholdern (Vertreter der Ärzte- und Apothekerschaft, der pharmazeutischen Industrie, der Patienteninteressen und der Kassen) im BfArM die Versorgungslage mit Arzneimitteln kontinuierlich beobachten, bewerten und das BMG beraten. Im Falle eines existierenden oder drohenden Lieferengpasses können dann für versorgungskritische Arzneimittel Vorgaben zur Lagerhaltung gegenüber den pharmazeutischen Unternehmen und Arzneimittelgroßhändlern durch die Bundesoberbehörde erteilt werden. Somit übernimmt die Behörde nicht nur das Monitoring, sondern kann in die Lagerhaltung der Unternehmen und Großhändler eingreifen – sofern es notwendig ist.

Dass eine Vorratshaltung von Arzneimittelreserven ein geeignetes Instrument für die Versorgungssicherheit darstellt, argumentieren Braml et al. (2020). Vogler/Fischer (2020) befürworten dies ebenfalls, allerdings weisen sie auf die hohen Kosten der Lagerhaltung von Arzneimitteln hin und empfehlen eine begründete Auswahl von Arzneimitteln. Außerdem weisen sie auf drohende Marktaustritte hin, sofern die Lagerhaltung bei pharmazeutischen Unternehmen angesiedelt sein soll (Vogler und Fischer, 2020). Insofern ist es nicht verwunderlich, dass die pharmazeutische Industrie diese Maßnahme als „Tabubruch“ kritisiert (BAH et al. 2019).

Um im Falle eines existierenden oder drohenden Lieferengpasses das Angebot an Arzneimitteln, die auf dem deutschen Markt abgegeben werden können, zu erhöhen, wurde die Pflicht zur Kennzeichnung in deutscher Sprache eingeschränkt. So dürfen im Ausnahmefall künftig auch Arzneimittel abgegeben werden, die in einer anderen Sprache gekennzeichnet sind. Um die Arzneimittelsicherheit nicht zu beeinträchtigen sind die Ausnahmen beschränkt auf versorgungsrelevante Arzneimittel, die unmittelbar von der Ärztin oder vom Arzt bei der Patientin oder dem Patienten angewendet werden. Diese regulatorische Maßnahme wird auch in anderen Ländern genutzt (Vogler/Fischer 2020).

Eine weitere Maßnahme zur Erhöhung des Angebotes an Arzneimitteln, die auf dem deutschen Markt abgegeben werden können, wurde mit der Veränderung der Abgaberegulungen im Rabattvertragmarkt geschaffen. Sollte in der Apotheke ein rabattiertes Arzneimittel nicht zur Verfügung stehen, kann zukünftig bereits früher und mit erheblich weniger Dokumentationspflichten als bisher ein alternatives Arzneimittel abgegeben werden, wobei etwaige Mehrkosten (Zuzahlungen) nicht unmittelbar von der Patientin oder dem Patienten, sondern von der Krankenkasse zu tragen sind. Von der – vor allen Dingen von den pharmazeutischen Unternehmen geforderten – Verpflichtung zur Mehrfachvergabe bei Rabattverträgen¹ oder gar einem grundsätzlichen Verzicht von Ausschreibungen (BAH et al. 2019) wurde im FKG abgesehen.

Weitere Maßnahmen, die im Gutachten für den GKV-SV (Vogler und Fischer, 2020) empfohlen werden, sind Sondergenehmigungen zum leichteren Import betroffener Arzneimittel aus dem Ausland sowie Exportverbote. Dies kann eine Möglichkeit darstellen kurzfristige Versorgungslücken zu schließen, allerdings sollten Handelsbeschränkungen aus handels- und wettbewerbspolitischer Sicht im Verbund mit den anderen EU-Staaten erfolgen (Braml et al., 2020).

In diesem Zusammenhang wird auch in der deutschen Politik immer wieder die Rückverlagerung der Medikamentenproduktion nach Europa oder Deutschland als Lösung gefordert. Braml et al. (2020) argumentieren hier aber, dass dies eine Abkehr vom Freihandelsoptimum bedeuten würde, die mit höheren Kosten einherginge. Aus ökonomischer Perspektive wäre eine Bevorratung gegenüber einer solchen Rückverlagerung der Produktion zu bevorzugen.

¹ Zur Diskussion „Exklusivvertrag versus Mehrpartnermodelle“ siehe Kapitel 5.

Zudem übernehme die internationale Arbeitsteilung im globalen Handel auch die Funktion der Produktionsausfallversicherung, wie am Beispiel der COVID-19-Pandemie deutlich wird. So konnten, während in Europa und Nordamerika erst im zweiten Quartal 2020 starke Ausbrüche und somit Produktionsausfälle stattfanden, die Kapazitäten in China wieder hochgefahren werden, wo die Produktion bereits im ersten Quartal betroffen war (Braml et al. 2020). In einem Szenario, in dem bei vorwiegend national organisierter Wirkstoffproduktion in Deutschland diese auch nur teilweise eingestellt werden müsste, wäre denkbar, dass innerhalb kürzester Zeit Abnahmeverträge oder Handelsabkommen mit Staaten mit intakter Produktion abgeschlossen werden müssten. Diese Notwendigkeit besteht in der globalisierten Produktion nicht in dem Maße, sodass eine nationale Wirkstoffproduktion nicht vor allen Ursachen von Liefer- oder Versorgungsengpässen schützt. Es bleibt abzuwarten, wie sich die COVID-19-bedingten nationalen Bestrebungen einer nationalen oder europäischen Herstellung oder ggf. erweiterten Bevorratungsverpflichtung der pharmazeutischen Hersteller auswirken werden (Bundesregierung 2020, Europäische Kommission 2020).

7 Hersteller, Distribution und Zuzahlung der Patientinnen und Patienten im Arzneimittelmarkt

Die Nettokosten im GKV-Arzneimittelmarkt des Jahres 2019 von 43,86 Mrd. € wurden für 690 Mio. verordnete Arzneimittelpackungen aufgewendet, die von rund 149.000 Vertragsärztinnen und -ärzten und 63.000 Vertragszahnärztinnen und -ärzten an die ca. 73 Mio. GKV-Versicherten verordnet und in rund 19.500 öffentlichen Apotheken zu Lasten der 109 gesetzlichen Krankenkassen abgegeben wurden. Verschiedene Auswertungen, wie sich die Arzneimittelverordnungen und die damit verbundenen Kosten für die GKV nach Fachgruppe der verordnenden Ärzte sowie nach Alter und Geschlecht der Versicherten verteilen, finden sich in den methodischen Erläuterungen des WiDO (WiDO 2020). Der Weg eines Arzneimittels vom Hersteller zur Patientin oder zum Patienten erfolgt über mehrere Distributionsstufen, die den Preis des Arzneimittels und damit die Ausgaben der GKV bestimmen. Der pharmazeutische Großhandel übernimmt als Zwischenhändler die Hauptlagerhaltung und regionale Verteilung der Arzneimittel an die Apotheken. Von letzteren erhalten die Patientinnen und Patienten die von der Ärztin oder vom Arzt verordneten Arzneimittel. Die zulässigen Aufschläge dieser Distributionsstufen auf die Abgabepreise der pharmazeutischen Unternehmen sind in der Arzneimittelpreisverordnung gesetzlich festgeschrieben und dürfen weder unter- noch überschritten werden. Durch diese Aufschläge sowie die Mehrwertsteuer erhöht sich der Arzneimittelpreis gerade bei geringen Herstellerabgabepreisen anteilmäßig relativ stark. Bei dem mittleren Preis eines Arzneimittels (Medianpreis) von 46,63 € (Dezember 2019) liegt dieser Aufschlag bei rund 50 %. Zurückzuführen ist dieser hohe Anteil der Distributionskosten insbesondere auf die starke Belastung der Arzneimittelausgaben durch die Erhebung des vollen Mehrwertsteuersatzes, während in anderen europäischen Ländern ein reduzierter Steuersatz gilt oder sogar Steueranteile aus anderen Steuerquellen bezogen werden (ABDA 2020).

