

# **Abschlussbericht**

im Rahmen der Projektförderung Versorgungsforschung 2016

## **Eine Analyse der Wirkung von Instrumenten zum wirtschaftlichen Verordnen auf regionaler Ebene am Beispiel der Biosimilars**

06.06.2019

## Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>1 Allgemeine Angaben</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Hintergrund und Stand der Forschung</b> .....	<b>5</b>
3.1 <i>Die Rolle von Biosimilars für die Gesundheitsversorgung</i> .....	5
3.2 <i>Die Inanspruchnahme von Biosimilars in Deutschland</i> .....	6
3.3 <i>Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen durch Kassenärztliche Vereinigungen</i> .....	7
3.4 <i>Arztverhalten und Kosten-Kontrollmaßnahmen</i> .....	7
<b>4 Zielsetzung und Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>5 Methodik</b> .....	<b>8</b>
5.1 <i>Datengrundlage</i> .....	8
5.2 <i>Untersuchungsvariablen</i> .....	11
5.3 <i>Methodik und Identifikationsstrategie</i> .....	13
<b>6 Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>
6.1 <i>Deskriptive Statistiken</i> .....	16
6.2 <i>Ergebnisse: Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen</i> .....	18
6.3 <i>Ergebnisse: Effekt der Intervention auf Biosimilarquote und Verordnungsverhalten</i> .....	23
6.4 <i>Stratifizierung nach Verordnungsvolumen und Adoptionsstatus</i> .....	26
<b>7 Diskussion</b> .....	<b>28</b>
7.1 <i>Limitationen</i> .....	30
7.2 <i>Potenzielle Folgeuntersuchungen</i> .....	30
<b>8 Schlussfolgerungen</b> .....	<b>31</b>
<b>9 Abschließende Bemerkungen</b> .....	<b>31</b>
<b>10 Literatur und Quellenverzeichnis</b> .....	<b>32</b>
<b>11 Anhang</b> .....	<b>34</b>
11.1 <i>Abstract in englischer Sprache</i> .....	34
11.2 <i>Erhebung von Informationen zu Mindestquoten für Biosimilars durch Websuche und Befragung der KVen</i> .....	35
11.3 <i>Übersicht: Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen für Biosimilars der KVen im Zeitverlauf</i>	36
11.4 <i>Ergebnisse der Panelregressionen</i> .....	38
11.5 <i>Ergebnisse des LDV-Ansatzes, stratifiziert nach Verordnungsvolumen und Adoptionsstatus</i> .....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Biologische Wirkstoffe mit Biosimilarverfügbarkeit 2009-2015, welche Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen durch die KVen unterliegen .....	9
Tabelle 2: Anzahl identifizierter Maßnahmen nach Wirkstoff und Art der Maßnahmen in den KVen, 2009-2015 .....	10
Tabelle 3: Interventionen und korrespondierende Kontrollgruppen des LDV-Ansatzes.....	16
Tabelle 4: Ärzte nach KV-Region mit Biologika-Verordnungen 2013.....	16
Tabelle 5: Deskriptive Statistiken der Ergebnisgrößen auf KV-Ebene, 2009-2015.....	17
Tabelle 6: Deskriptive Statistiken der Konfundierungsvariablen .....	18
Tabelle 7: Ergebnisse der Panelregression für ESA, Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen, unbalanciertes Panel.....	21
Tabelle 8: Ergebnisse der Panelregression für ESA, Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen, balanciertes Panel .....	22
Tabelle 9: Biosimilarquote und Anzahl Verordnungen im Jahr vor Einführung einer Maßnahme zum wirtschaftlichen Verordnen .....	23
Tabelle 10: Durchschnittlicher Effekt in der KV mit Intervention (average treatment effect on the treated) der Einführung einer Vorgabe zum prioritärem Verordnen / Biosimilarquote nach Wirkstoff und Intervention für Ergebnisvariablen zu Biosimilarquote, Anzahl Verordnungen, DDD, robuste Standardfehler.....	25
Tabelle 11: Stratifizierte Ergebnisse nach Verordnungsvolumen, LDV-Ansatz, Fachärzte.....	27
Tabelle 12: Stratifizierte Ergebnisse nach Adoptionsstatus, LDV-Ansatz, Fachärzte .....	28
Tabelle 13: Ergebnisse der Panelregression für Filgrastim, Treiber für Biosimilarquote und Verordnungen bzw. DDD, unbalanciertes Panel .....	38
Tabelle 14: Ergebnisse der Panelregression für Somatropin, Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen, unbalanciertes Panel.....	39
Tabelle 15: Ergebnisse der Panelregression für Filgrastim, Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen, balanciertes Panel .....	40
Tabelle 16: Ergebnisse der Panelregression für Somatropin, Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen, balanciertes Panel .....	41
Tabelle 17: Durchschnittlicher Effekt in der KV mit Intervention (average treatment effect on the treated) der Einführung einer Vorgabe zum prioritärem Verordnen / Biosimilarquote nach Wirkstoff und Intervention für Ergebnisvariablen zu Biosimilarquote, Anzahl Verordnungen, DDD, robuste Standardfehler, Arztpraxen stratifiziert nach Verordnungsvolumen je Quartal.....	42
Tabelle 18: Durchschnittlicher Effekt in der KV mit Intervention (average treatment effect on the treated) der Einführung einer Vorgabe zum prioritärem Verordnen / Biosimilarquote nach Wirkstoff und Intervention für Ergebnisvariablen zu Biosimilarquote, Anzahl Verordnungen, DDD, robuste Standardfehler, Arztpraxen stratifiziert nach Adoptionsstatus .....	43