Die verschiedenen, teils fixierten, teils prozentualen und teils gedeckelten Aufschläge führen basierend auf dem APU zum gesetzlich festgelegten AVP, der für alle Arzneimittel maßgeblich für die Bruttoumsätze ist. Die gesetzlichen Krankenkassen erhalten von den Apotheken wie von den Herstellern gesetzlich festgelegte Abschläge, die den zu zahlenden Preis reduzieren. Unter Berücksichtigung dieser Abschläge ergeben sich als Umsatzgröße die Nettokosten. Im Rahmen der Zuzahlung ist ein Teil des Preises zudem direkt von den Patientinnen und Patienten zu zahlen, der Rest wird von der Krankenkasse der oder des Versicherten erstattet. Ausgehend von einem beispielhaften APU von 100,00 € ergibt sich ein Brutto-AVP von 137,48 €. Für eine Packung dieses Arzneimittels entstehen nach Abzug der gesetzlichen Abschläge Nettokosten in Höhe von 128,71 €, von denen nach Abzug der Zuzahlung 118,71 € von der Krankenkasse erstattet werden (Tabelle 7-1).

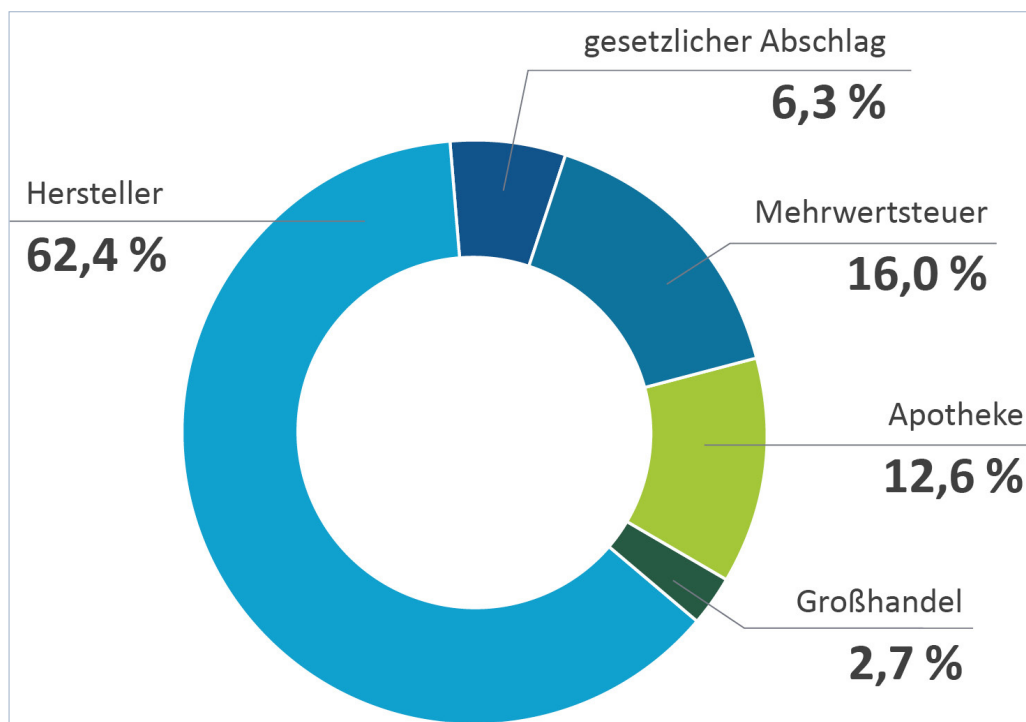
Tabelle 7-1: Beispielhafte Zusammensetzung des Apothekenverkaufspreises, der Nettokosten und Zuzahlung, Stand Dezember 2019. In Anlehnung an ABDA (2017)

APU (Herstellerabgabepreis)	100,00 €
+ Großhandelszuschlag (3,15 % (maximal: 37,80) + 0,70 €)	3,85 €
AEP (Apothekeneinkaufspreis)	103,85 €
+ Apothekenzuschlag (3 %) + 8,35 €	11,47 €
+ Notdienstzuschlag (0,21 €)	0,21 €
AVP (Netto-Apothekenverkaufspreis)	115,53 €
+ Umsatzsteuer (19 %)	21,95 €
AVP (Brutto-Apothekenverkaufspreis)	137,48 €
- Gesetzlicher Apothekenabschlag (1,77 €)	1,77 €
- Gesetzlicher Herstellerabschlag (7 % APU)	7,00 €
Nettokosten	128,71 €
- Gesetzliche Zuzahlung (10 %, min 5 €, max 10 €)	10,00 €
Effektive Ausgaben der GKV (evtl. Rabattvertrag unberücksichtigt)	118,71 €

© WIdO 2020

Ausgehend vom GKV-Fertigarzneimittelumsatz des Jahres 2019 ist der Umsatzanteil der Hersteller mit 62,4 % im Vergleich zum Vorjahr (61,8 %) leicht gestiegen, während die gesetzlichen Abschläge mit einem Anteil von 6,6 % auf 6,3 % leicht zurückgegangen sind. Bei den Herstellern sind damit insgesamt 0,6 % mehr Umsatzanteile verblieben. Auf die Distribution entfallen 15,3 %. Dabei sinkt der Umsatzanteil der Apotheken im Jahr 2019 leicht von 13,0 % auf 12,6 %. Der Rohertrag in den Apotheken (GKV-Rezeptumsatz ohne gesetzliche Abschläge und Steuern) liegt damit insgesamt bei rund 5,2 Mrd. €. Auf die Mehrwertsteuer entfallen 16,0 % des Gesamtumsatzes (Abbildung 7-1). Die Belastung der Arzneimittelausgaben durch die Mehrwertsteuer ist in Deutschland im internationalen Vergleich nach wie vor hoch. Zwar liegt in Deutschland seit 2007 das Umsatzsteuerniveau mit 19 % innerhalb der EU im Mittelfeld, aber anders als in den meisten europäischen Ländern wird in Deutschland der volle Mehrwertsteuersatz auf Arzneimittel erhoben.

Abbildung 7-1: Verteilung des Fertigarzneimittelumsatzes nach Distributionsstufen 2019



© WIdO 2020

7.1 Welchen Anteil haben die Zuzahlungen, die die Arzneimittelpatientinnen und -patienten leisten?

Ein Teil des Umsatzes wird nicht von den Krankenkassen übernommen, sondern ist anteilig von den Versicherten für die für sie verordneten Arzneimittel als Zuzahlung bzw. Eigenanteil zu leisten.

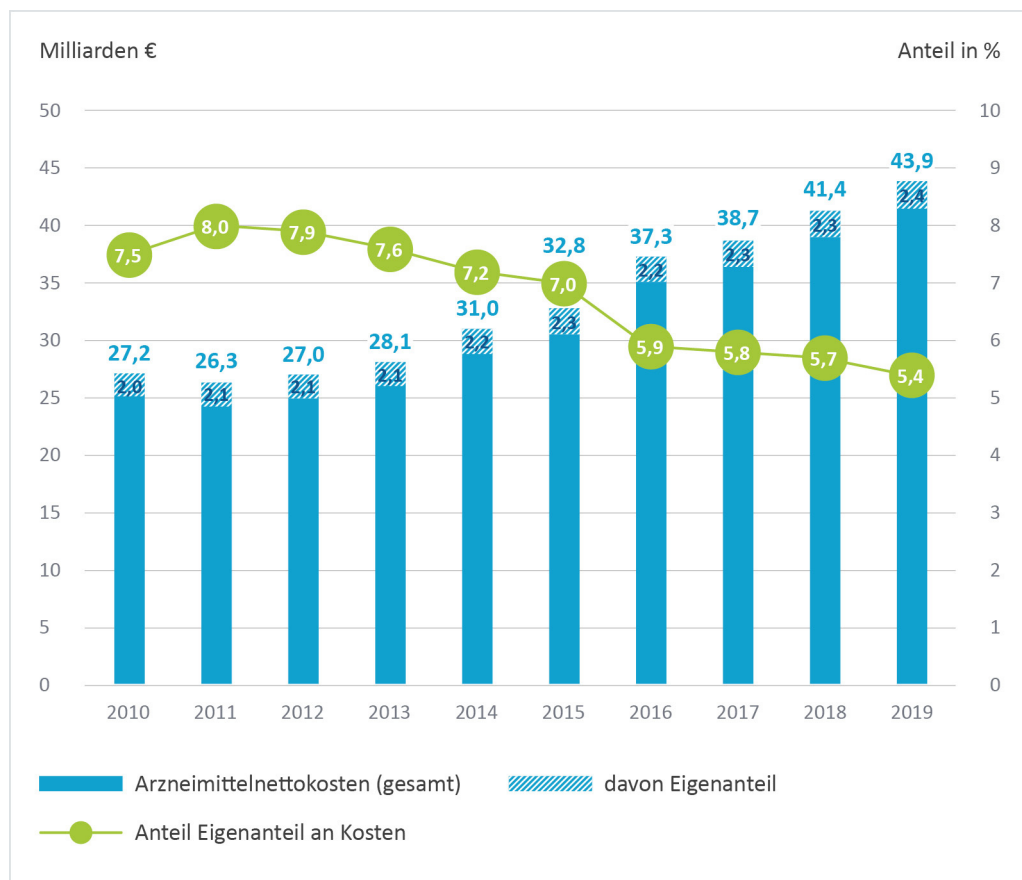
Die Zuzahlung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln wird in § 61-62a SGB V geregelt. So beträgt die Zuzahlung üblicherweise 10 % des Abgabepreises, mindestens aber 5 € und höchstens 10 €. Die Zuzahlung darf nicht höher als die Kosten des Mittels selbst sein. Bestimmte Personengruppen sind von der Zuzahlung ausgenommen, wie Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Zudem gibt es eine jährliche Belastungsgrenze, die bei 2 % des Bruttoeinkommens liegt, bei chronisch Kranken liegt diese bei 1 %. Wenn die Belastungsgrenze durch Kosten der Zuzahlungen für Arzneimittel oder weitere Eigenanteile erreicht ist, so ist die oder der Versicherte von allen weiteren Zuzahlungen befreit (Bundesministerium für Gesundheit 2020b).