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil der Verordnungen von Biosimilars zu Biologika gesamt im Vergleich 2015, Quelle: eigene Berechnungen auf Grundlage der Arzneiverordnungsdaten nach §300 SGB V, bereitgestellt durch das Zi .....	6
Abbildung 2: Biosimilarquote für ESA nach KV im Beobachtungszeitraum.....	14
Abbildung 3: Bruttoverkaufspreis je DDD für Biosimilar und Biologika der Wirkstoffgruppe ESA im Zeitverlauf .....	31

## 1 Allgemeine Angaben

<b>Antragstellerin Projektleiterin</b>	Prof. Dr. Katharina Blankart, MBR Universität Duisburg-Essen Fakultät für Wirtschaftswissenschaften Juniorprofessur für empirische Gesundheitsökonomik Berliner Platz 6-8, 45127 Essen E-Mail: <a href="mailto:katharina.blankart@uni-due.de">katharina.blankart@uni-due.de</a> Telefon: +49-201-183-4403
<b>Beteiligte Wissenschaftler</b>	Friederike Arndt, MSc Universität Duisburg-Essen Fakultät für Wirtschaftswissenschaften Thea-Leymann-Str. 9, 45127 Essen E-Mail: <a href="mailto:friederike.arndt@uni-due.de">friederike.arndt@uni-due.de</a>  Benjamin Birkner Universität Hamburg Fakultät für Betriebswirtschaft Esplanade 36, 20354 Hamburg Email: <a href="mailto:benjamin.birkner@uni-hamburg.de">benjamin.birkner@uni-hamburg.de</a>
<b>Titel des Projektes</b>	Eine Analyse der Wirkung von Instrumenten zum wirtschaftlichen Verordnen auf regionaler Ebene am Beispiel der Biosimilars
<b>Themenfeld / Krankheitsbild</b>	Thema 4: Freie Themen / Patienten, die mit Biologika bzw. Biosimilars versorgt werden
<b>Untersuchungsziel / Hypothese</b>	Untersuchung der Rolle von Steuerungsmechanismen auf KV-Ebene, die die räumliche Variation der Biosimilarnutzung erklären. / Hypothese: Die eingesetzten Steuerungsmechanismen unterscheiden sich signifikant in deren Wirkungsweise.
<b>Studientyp</b>	retrospektive Kohortenstudie
<b>Datenbasis</b>	Vertragsärztliche Abrechnungsdaten des ZI
<b>Stichprobe</b>	Ambulant niedergelassene Ärzte, die gesetzlich Krankenversicherte mit Arzneimitteln versorgen.
<b>Stichprobengröße</b>	niedergelassene Ärzte in mehreren KV-Regionen, insbesondere Allgemeinmediziner und Fachärzte der Inneren Medizin
<b>Methodische Vorgehensweise</b>	Panelanalyse
<b>Beteiligte Einrichtungen / Kooperationspartner</b>	Zentralärztliches Institut der Kassenärztlichen Vereinigung
<b>Beantragte Förderdauer</b>	12 Monate
<b>Beantragte Fördermittel</b>	41.699 € (inklusive USt.)

## 2 Zusammenfassung

### Einleitung

Biosimilars sind im Vergleich zu Originalpräparaten durchschnittlich 25 Prozent günstigere, äquivalente, biopharmazeutisch hergestellte Arzneimittel. Obwohl nur vier Prozent der Versicherten Biologika erhalten, sind diese für 21 Prozent der Arzneimittelausgaben verantwortlich. Zudem variiert der Anteil von Biosimilarverordnungen regional stark. Das Ziel dieser Analyse ist die Untersuchung des Einflusses der Einführung von Regulierungen (Quoten, Vorgaben zum Prioritären Verordnen) seitens der kassenärztlichen Vereinigungen (KV) auf das Verschreibungsverhalten von Ärzten.

### Methodik

Datengrundlage sind die Arzneimittelvereinbarungen der KVen und Datensätze nationaler ambulanter Leistungen und Verschreibungsdaten für den Zeitraum 2009-2015, bereitgestellt durch das Zi. Es werden die Wirkstoffe Erythropoiesis stimulierende Agenten (ESA), Filgrastim sowie Somatotropin untersucht. Mithilfe linearer Regressionen und einem Lagged-Dependent-Variable-Ansatz wird das Verschreibungsverhalten von Ärzten in KVen mit Regulierung mit Ärzten in KVen ohne Regulierung verglichen. Abhängige Variablen sind der Anteil von Biosimilarverordnungen sowie die Zahl der Verordnungen (DDD) von Biologika und Biosimilars. Es wird für regionale Unterschiede und Praxischarakteristika kontrolliert, insbesondere dem Anteil an Patienten mit Biologika-Verordnungen in der Praxis sowie der Preissensitivität des Arztes in Biologika-Verordnungen, ausgedrückt im Brutto-Verkaufspreis je DDD.

### Ergebnisse

Nach Berücksichtigung von Konfundierungsvariablen war für die Wirkstoffe ESA und Filgrastim die Biosimilarquote von Praxen in KV-Regionen mit Vorgabe zum wirtschaftlichen Verordnen durchschnittlich um 4.11 – 7.32 Prozentpunkte höher. Für die hochvolumige Wirkstoffgruppe ESA führte die Einführung einer Maßnahme in den KVen, für die kausale Effekte untersucht werden konnten, zu einer signifikant höheren Biosimilarquote, wobei die Gesamtzahl der verordneten Biologika in der Praxis abnahm. Dagegen zeigten die Ärzte keine Reaktion auf die Einführung von Maßnahmen bei der Verschreibung von Somatotropin. Die Stärke der Effekte unterscheidet sich nach Verordnungsvolumen in der Praxis sowie nach der Vorerfahrung des Arztes mit Biosimilars (Adoption). Aufgrund nicht beobachtbarer Faktoren wie Preisreaktionen der Hersteller durch Festbeträge und Rabatt- bzw. Open House-Verträge lässt sich nicht abschließend feststellen, ob die Maßnahmen zu Kosteneinsparungen geführt haben. Biosimilarquoten werden jedoch von der Preissensitivität der Ärzte beeinflusst.

### Schlussfolgerungen

Der Effekt der Regulierung bezüglich der wirtschaftlichen Verordnung von Biosimilars ist nicht einheitlich. Die Berücksichtigung von Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen von Biosimilars trägt jedoch dazu bei die Heterogenität in den Biosimilarquoten zwischen den KVen zu erklären und somit die Heterogenität der Versorgung mit biologischen Wirkstoffen innerhalb der deutschen Gesetzlichen Krankenversicherung. Es gab keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit der Regulierung abhängig von der Einführung expliziter Quoten oder Vorgaben zum prioritären Verordnen. Die Einführung von Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen haben nicht nur Auswirkungen auf den Anteil von Biosimilars, sondern auch auf die Inanspruchnahme von Biologika im Gesamten.