Bei Festbetragsarzneimitteln können Zuzahlungen entfallen, wenn der Hersteller das Arzneimittel zu einem Preis anbietet, der mindestens 30 % unterhalb des Festbetrags liegt. Liegt der Preis des Arzneimittels hingegen über dem Festbetrag, trägt die Patientin oder der Patient die Mehrkosten allein, solange er sich nicht für eine preisgünstigere Alternative ohne Mehrkosten oder gar eine zuzahlungsfreie entscheidet.

Ist im Rahmen eines Rabattvertrags ein Arzneimittel abzugeben, das mehrkostenpflichtig ist, so dürfen diese Mehrkosten oberhalb des Festbetrags nicht den Patientinnen und Patienten berechnet werden. Die Krankenkassen können zudem Ersparnisse durch Rabattverträge an die Versicherten weitergeben und die Zuzahlung rabattierter Produkte (Vertragsmedikament) mindern oder sogar erlassen. Entscheidet sich die Patientin oder der Patient gegen ein Vertragsmedikament und für ein teureres Wunschmedikament, wird der Listenpreis des Rabatt-begünstigten Arzneimittels maximal bis zum geltenden Festbetrag erstattet (BMG 2019).

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel werden von den gesetzlichen Krankenkassen nicht erstattet. Aber auch hier gibt es Ausnahmen: Jugendliche mit Entwicklungsstörungen und Kinder unter zwölf Jahren bekommen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel erstattet, wenn sie ärztlich verordnet wurden. Zählen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zu einer Standardtherapie bei schweren Erkrankungen und sind als Begleitmedikation zwingend erforderlich, werden diese ebenfalls erstattet. Bei der Zuzahlung gelten dieselben Regeln wie bei den verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (Bundesministerium für Gesundheit 2020b).

Abbildung 7-2: Gesamtnettokosten und Eigenanteile (Zuzahlungen und Mehrkosten) für Arzneimittel und deren Verhältnis seit 2010



In den vergangenen Jahren ist der Anteil der Zuzahlungen an den Gesamtnettokosten deutlich gesunken. Auch wenn die absoluten Zuzahlungssummen im Zeitverlauf leicht gestiegen sind, so lag der Anteil an den Gesamtkosten mit 5,4 % 2019 deutlich unter dem Anteil 2010 mit 7,5 % (Abbildung 7-2). Zum einen wird hier deutlich, dass die Zuzahlungen der Versicherten einen nicht unerheblichen Anteil an den Gesamtkosten der GKV-Arzneimittelversorgung ausmachen. Zum anderen zeigt sich jedoch, dass der Anteil an den Ausgaben zurückgeht und die Patientinnen und Patienten relativ weniger Zuzahlung leisten.

7.2 Hersteller im deutschen Arzneimittelmarkt

Die Nettokosten im GKV-Arzneimittelmarkt in Höhe von 43,86 Mrd. € entsprechen einem Umsatz der pharmazeutischen Industrie nach Herstellerabgabepreisen ohne Mehrwertsteuer von insgesamt 31,26 Mrd. €.

Die zehn Hersteller im gesamten Arzneimittelmarkt der GKV, auf die die höchsten Nettokosten im Jahr 2019 entfielen, vereinen auf sich einen Anteil von 33,5 % des Gesamtmarkts. In Tabelle 7-2 sind die laut der Wirtschaftsprüfungsgesellschaft Ernst & Young 21 weltweit umsatzstärksten Pharmaunternehmen aufgeführt (Ernst & Young 2020). Bei diesen Unternehmen handelt es sich eher um Hersteller, die das Gros ihrer Umsätze mit Patentarzneimitteln erzielen. Wie für den Patentmarkt typisch (siehe Kapitel 2), sind die Versorgungsanteile – gemessen in Tagesdosen – bei Patentarzneimitteln sehr gering. So entstehen die Nettokosten von 2,8 Mrd. € für Arzneimittel des Herstellers Novartis im Jahr 2019 zu 86 % durch Patentarzneimittel. Allein die Arzneimittel dieses Herstellers sind damit für 6,3 % der gesamten Nettokosten im Markt verantwortlich. Die damit verordneten etwa 390 Mio. Tagesdosen hingegen entsprechen einem Versorgungsanteil von gerade einmal 0,9 % des Gesamtmarktes. Gemeinsam erreichen die Arzneimittel der drei Hersteller mit den höchsten Umsätzen im Jahr 2019 einen Nettokostenanteil von 13,9 % bei einem Versorgungsanteil in Tagesdosen von nur 1,1 %. Die Nettokosten aller 21 Unternehmen dieser Liste ergeben mit 19,93 Mrd. € einen Anteil von 45,4 % am Gesamtmarkt, nach Tagesdosen liegt der Anteil lediglich bei 11,6 %.

Tabelle 7-2: Nettokosten, verordnete Tagesdosen und umsatzstärkstes Arzneimittel im GKV-Arzneimittelmarkt 2019 sowie EBIT-Margen der 21 Top-Pharmafirmen

Rang	Hersteller*	Konzernsitz	EBIT-Margen** in %	Nettokosten in Mrd. €	Kostenanteil in %	DDD in Mrd.	Versorgungsanteil in %	Blockbuster Arzneimittel
1	Novartis		23,4	2,77	6,3	0,39	0,9	Lucentis
2	Johnson & Johnson		25,7	1,70	3,9	0,06	0,1	Zytiga
3	Roche		34,0	1,62	3,7	0,03	0,1	Avastin
4	Merck & Co.		31,0	1,52	3,5	0,30	0,7	Keytruda
5	Sanofi		7,9	1,49	3,4	1,34	3,0	Lantus
6	Bristol-Myers Squibb		27,0	1,46	3,3	0,26	0,6	Eliquis
7	Biogen		50,6	0,98	2,2	0,03	0,1	Tecfidera
8	Pfizer		25,7	0,97	2,2	0,19	0,4	Ibrance
9	Bayer		14,8	0,94	2,1	0,18	0,4	Xarelto
10	Amgen		41,6	0,84	1,9	0,06	0,1	Kanjinti
11	Eli Lilly		20,4	0,74	1,7	0,24	0,5	Trulicity
12	Astra Zeneca		12,8	0,73	1,7	0,27	0,6	Symbicort
13	AbbVie		41,2	0,72	1,6	0,01	0,0	Humira
14	Novo Nordisk		43,4	0,62	1,4	0,34	0,8	Novorapid
15	Boehringer Ingelheim		18,8	0,62	1,4	0,32	0,7	Jardiance
16	Astellas		24,2	0,48	1,1	0,07	0,2	Xtandi
17	Merck KGaA		15,7	0,43	1,0	0,62	1,4	Rebif
18	Gilead Sciences		22,7	0,42	1,0	0,01	0,0	Biktarvy
19	GlaxoSmithKline		24,6	0,41	0,9	0,29	0,7	Viani
20	Takeda		5,3	0,37	0,8	0,08	0,2	Entyvio
21	Otsuka		13,6	0,07	0,2	0,00	0,0	Abilify
Top 21				19,93	45,4	5,09	11,6	
Gesamt				43,86		43,93		