### 3 Hintergrund und Stand der Forschung

#### 3.1 Die Rolle von Biosimilars für die Gesundheitsversorgung

Biopharmazeutische Arzneimittel spielen bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen (z.B. Onkologie, chronisch entzündlichen Erkrankungen) eine entscheidende Rolle. Sie umfassen ein breites Produktspektrum, wie zum Beispiel Impfstoffe, Blutbestandteile, Gentherapie sowie rekombinante Proteine (Food and Drug Administration, 2018; Scott Morton et al., 2018).

Die Produktion von Biologika ist aufwendig und unterscheidet sich von der Herstellung chemisch-synthetischer Wirkstoffe. Biologika werden mit Hilfe von gentechnisch veränderten Organismen, zum Beispiel tierischen und pflanzlichen Zellen, hergestellt. Aufgrund ihrer komplexen Strukturen und der biologischen Aktivität der Moleküle ist die Produktion abhängig von verschiedenen Faktoren, beispielsweise der Temperatur oder Wachstumsbedingungen der Wirtszelle (MacNeil and Douglas, 2007). Bereits kleinste Veränderungen im Produktionsprozess können zu einer veränderten Wirksamkeit des Arzneimittels führen. Dementsprechend sind „alle biopharmazeutischen Produktionsverfahren einzigartig“ und somit der Herstellungsprozess Teil des Biologikums (Verband Forschender Arzneimittelhersteller, 2018). Somit wird nicht nur der Wirkstoff patentiert, sondern ebenfalls in großen Teilen der Produktionsprozess.

Biosimilars ähneln den biopharmazeutischen Originalarzneimitteln und unterscheiden sich somit von Generika, deren Wirkstoffe identisch zu dem chemisch-synthetisch hergestellten Original sind. Die European Medicines Agency definiert ein Biosimilar als „*a biological medicine that is developed to be similar to an existing biological medicine (the ‚reference medicine‘)*“ (European Medicines Agency, 2018). Die Ähnlichkeit der Produkte ist durch die natürliche Variabilität des Wirkstoffs begründet. Grundsätzlich besitzt ein Biosimilar den gleichen Wirkstoff wie das Referenzarzneimittel, allerdings existieren kleinste Unterschiede in der Wirkstoffkomplexität und im Herstellungsprozess. Nachdem das Patent für ein Biologikum abgelaufen ist, dürfen Biosimilars, die Nachahmerprodukte der zugelassenen Biologika, in den Markt eintreten. Die Entwicklung eines Biosimilars dauert circa acht Jahre und geht mit Kosten von bis zu 200 Mio. Euro einher.

Die angeführten Unterschiede von Biosimilars im Vergleich zu Generika können bereits als Begründung dafür dienen, weshalb die Preisunterschiede zwischen Biosimilars und ihren Referenzarzneien (geschätzte Einsparungen zwischen 10 und 35%) im Vergleich zu generischen Arzneimitteln und deren Originalen (Einsparungen von bis zu 80%) deutlich geringer ausfallen (Farfan-Portet et al., 2014; Kennedy, 2008).

Die Besonderheiten von Biosimilars im Vergleich zu Generika führen dazu, dass Ärzte bei der Entscheidung Biosimilars einzusetzen höheren Unsicherheiten ausgesetzt sind (Dylst et al., 2014). Es wird daher davon ausgegangen, dass die Diffusion von Biosimilars aufgrund höherer Preise sowie

einer höheren Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Nebenwirkungen wie immunologische Reaktionen langsamer stattfinden wird (Malik, 2009).