* Bei der Berechnung der Nettokosten und Verordnungen nach Tagesdosen bleiben Unternehmensverflechtungen unberücksichtigt

** EBIT-Margen gemäß Ernst & Young (2020): Die größten Pharmafirmen weltweit – Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2017, 2018 und 2019, https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/de_de/news/2020/06/ey-studie-pharmabilanzen-top21-2020.pdf

Gewinne der Arzneimittelhersteller

Nach Gewinnrückgängen im Jahr 2018 bei mehreren großen Pharmakonzernen konnten fast alle im Jahr 2019 wieder positive Ergebnisse vermelden. Spitzenreiter ist hier die Firma AstraZeneca, die ihr EBIT¹ um 77 % auf nun 12,8 % steigern konnte. Die absolut höchsten Gewinne konnte Roche mit 19,8 Mrd. € erwirtschaften. Gesamtwirtschaftlich betrachtet werden in der Branche Pharma und Biotechnologie die mit Abstand höchsten EBIT-Margen sowohl in Europa als auch in den Vereinigten Staaten erzielt: Im Jahr 2019 lag das durchschnittliche weltweit erwirtschaftete Betriebsergebnis der umsatzstärksten 21 Unternehmen bei 24,7 % (Ernst & Young 2020). Einzelne Biotechnologieunternehmen weisen noch viel größere EBIT-Margen auf, wie Biogen mit 50,6 % und Amgen mit 41,6 %, aber auch Novo Nordisk mit 43,4 %. Im Vergleich dazu lag diese Kennzahl für das Jahr 2018 in der ebenfalls finanzkräftigen Branche der Informationstechnologie und Telekommunikation bei lediglich bei 14,0 % (Ernst & Young 2017b, Ernst & Young 2017a, Ernst & Young 2019, Ledley et al. 2020). Auch hier gibt es durchaus erfolgreiche Unternehmen mit Apple, Microsoft und Google, die aber in ihren EBIT-Margen bei weitem nicht an die der oben genannten Biotechnologieunternehmen herankommen.

Diese Beobachtung wird auch durch die Studie von Ledley et al. (2020) unterstützt, die zeigen konnten, dass die Rentabilität der großen pharmazeutischen Unternehmen in den Jahren 2000 bis 2018 signifikant höher war als von großen Unternehmen aus anderen Branchen: So lag die durchschnittliche internationale EBITDA-Marge² der untersuchten pharmazeutischen Unternehmen bei 29,4 %, während sie bei den betrachteten Großunternehmen aus anderen Branchen bei 19,0 % lag.

¹ Earnings Before Interest and Taxes; Gewinn vor Zinsen und Steuern

² Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation and Amortization; Gewinn vor Zinsen, Steuern, Abschreibungen auf Sachanlagen und Abschreibungen auf immaterielle Vermögensgegenstände

Abkürzungsverzeichnis

AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMVSG	Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV
AOK-BV	AOK-Bundesverband
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DAPI	Deutsches Arzneiprüfungsinstitut
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EBIT	Earnings Before Interest and Taxes (Gewinn vor Zinsen und Steuern)
EBITDA	Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation and Amortization (Gewinn vor Zinsen, Steuern, Abschreibungen auf Sachanlagen und Abschreibungen auf immaterielle Vermögensgegenstände)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FKG	Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
GSav	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
GvHD	graft-versus-host disease
HHI	Herfindahl-Hirschman-Index
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KEP	Krankenhauseinkaufspreis
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MCL	Mantelzell-Lymphom
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PPU	Preis des pharmazeutischen Unternehmers
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Umsatz, Nettokosten und Verordnungen des GKV-Arzneimittelmarktes seit 2010	11
Abbildung 1-2: Komponentenzerlegung der Umsatzentwicklung 2019 zu 2018.....	12
Abbildung 1-3: Durchschnittliche Packungspreise in Segmenten des Arzneimittelmarktes seit 2010	13
Abbildung 1-4: Anzahl neuer Arzneimittel 2010 bis 2019	20
Abbildung 1-5: Verordnungen in Tagesdosen für die Monate Februar bis Mai 2020 im Vergleich zum Vorjahr und zum monatlichen Durchschnitt 2019	23
Abbildung 1-6: Verordnete Tagesdosen in den fünf verordnungstärksten Indikationsgruppen im März 2020 im Vergleich zum Vorjahresmonat und monatlichen Durchschnitt 2019.....	24
Abbildung 2-1: Verordnungen in Tagesdosen und Nettokosten im Patentmarkt seit 2010.....	26
Abbildung 2-2: Verordnungsanteil nach Tagesdosen und Nettokostenanteil des Patentmarktes seit 2010.....	27
Abbildung 2-3: Frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG	29
Abbildung 2-4: Nettokosten und Anzahl der von der Zulassung adressierten Patientinnen und Patienten nach Indikationserweiterungen für das Arzneimittel Eylea seit dessen Markteinführung 2012.....	37
Abbildung 3-1: Verordnungsanteile nach Tagesdosen der Biosimilars am biosimilarfähigen Markt 2006 bis 2019 je Wirkstoff, Legende sortiert nach Markteinführung.....	42
Abbildung 3-2: Prozentualer Verordnungsanteil nach Tagesdosen von Biosimilars an allen bio-similarfähigen Wirkstoffen je KV-Region seit dem Jahr 2010	43
Abbildung 3-3: Verordnungsanteil nach Tagesdosen von Biosimilars im Jahr 2019, aufgeteilt nach Wirkstoff und den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen (KV). Die Farben geben an, in welchem Quartil sich der Wert je Wirkstoff befindet.	45
Abbildung 3-4: Im Jahr 2019 realisierte Einsparungen durch den Einsatz von Biosimilars und Modelle zu Einsparpotentialen.....	50
Abbildung 4-1: Markteinführungen neuer Wirkstoffe und darunter Arzneimittel, die bei Zulassung eine Orphan-Designation besaßen	54
Abbildung 4-2: Nettokosten sowie Nettokosten- und Verordnungsanteile der Orphan Drugs.....	55
Abbildung 5-1: Erlöse aus Rabattverträgen für 2008 bis 2019 nach amtlicher Statistik KJ 1	65
Abbildung 5-2: Anzahl Rabattverträge vor vereinbartem Erstattungsbetrag für neue AMNOG-Wirkstoffe nach Jahr des Markteintritts. Angegeben sind die von mindestens einer gesetzlichen Krankenkasse an die zentrale Meldestelle des GKV-Spitzenverbandes gemeldeten Verträge zum Stand 31.12.2019	67
Abbildung 5-3: Anteil der Patienten ohne Präparatewechsel insgesamt und nach Wirkstoffen in den verschiedenen Vertragsmodellen der AOK Gemeinschaft	75
Abbildung 6-1: Liefersicherheit im Rabattvertragsmarkt in den angegebenen Jahren für verschiedene Studien	80
Abbildung 6-2: Anteil der Zuzahlungen und Mehrkosten an den gesamten Arzneimittel-Nettokosten der AOK-Versicherten in den Jahren 2014 bis 2019	83

Abbildung 7-1: Verteilung des Fertigarzneimittelumsatzes nach Distributionsstufen 2019.....	89
Abbildung 7-2: Gesamtnettokosten und Eigenanteile (Zuzahlungen und Mehrkosten) für Arzneimittel und deren Verhältnis seit 2010	90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Struktureffekte auf den Bruttoumsatz in ausgewählten Wirkstoffgruppen des GKV-Arzneimittelmarktes 2019	14
Tabelle 1-2: Die fünf patentgeschützten Arzneimittel 2019 mit den höchsten Nettokostendifferenzen im Vergleich zu 2018	15
Tabelle 1-3: Nettokosten, verordnete Tagesdosen und DDD-Nettokosten der zehn umsatzstärksten Hauptindikationsgruppen im Jahr 2019 sowie deren Anteile am Gesamtmarkt	16
Tabelle 1-4: Nettokosten, verordnete Tagesdosen und DDD-Nettokosten der zehn nettokostenstärksten Arzneimittel im Jahr 2019 sowie deren Anwendungsgebiete und Anteile am Gesamtmarkt.....	17
Tabelle 1-5: Nettokosten und verordnete Tagesdosen sowie deren Anteile im GKV Arzneimittelmarkt 2019 nach Marktsegmenten	18
Tabelle 1-6: Neue Arzneimittel 2019	21
Tabelle 2-1: Ergebnisse der Nutzenbewertung und die Differenzen zwischen dem ursprünglichen Listenpreis der Hersteller (PPU) und dem aktuell verhandelten Erstattungspreis (APU) für die neuen Arzneimittel des Jahres 2018, für die bis Mai 2020 ein Erstattungsbetrag verhandelt wurde.....	34
Fortsetzung Tabelle 2-2: Ergebnisse der Nutzenbewertung und die Differenzen zwischen dem ursprünglichen Listenpreis der Hersteller (PPU) und dem aktuell verhandelten Erstattungspreis (APU) für die neuen Arzneimittel des Jahres 2018, für die bis Mai 2020 ein Erstattungsbetrag verhandelt wurde.....	35
Tabelle 4-1: Die 20 nettokostenstärksten Arzneimittel 2019, die einen Orphan-Drug-Status haben oder hatten	57
Tabelle 4-2: Orphan-Arzneimittel mit Wettbewerb, ihre Nettokosten im Jahr 2019, die Zweitanbieterquote (nach Tagesdosen) sowie mittlere DDD-Nettokostendifferenz der Generika gegenüber den Altoriginalen.....	59
Tabelle 5-1: Ausgewählte Kennwerte der Bruttoumsatzverteilung nach pharmazeutischen Anbietern in den Jahren 2006 und 2019	71
Tabelle 7-1: Beispielhafte Zusammensetzung des Apothekenverkaufspreises, der Nettokosten und Zuzahlung, Stand Dezember 2019. In Anlehnung an ABDA (2017)	88
Tabelle 7-2: Nettokosten, verordnete Tagesdosen und umsatzstärkstes Arzneimittel im GKV-Arzneimittelmarkt 2019 sowie EBIT-Margen der 21 Top-Pharmafirmen	92

Literaturverzeichnis

ABDA (2019), Apothekenklima-Index 2019, Pressekonferenz zum Deutschen Apothekertag. file:///C:/Users/SchroederM/Downloads/DAT_PK_Apothekenklima_Index_2019-final.pdf.

ABDA (2020), Beispielrechnung: Fertigarzneimittel und Rezepturen. <https://www.abda.de/apotheke-in-deutschland/preise-und-honorare/beispielrechnung/>. (03.07.2020).

Abdel-Tawab M/Gröner R/Spahl S/Vogel M/Waßmuth M/Ziemann S/Schubert-Zsilavec M (2014a), Ranitidin-150-mg- Präparate im Vergleich. Pharmazeutische Zeitung 05/2014.

Abdel-Tawab M/Mein J/Waßmuth M/Gröner R/Spahl S/Ziemann S/Schubert-Zsilavec M (2014b), Olanzapin-10 mg-Tabletten im Vergleich. Pharmazeutische Zeitung 16/2014.

AkdÄ (2013), Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Anfrage des Bundesministeriums für Gesundheit vom 14. Februar 2013 über die Erfahrungen mit der Preisbildung und Erstattung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zwei Jahre nach Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG). <https://akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20130306.pdf>. (03.07.2020).

AkdÄ (2017), Leitfaden der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/index.html>. (26.07.2017).

AkdÄ (2020), Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne – Erenumab (Aimovig®), Galcanezumab (Emgality®) und Fremanezumab (Ajovy®) – Wechsel bei Nichtansprechen? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 47 (1-2).

Albiñana V/Escribano RMJ/Soler I/Padial LR/Recio-Poveda L/de las Heras KVG/Botella LM (2017), Repurposing propranolol as a drug for the treatment of retinal haemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 12 (1), 122.

Antonanzas F/Juárez-Castelló C/Lorente R/Rodríguez-Ibeas R (2019), The use of risk-sharing contracts in healthcare: theoretical and empirical assessments. PharmacoEconomics, 1-15.

AOK Bundesverband (2017), Pressemitteilung: "Rabattverträge sind ein Maßstab für die gesetzliche Krankenversicherung überhaupt". https://portal.bv.aok.de/download/attachments/131596465/aok_amv_aok18_start_pm_020617.pdf?version=1&modificationDate=1496395477000&api=v2.

AOK Bundesverband (2019), Arzneimittelrabattverträge. <https://portal.bv.aok.de/pages/viewpage.action?pageId=80293879>. (13.06.2019).

Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars (2015), Biosimilars erfordern viel Zeit und hohe Entwicklungskosten. Grafik des Monats November 2015. <http://probiosimilars.de/presse/gdm-entwicklungskosten-biosimilars/>. (28.06.2019).

Arznei-Telegramm (2019), Nitrosamin in allen Ranitidin-Präparaten? Arznei-Telegramm 9 (2019), 73-80.

Ärzte Zeitung online (2018), Britischer NHS verhandelt Rekord-Rabatt. <https://www.aerztezeitung.de/Wirtschaft/Britischer-NHS-verhandelt-Rekord-Rabatt-229330.html>. (27.11.2018).

BAH (2010), Rabattverträge. <https://www.bah-bonn.de/themen-und-positionen/rabattvertraege/>. (31.05.2017).

BAH/BPI/Generika P/vfa (2019), Gemeinsame Position der Pharmaverbände zu Lieferengpässen. <https://www.bpi.de/de/nachrichten/detail/gemeinsame-position-der-pharmaverbaende-zu-lieferengpaessen>.

Bauer C/Hunold M/Hüschelrath K/Jahn R/Kotschedoff M/Laitenberger U/Lux G/May U/Walendzik A/Wasem J/Weegen L (2015), Rabattvertragsausschreibungen in der

Generikaindustrie in Deutschland - Auswirkungen auf Marktstruktur, Anbietervielfalt und Wettbewerb. Baden-Baden: Nomos.

Bauer C/May U/Giulini C (2020), Open-House-Verträge und Hilfstaxen-Abschläge im Biosimilarmarkt: Realistische Einsparvolumina für die GKV. Monitor Versorgungsforschung 04 (2020). doi:10.24945/MVF.04.20.1866-0533.2242.

BfArM (2020), Ergänzende Empfehlungen zum Europäischen Dokument "Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic" (Version 3.0). <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/KlinischePruefung/Erg%C3%A4nzende%20Empfehlungen%20zur%20Europ%C3%A4ischen%20Guidance%20zur%20COVID-19-Pandemie.html>. (03.07.2020).

Borsch J (2018), Pay for performance: Das Erstattungsmodell der Zukunft? <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/08/08/pay-for-performance-das-erstattungsmodell-der-zukunft>. (03.07.2020).

Boycott KM/Rath A/Chong JX/Hartley T/Alkuraya FS/Baynam G/Brookes AJ/Brudno M/Carracedo A/den Dunnen JT (2017), International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. The American Journal of Human Genetics 100 (5), 695-705.

BPI (2015), Patient im Mittelpunkt, Standort im Blick? Pressemitteilung vom 16.06.2015. <https://membernet.bpi.de/pressemitteilungen/patient-im-mittelpunkt-standort-im-blick/>. (31.05.2017).

Braml MT/Teti FA/Aichele R (2020), Apotheke der Welt oder am Tropf der Weltwirtschaft? Deutschlands Außenhandel auf dem Markt für Arzneien und medizinische Ausrüstungen. ifo Schnelldienst 73 (5), 35-42.

Bretthauer B (2014), Biosimilars 2.0. Weichen für die nachhaltige Versorgung stellen. IMPLICONplus 06.

Bundesministerium für Gesundheit (2012), Mehr Qualität im Gesundheitswesen durch finanzielle Anreize – Gutachten stellt Möglichkeiten für Pay-for-Performance vor https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/4_Pressemitteilungen/2012/2012_3/120817_PM_58_Pay-for-performance-Gutachten.pdf. (03.07.2020).

Bundesministerium für Gesundheit (2016), Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/a/arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-amnog.html>. (03.07.2020).

Bundesministerium für Gesundheit (2017), Größe: Arzneimittelversorgung wird zum Nutzen der Patienten weiterentwickelt. Bundestag verabschiedet Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/2017/1-quartal/amvsg.html>. (04.07.2017).