### 3.2 Die Inanspruchnahme von Biosimilars in Deutschland

In Deutschland stieg der Anteil der Biologika am Arzneimittelmarkt von 22% (7,5 Mrd. €) im Jahr 2014 auf 22,9% (8,2 Mrd. €) im Jahr 2015 an, was einem Wachstum von 9,7% entspricht: Dabei wurden 71% des Biologika-Jahresumsatzes 2015 durch die Bereiche Immunologie (2,4 Mrd. €), Onkologie (1,8 Mrd. €) und Stoffwechsel (1,6 Mrd. €) erzielt. 2015/2016 waren 240 verschreibungspflichtige Biopharmazeutika und Biosimilars aus sieben Wirkstoffgruppen zugelassen (Lücke et al., 2017). Insgesamt wurden hohe Einsparpotentiale durch die Nutzung von Biosimilars im Vergleich zu Biologika identifiziert. So schätzen Scott Morton et al. (2018) für Deutschland ein Einsparpotenzial in Millionen US-Dollar zum Jahr 2006 von 258,45 (Erythropoese-stimulierende Agenten), 143,4 (Filgrastim) und Mehrausgaben von 48,74 (Somatotropin). Über alle verfügbaren Biologika ermitteln Hastein et al. (2012) sogar Kosten von 65 Milliarden EUR, sollten keine Biosimilars bis 2020 in den Markt eintreten.

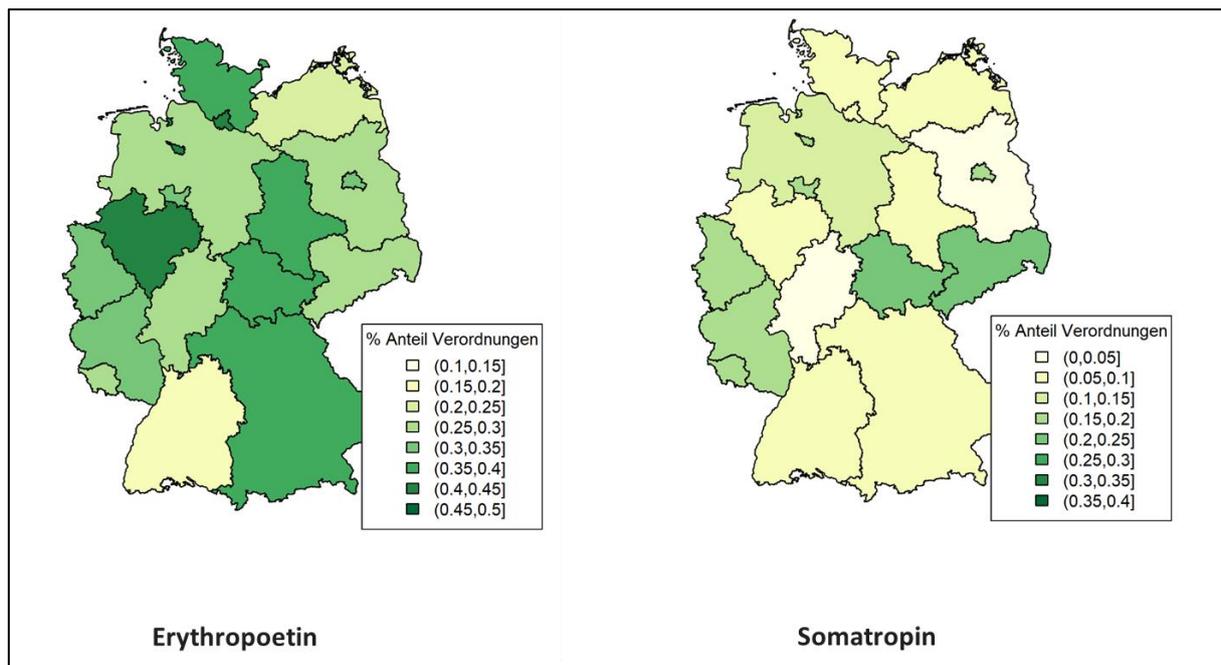


Abbildung 1: Anteil der Verordnungen von Biosimilars zu Biologika gesamt im Vergleich 2015, Quelle: eigene Berechnungen auf Grundlage der Arzneiverordnungsdaten nach §300 SGB V, bereitgestellt durch das Zi