Bundesministerium für Gesundheit (2019), Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit: Elektronische Arzneimittelinformationen-Verordnung – EAMIV. Bearbeitungsstand: 22.03.2019. (27.06.2019).

Bundesministerium für Gesundheit (2020a), Gesetzliche Krankenversicherung Vorläufige Rechnungsergebnisse 1. bis 4. Quartal 2019. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Finanzergebnisse/KV45_1-4_Quartal_2019_Internet.pdf. (03.07.2020).

Bundesministerium für Gesundheit (2020b), Zuzahlung. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/zuzahlung-krankenversicherung.html>. (01.07.2020).

Bundesregierung (2020), Konjunkturpaket - Ein ambitioniertes Programm <https://www.bundesregierung.de/breg-de/aktuelles/konjunkturpaket-1757482>.

Busse R/Panteli D/Henschke C (2015), Arzneimittelversorgung in der GKV und 15 anderen europäischen Gesundheitssystemen. Ein systematischer Vergleich. Berlin: Universitätsverlag der TU Berlin.

- Busse R/Panteli D/Schaufler J/Schröder H/Telschow C/Weiss J (2016), Europäischer Preisvergleich für patentgeschützte Arzneimittel (Hrsg.), Arzneiverordnungs-Report 2016: Springer, 193-206.
- Busse R/Panteli D/Schröder H/Schröder M/Telschow C/Weiss J (2017), Europäischer Preisvergleich für patentgeschützte Arzneimittel (Hrsg.), Arzneiverordnungs-Report 2017: Springer, 195-208.
- Cassel D/Ulrich V (2019), Aktuelle Entwicklungen auf dem GKV-Arzneimittelmarkt. Das AMNOG nach acht Jahren. *implicon plus* (4).
- Danzon PM (2018), Affordability challenges to value-based pricing: mass diseases, orphan diseases, and cures. *Value in Health* 21 (3), 252-257.
- Daubenfeld T/Dassow J/Keßler M/Schulze J (2016), Understanding the market dynamics of biosimilars. *Journal of Business Chemistry* 13 (1), 33-46.
- Davies EH/Fulton E/Brook D/Hughes DA (2017), Affordable orphan drugs: a role for not-for-profit organizations. *British journal of clinical pharmacology* 83 (7), 1595-1601.
- Der Arzneimittelbrief (2011), „Pay for Performance“-Programm für Bevacizumab bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung: Innovatives oder unseriöses Angebot? *Der Arzneimittelbrief* 45 (11).
- Der Arzneimittelbrief (2020), COVID-19: Wissenschaftliche Standards in klinischen Studien zu Arzneimitteln dürfen nicht dem Zeitdruck geopfert werden! 54 (5).
- Detiček A/Locatelli I/Kos M (2018), Patient access to medicines for rare diseases in European countries. *Value in Health* 21 (5), 553-560.
- Deutsche Apothekerzeitung (2008), DAZ Online. Die neuen Hoffnungsträger Biosimilars. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-42-2008/die-neuen-hoffnungstraeger-biosimilars>.
- Deutsche Apothekerzeitung (2018), „Es gibt nur wenige Arzneimittel, die nicht lieferfähig sind“. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/05/14/es-gibt-nur-wenige-arzneimittel-die-nicht-lieferfaehig-sind>. (16.07.2018).
- Deutsche Apothekerzeitung (2020), BVDK: Rabattverträge sind das Kernproblem. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/02/07/bvdak-rabattvertraege-sind-das-kernproblem/chapter:all>.
- Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft/Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (2011), Multinationale Medikamente – Qualitätssicherung im Zeitalter der Globalisierung. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2011/daz-2-2011/multinationale-medikamente-qualitaetssicherung-im-zeitalter-der-globalisierung>. (11.07.2018).
- Deutsches Ärzteblatt (2020), Spinale Muskelatrophie: Gentherapie Zolgensma ab 1. Juli auf dem deutschen Markt. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113912/Spinale-Muskelatrophie-Gentherapie-Zolgensma-ab-1-Juli-auf-dem-deutschen-Markt> (11.07.2018).
- Dicheva-Radev S/Lampert T/Walter S/Schlegel C (2020), Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne: Wirksamkeit und Stellenwert Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 47 (1-2).
- Dicheva-Radev S/Ludwig W-D (2019), Biologika und Biosimilars (Hrsg.), Arzneiverordnungs-Report 2019: Springer, 177-212.
- Diessel C/Focke K (2015), Neue Arzneimittel: Zentrale Erstattungsbeitragsverhandlungen versus dezentrale Vertragsabschlüsse. *G&S Gesundheits-und Sozialpolitik* 69 (3-4), 74-78.
- Ernst & Young (2017a), Die größten Pharmafirmen weltweit - Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2014, 2015 und 2016 [https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY_Analyse_Top-Pharma-Unternehmen_-_Mai_2017/\\$FILE/EY-Analyse%20Top-Pharma-Unternehmen%202017.pdf](https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY_Analyse_Top-Pharma-Unternehmen_-_Mai_2017/$FILE/EY-Analyse%20Top-Pharma-Unternehmen%202017.pdf). (03.07.2018).

Ernst & Young (2017b), Top 300 Europa – USA. Die jeweils 300 umsatzstärksten Unternehmen Europas und der USA im Vergleich (Geschäftsjahr 2016).

[https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY_Analyse_Top-300-Unternehmen_USA_vs._Europa_-_Mai_2017/\\$FILE/EY-Analyse%20Top-300%20Europa%20vs.%20USA%20Mai%202017.pdf](https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY_Analyse_Top-300-Unternehmen_USA_vs._Europa_-_Mai_2017/$FILE/EY-Analyse%20Top-300%20Europa%20vs.%20USA%20Mai%202017.pdf). (03.07.2018).

Ernst & Young (2019), Die größten Pharmafirmen weltweit.

[https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-die-groessten-pharmafirmen-weltweit/\\$FILE/ey-die-groessten-pharmafirmen-weltweit.pdf](https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-die-groessten-pharmafirmen-weltweit/$FILE/ey-die-groessten-pharmafirmen-weltweit.pdf). (06.06.2019).

Ernst & Young (2020), Die größten Pharmafirmen weltweit - Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2017, 2018 und 2019

https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/de_de/news/2020/06/ey-studie-pharmabilanzen-2020.pdf. (03.07.2018).

Esberger-Chowdhury M (2015), Patientenadhärenz, Compliance und Persistence – patientenorientierte Maßnahmen. http://www.esberger-consulting.com/wp-content/uploads/2016/01/Adhaerenz-PharmAustria_Esberger-2015.pdf.

Europäische Kommission (2020), Coronavirus: Kommission ruft Mitgliedstaaten dazu auf, die Arzneimittelversorgung und -verfügbarkeit zu optimieren.

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/IP_20_622.

European Medicines Agency (2018), Factsheet: Orphan medicines in the EU.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/12/WC500240710.pdf. (29.06.2018).

European Medicines Agency (2019a), Nitrosamine impurities.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>

European Medicines Agency (2019b), Shortages catalogue.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/medicine-shortages/shortages-catalogue>. (13.06.2019).

European Medicines Agency (2020), Ranitidine-containing medicinal products, Suspension of ranitidine medicines in the EU.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ranitidine-containing-medicinal-products>.

European Medicines Agency/Europäische Kommission (2019), Biosimilars in der EU.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf. (2.10.2019).

EvaluatePharma (2015), Orphan Drug Report 2015. <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPOD15.pdf>. (29.06.2018).

EvaluatePharma (2018), Orphan Drug Report 2018.

<http://www.evaluategroup.com/public/Reports/EvaluatePharma-Orphan-Drug-Report-2018.aspx>.

EvaluatePharma (2020), Orphan Drug Report 2020. <https://www.evaluate.com/orphan-drugs>.

Falkenstein M/Stark H (2018), Seltene Erkrankungen, Hilfe für die wenigen.

<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-34-2018/hilfe-fuer-die-wenigen>.

GaBi Journal Editor (2019), Patent expiry dates for biologicals: 2018 update. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBi Journal) 8 (1). doi:10.5639/gabij.2019.0801.003.

Gammie T/Lu CY/Babar ZU-D (2015), Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. PloS one 10 (10).

Gemeinsamer Bundesausschuss (2019a), Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab (Migräne-Prophylaxe). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/411/#tab/beschluesse>. (18.6.2020).