Bei Betrachtung der Inanspruchnahme von Biosimilars im Vergleich zu Biologika lassen sich große regionale Unterschiede je nach KV-Region erkennen. Abbildung 1 zeigt die Variation in den Biosimilarquoten für die Wirkstoffe Erythropoetin und Somatotropin im Jahr 2015 auf Basis der im Nachfolgenden beschriebenen Datengrundlage. Es ist zu erkennen, dass die Variation in den erzielten Biosimilarquoten sehr hoch ist und diese zugleich stark nach Kassenärztlicher Vereinigung (KV) und

Wirkstoff variiert. Zum Beispiel war der Versorgungsanteil (DDD) des Erythropoetin-Biosimilars in Schleswig-Holstein 2015 bei 4.,2%, in Baden-Württemberg dagegen bei 15.14%. Aufgrund dieser hohen Unterschiede ist zu vermuten, dass die Anzahl der Verordnungen von Biosimilars und somit die potenziellen Einsparpotenziale ebenfalls regional stark variieren.

### **3.3 Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen durch Kassenärztliche Vereinigungen**

In Deutschland tragen die Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) durch Maßnahmen wie der Empfehlung der vorrangigen Verordnung bzw. Festsetzung von Mindestquoten dazu bei, dass Anreize für den wirtschaftlichen Einsatz neuer und kostengünstiger Medikamente zur Verfügung stehen. Im Gegensatz zum Einfluss des Marketings auf die Entscheidungen des Arztes ist die empirische Evidenz der Auswirkung dieser eher regulatorischen Steuerungsmechanismen sehr gering (Gallan, 2004). Es gibt Hinweise über die Wirkung der Richtgrößen, welche die Arzneimittelausgaben eines Arztes in der Praxis im Gesamten reguliert (Fischer et al., 2017; Schreyögg and Busse, 2005). Eine Befragung zeigte zudem, dass die Wahrscheinlichkeit der Adoption eines Alzheimerpräparats von dem wahrgenommenen Einfluss auf das Budget und der Einstellung des Arztes zur Wirksamkeit des Präparats beeinflusst wird (Ruof et al., 2002).

In Bezug auf das hohe Potenzial der Kosteneinsparungen durch den Einsatz von Biosimilars haben KVen frühzeitig nach Einführung des ersten Biosimilars begonnen, Mindestquoten oder Empfehlungen zum vorrangigen Verordnen zu vereinbaren. Bereits 2009 wurde z.B. in Nordrhein eine Quote für Erythropoese stimulierende Agenten (ESA) eingeführt. Diese haben zum Ziel, dass Ärzte vorrangig die verfügbaren, preisgünstigen Biosimilars verordnen, so dass diese einen gewissen Marktanteil erreichen, wobei der Preis keinen Einfluss hat (Altin et al., 2017). Im Vergleich dazu fokussieren andere Länder auf eine Kontrolle der Preise durch Tenderingverfahren um Wettbewerbsanreize für Hersteller von Biosimilars zu fördern. Für Italien war ein zusätzlicher Wettbewerber mit einer Preisreduktion von 10% assoziiert (Curto et al., 2014).

Es fehlt an Evidenz über die Auswirkung der Steuerungsmechanismen auf das Nutzungsverhalten der Ärzte, obwohl immer mehr solcher Steuerungsinstrumente (Mindestquoten, Leitsubstanzen, Budgets) eingesetzt werden. Im Hinblick auf Biosimilars wird davon ausgegangen, dass die Informationssignale der KVen ein wichtiger Faktor für die Entscheidung der Ärzte sind. Auf welche Funktionen und Maßnahmen einer KV dies jedoch zurückzuführen ist, wurde bisher nicht erforscht (Grandt and Schubert, 2016).