- Gemeinsamer Bundesausschuss (2019b), Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fremanezumab (Migräne-Prophylaxe). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/#beschluesse>. (18.6.2020).
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2020), Beschlüsse Arzneimittel: Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (XII). <https://www.g-ba.de/beschluesse/zum-aufgabenbereich/54/>. (22.06.2020).
- Generics and Biosimilar Initiative (GaBi) (2015), Huge discount on biosimilar infliximab in Norway. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Huge-discount-on-biosimilar-infliximab-in-Norway>.
- GKV-Spitzenverband (2015), 10 Handlungsfelder für Qualität und Finanzierbarkeit der Arzneimittelversorgung. Positionspapier des GKV Spitzenverbandes. https://www.gkv-spitzenverband.de//media/dokumente/presse/publikationen/Positionspapier_Arzneimittel_bearrirefrei.pdf. (30.05.2017).
- GKV-Spitzenverband (2016), Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes vom 09.12.2016 zum Entwurf eines GKV Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/p_stellungnahmen/161209_Stn_GKV-SV_GE_AMVSG.pdf. (13.06.2019).
- GKV-Spitzenverband (2017), Geschäftsbericht 2016. https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/publikationen/broschuerenbestellung. (12.07.2017).
- GKV-Spitzenverband (2020), AMNOG-Verhandlungen (§ 130b SGB V). https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/rabatt_v_erhandlungen_nach_amnog.jsp.
- GKV-Spitzenverband/Kassenärztliche Vereinigung (2019), Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2020 vom 30. September 2019. https://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf. (03.07.2020).
- Gradl G (2020), In den Jahren 2017 bis 2019 hat sich der Anteil nicht verfügbarer Rabattarzneimittel nahezu vervierfacht. <http://www.dapi.de/de/aktuelles/zahl-des-monats/details/article/in-den-jahren-2017-bis-2019-hat-sich-der-anteil-nicht-verfuegbarer-rabattarzneimittel-nahezu-vervier/>.
- Greiner W (2012), Wirtschaftliche Potenziale individualisierter Medizin [The economic potential of individualised medicine]. Gesundheit und Gesellschaft Wissenschaft 12 (1), 20-26.
- Haas A/Tebinka-Olbrich A/Zentner A/Geier A/Pietsch K/Erdmann D/Henck S (2019), Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens (Hrsg.), Arzneiverordnungs-Report 2019: Springer, 301-320.
- Hebborn A (2019), Alternative Erstattungsmodelle für regulatorisch priorisierte Arzneimittel. in: Storm A (Hrsg.), Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 29), AMNOG-Report 2019.
- Hecken J (2019), Regulierung von Arzneimitteln für neuartige Therapien durch den Gemeinsamen Bundesausschuss. G&S Gesundheits-und Sozialpolitik 73 (2), 8-12.
- Höer A/Maag L (2019), Nichtverfügbarkeit von rabattierten Arzneimitteln. <https://www.progenerika.de/wp-content/uploads/2019/11/Studie-Nichtverf%C3%BCgbarkeit-von-rabattierten-Arzneimitteln-19112019.pdf>.
- Horn M (2019), Ein Plädoyer für mehr Transparenz. Pharmazeutische Zeitung 164 (25), 10-11.
- Hüttemann D (2019), Verunreinigungen in Sartanen. "Das Problem fängt gerade erst an". Pharmazeutische Zeitung 164 (25), 21.
- IQVIA (2020), The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>.

- Kaesbach W (2008), Arzneimittelmarkt: Aus für Rabattverträge? Was sind sinnvolle Alternativen? Präsentation beim Deutscher Generikaverband am 5. Mai 2008 in Berlin, Präsentiert auf der Konferenz: Deutscher Generikaverband in Berlin, 05.08.2008.
- Kesselheim AS/Treasure CL/Joffe S (2017), Biomarker-defined subsets of common diseases: policy and economic implications of Orphan Drug Act coverage. *PLoS medicine* 14 (1), e1002190.
- Kirchhoff J (2020), Medikamentenlieferengpässe in der Diskussion. *IW Kurzbericht* 17 (2020).
- Kohzer N/Diessel C (2019), Orphan Drugs – ein Akt der Balance zwischen Patientenversorgung und Finanzierung. *G&S Gesundheits-und Sozialpolitik* 73 (3), 40-47.
- Kozianka W/Hußmann N (2018), Zehn Jahre Arzneimittel - Rabattverträge - Wird der Leistungsanspruch des Patienten noch erfüllt? Gutachten für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. <https://www.bpi.de/de/nachrichten/detail/gutachten-gkv-verstoess-t-gegen-wirtschaftlichkeitsgebot>. (3.7.2019).
- Lackner M/Banning U/Wartenberg F (2017), Sechs Jahre Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Einfluss auf den Marktzugang von Arzneimittelinnovationen. *Quintiles IMS White Paper* 2017.
- Ledley FD/McCoy SS/Vaughan G/Cleary EG (2020), Profitability of large pharmaceutical companies compared with other large public companies. *Jama* 323 (9), 834-843.
- Leiner P (2015), Präzisionsmedizin. <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Zukunft-der-Krebsmedizin-247319.html>.
- Litsch M/Bogum J/Hopfgarten C (2019), Anpassungsbedarf in der Arzneimittelversorgung. *G&S Gesundheits-und Sozialpolitik* 73 (2), 13-18.
- Lohmüller J/Schröder M/Telschow C (2019), Der GKV-Arzneimittelmarkt 2018: Trends und Marktsegmente (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2019*: Springer, 249-299.
- Loughnot D (2005), Potential interactions of the Orphan Drug Act and pharmacogenomics: a flood of orphan drugs and abuses? *American journal of law & medicine* 31 (2-3), 365-380.
- Ludwig W-D/Schwabe U (2019), Orphan-Arzneimittel (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2019*: Springer, 213-247.
- Ludwig WD (2019), Orphan Drugs aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Chancen und Herausforderungen. *Der Internist* 60 (4), 399-404.
- Meekings K/Williams C/Arrowsmith J (2012), Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D *Drug Discovery Today* 17 (13/14), 660-664.
- Morgan SG/Bathula HS/Moon S (2020), Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ* 368, l4627. doi:10.1136/bmj.l4627.
- Müller C (2020), AkdÄ-Chef warnt: Keine vorschnelle Remdesivir-Zulassung. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/05/29/nicht-vorschnell-bei-remdesivir>.
- Newham M/Seldeslachts J/Banal-Estanol A (2018), Common Ownership and Market Entry: Evidence from the Pharmaceutical Industry. *Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung* (1738).
- Pieloth K/Sahin M (2020), Einsparungen und Einsparpotentiale durch Biosimilars, Eine Analyse für die AG Pro Biosimilars. https://probiosimilars.de/img_upload/2020/02/Einsparpotentiale-Biosimilars_Feb-2020.pdf?ddl=1. (27.2.2020).
- Pro Generika (2020), Pro Generika-Vorstandschef Wolfgang Späth: „Lieferengpässe lassen sich nicht verbieten!“, Pressemeldung vom 12.2.2020 zur Handelsblatt-Jahrestagung <https://www.progenerika.de/presse/pro-generika-vorstandschef-wolfgang-spaeth-lieferengpaesse-lassen-sich-nicht-verbieten/>.

Pushpakom S/Iorio F/Eyers PA/Escott KJ/Hopper S/Wells A/Doig A/Guilliams T/Latimer J/McNamee C (2019), Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature reviews Drug discovery* 18 (1), 41-58.

Reichelt H (1988), Eine Methode der statistischen Komponentenzzerlegung. Konzept einer erweiterten Index-Analyse volkswirtschaftlicher Änderungsraten.
https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationsdatenbank/wido_all_mat3_1_1988_0109.pdf: WIdO-Materialien 31, Bonn.

Reilly MS/Schneider PJ (2020), Policy recommendations for a sustainable biosimilars market: lessons from Europe. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)* 9 (2).

Reinwald M (2015), Ausblicke im Markt der Biologika und Biosimilars. Patentklippe 2016? https://www.imshealth.com/files/web/Germany/IMS%20Artikel%20in%20den%20Medien/2015_03_PharmaRelations_Patentklippe2016.pdf. (03.06.2017).

Richter T/Nestler-Parr S/Babela R/Khan ZM/Tesoro T/Molsen E/Hughes DA (2015), Rare disease terminology and definitions—a systematic global review: report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value in Health* 18 (6), 906-914.

Robert Koch-Institut (2019), Neue Zahlen zu Krebs in Deutschland, Pressemitteilung des Robert Koch-Instituts.
https://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2019/16_2019.html. (03.07.2020).

Roll K/Stargardt T/Schreyögg J (2011), Zulassung und Erstattung von Orphan Drugs im internationalen Vergleich. *Das Gesundheitswesen* 73 (08/09), 504-514.

Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2014), Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche. Gutachten 2014. http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2014/SVR-Gutachten_2014_Langfassung.pdf. (01.06.2017).

Scherf-Clavel O/Kinzig M/Besa A/Schreiber A/Bidmon C/Abdel-Tawab M/Wohlfart J/Sörgel F/Holzgrabe U (2019), The contamination of valsartan and other sartans, Part 2: Untargeted screening reveals contamination with amides additionally to known nitrosamine impurities. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 172, 278-284.
doi:doi.org/10.1016/j.jpba.2019.04.035.

Schneider P/Vogler S (2019), Price Studies for Specific Medicines. In: *Medicine Price Surveys, Analyses, and Comparisons*. London: Academic Press. Elsevier.

Schremser K/Butzke B/Wilman N/Brandes A/Rogowski W (2017), Managed Entry Agreements in Deutschland: Konzepte, rechtliche Grundlagen und systematischer review. *Gesundh Ökonom Qualitätsmanagement* 22, 20-34.

Schröder H (2019), Fakten zur Arzneimittelversorgung, Folien https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/arztundpraxis/meldungen/pg_lieferengpaesse_folien_schroeder.pdf. (03.07.2020).

Schröder H/Telschow C/Schaufler J (2014), Auswirkung von Rabattvertragsausschreibungen. *Monitor Versorgungsforschung* 7 (4), 31-37.

Schröder M/Lohmüller J/Telschow C (2019), Kostenentlastung durch Biosimilars - Was ist real, was wäre möglich? *Kompodium Biosimilars* 4, 32-38. doi:10.1055/a-0755-1936.

Schröder M/Telschow C (2017), *Der GKV-Arzneimittelmarkt 2016: Trends und Marktsegmente* (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2017*: Springer, 137 - 166.

Schweitzer SO/Lu ZJ (2018), *Pharmaceutical economics and policy: perspectives, promises, and problems*: Oxford University Press.

Simoens S (2011), Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet journal of rare diseases* 6 (1), 42.

- Simoens S (2012), A review of generic medicine pricing in Europe. Generics and Biosimilars Initiative Journal 1 (1), 8-12. doi:10.5639/gabij.2012.0101.004.
- Sörgel F/Kinzig M/Abdel-Tawab M/Bidmon C/Schreiber A/Ermel S/Wohlfart J/Besa A/Scherf-Clavel O/Holzgrabe U (2019), The contamination of valsartan and other sartans, part 1: New findings. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 172, 395-405. doi:doi.org/10.1016/j.jpba.2019.05.022.
- Stackelberg J-Mv/Haas A/Tebinka-Olbrich A/Zentner A/Ermisch M/Schubert A/Erdmann D (2018), Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens (Hrsg.), Arzneiverordnungs-Report 2018: Springer, 217-238.
- Stoff-Ahnis S (2020), Kosten und Versorgung im Blick behalten, Interview Nachgefragt. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/beitraege_und_interviews/2020_1/Interview_Stoff-Ahnis_Pharmareport_2020_1online.pdf. (03.07.2020).
- Sträter B (2020), Arzneimittelversorgung gefährdet? Ursachen und Optionen für eine Lösung. Pharm. Ind 82 (2), 156-158.
- Sucker-Sket K (2015), Lauterbach: Gesetzgeber muss reagieren. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2015/09/02/Lauterbach-Gesetzgeber-muss-reagieren>. (31.05.2017).
- Sydow S/Throm S (2019), Orphan Drugs aus Sicht der forschenden Pharma- und Biotech-Firmen. Der Internist 60 (4), 405-410.
- Telgheder M (2020), Neuartige Therapien: Zulassung der Genspritze steht bevor. <https://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/neuartige-therapien-das-teuerste-medikament-der-welt-steht-vor-der-zulassung-in-europa/25818980.html?ticket=ST-12042791-xcTWpNJ4og52gCbCMplf-ap6>. (04.07.2017).
- Tröbitscher N (2017), Trobalt: Weltweite Marktrücknahme. <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/trobalt-weltweite-marktruecknahme-retigabin/>. (23.06.2020).
- Ujeyl M/Schlegel C (2015), Marktrücknahmen im Zuge des AMNOG Verlust an Behandlungsoptionen oder Vereinfachung von Therapieentscheidungen – das Beispiel Lurasidon. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 42 (4).
- van Egmond-Fröhlich A/Schmitt K (2018), Öffentliche Lenkung und Preisbegrenzung für Orphan-Drugs. Monatsschrift Kinderheilkunde 166 (9), 785-797.
- Verband forschender Arzneimittelhersteller (2015), vfa-Positionspapier „Forschungs- und Biotech-Standort Deutschland“. <https://www.vfa.de/embed/pos-forschungs-und-biotech-standort-deutschland.pdf>. (31.05.2017).
- Vogler S (2018), Marktzugang, Erstattung und Preissetzung neuer patentgeschützter Arzneimittel in der Europäischen Union (Hrsg.), Arzneiverordnungs-Report 2018: Springer, 239-260.
- Vogler S/Fischer S (2020), Lieferengpässe bei Arzneimitteln: Internationale Evidenz und Empfehlungen für Deutschland https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressemitteilungen/2020/GOe_FP_Kurzgutachten_Lieferengpaesse_final.pdf.
- Vogler S/Schneider P (2017), Do pricing and usage-enhancing policies differ between biosimilars and generics? Findings from an international survey. GaBI Journal 6, 79-88.
- Vogler S/Schneider P/Panteli D/Busse R (2019), Biosimilars in Deutschland und im europäischen Vergleich–Entwicklungen und Potenziale (Hrsg.), Arzneiverordnungs-Report 2019: Springer, 321-353.
- Vogler S/Vitry A/Babar ZU (2016), Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. The Lancet. Oncology 17 (1), 39-47. doi:10.1016/s1470-2045(15)00449-0.

Vogler S/Zimmermann N/Habl C (2014), Kostenintensive Arzneispezialitäten im europäischen Preisvergleich. Wissenschaftlicher Ergebnisbericht. Wien: Gesundheit Österreich GmbH.

Vogler S/Zimmermann N/Habl C/Piessnegger J/Bucsics A (2012), Discounts and rebates granted to public payers for medicines in European countries. Southern med review 5 (1), 38.

von Thiessen R (2015), "Gesund oder Geld zurück" - die neue Pharma-Strategie. <https://www.handelszeitung.ch/unternehmen/gesund-oder-geld-zurueck-die-neue-pharma-strategie>.

Wallet N (2017), Bei Arzneimitteln ist die Abhängigkeit von China total. S.

WIdO (2018), Erfolg der Arzneimittelrabattverträge: Stabilere Versorgung, mehr Anbietervielfalt und geringere Preise. http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_pressemitteilungen/wido_arz_pm_arzneimittelrabattvertraege_0418.pdf. (06.07.2018).

WIdO (2019a), AOK-Rabattverträge stärken die Arzneimittelversorgung. https://www.aok-bv.de/imperia/md/aokbv/presse/pressemitteilungen/archiv/pm_191107_wido_rabattvertraege.pdf. (28.6.2019).

WIdO (2019b), Gesetz wird Wettbewerb bei Biosimilars fördern. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/News/Pressemitteilungen/2019/wido_pm_0119_biosimilars.pdf. (28.6.2019).

WIdO (2020), Methodische Erläuterungen und ergänzendes Material zur Arzneimittelmarktanalyse. <https://wido.de/forschung-projekte/arzneimittel/methoden/?L=0>.

Wouters O/McKee M/Luyten J (2020), Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018 JAMA.

Zimmermann AP/Wiegand S/Werner JA/Eivazi B (2010), Propranolol therapy for infantile haemangiomas: Review of the literature. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 74 (4), 338-342. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.01.001>.

Zylka-Menhorn V/Korzilius H (2014), Biosimilars. Das Wettrennen ist in vollem Gange. Deutsches Ärzteblatt 111 (11), A452-A455.