### **3.4 Arztverhalten und Kosten-Kontrollmaßnahmen**

Auch im internationalen Vergleich nimmt der Grad an Regulierungsmaßnahmen auf der Angebotsseite zu und ergänzt nachfrageseitige Maßnahmen zur Kostenkontrolle, wie z.B. Zuzahlungen um den Anstieg der Ausgaben für Arzneimittel zu begrenzen (Stargardt and Vadoros, 2014). Eine

Vielzahl der Kosten-Kontrollmaßnahmen auf der Angebotsseite adressieren das Verhalten von Ärzten bzw. Praxen, die nach dem Grad der möglichen Sanktionierung in harte (Budgets, Pre-Authorisierung, verbindliche Positivlisten) und weiche Maßnahmen (Quoten, Monitoring-Programme, Leitlinien, unverbindliche Positivlisten) unterteilt werden können.

Die Untersuchung der Auswirkungen von Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen kann dazu beitragen, die Heterogenität regionaler Unterschiede sowie des individuellen Arztverhaltens zu erklären. In diesem Zusammenhang wird davon ausgegangen, dass die ärztliche Entscheidung auch den persönlichen Präferenzen des Arztes unterliegt. In Gesundheitssystemen mit dezentralen Organisationsstrukturen wie der Selbstverwaltung in Deutschland kann daher vermutet werden, dass auch regionale Variation in Kostenkontrollmaßnahmen wie die Biosimilarquoten einen Einfluss auf die Veränderung von Behandlungsstilen nehmen.

#### **4 Zielsetzung und Fragestellung**

Ziel dieses Projektes ist es die Auswirkungen von Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen der KVen auf den Anteil von Biosimilars relativ zum Gesamtmarkt und die Anzahl an verordneten Biosimilars und Biologika zu identifizieren. Ziel ist dabei auch, Erklärungsfaktoren für die Heterogenität in der Verordnung zu identifizieren. Mit dem herangezogenen Studiendesign soll die Hypothese untersucht werden, ob die Implementierung von Steuerungsmechanismen für die Verordnung von Biosimilars zu einer höheren Inanspruchnahme dieser Wirkstoffkategorien führt. Die regionale Variation der Maßnahmen in den einzelnen KVen dient hier als natürliches Experiment um die Effekte der Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen zu identifizieren.

#### **5 Methodik**

Die Interventionen (explizite Quoten, Empfehlungen zum vorrangigen Verordnen), welche zur Steuerung der Inanspruchnahme von Biosimilars gewählt wurden, wurden auf Ebene der KVen strukturiert identifiziert. Die Auswirkung dieser Interventionen sowie der Einfluss weiterer Konfundierungsvariablen wurde anschließend mit Hilfe ökonomischer Methoden (Panelanalyse, Identifikation kausaler Effekte der Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen mit dem Potential Outcomes Framework) unter Verwendung von Routinedaten untersucht. Für die Heterogenität des Ordnungsverhaltens abhängig von der vorangegangenen Erfahrung des Arztes (Adoptionsstatus) sowie dem Ordnungsvolumen in der Praxis wurden stratifizierte Analysen durchgeführt.

##### **5.1 Datengrundlage**

Als Untersuchungsvariablen dienen die Art des Steuerungsmechanismus (vorrangiges Verordnen oder eine explizite Quote) sowie der Zeitpunkt dessen Einführung für die entsprechende KV-Region. Grundlage für diese regionalen Regulierungen sind die Arzneimittelvereinbarungen, welche jährlich

zwischen den jeweiligen KVen und den Verbänden der Krankenkassen geschlossen werden (§ 84 SGB V Arznei- und Heilmittelvereinbarung, 2019). Ziel der Vereinbarungen ist es, eine wirtschaftliche, bedarfsgerechte und qualitätsgesicherte Arzneimittelversorgung sicherzustellen. Meist werden Zielwerte und Maßnahmen zur Ausgabensteuerung genannt um ein gemeinsam festgelegtes Ausgabenvolumen zu erreichen. Werden Mindestquoten festgelegt, so werden diese als Anteil der definierten Tagesdosen (defined daily dosis, DDD) an der bevorzugten Substanz ausgegeben.

Die Arzneimittelvereinbarungen wurden durch strukturierte Suche der Webseiten der KVen und Befragung derselben identifiziert. In einem ersten Schritt wurden alle verfügbaren Arzneimittelvereinbarungen auf den Webseiten identifiziert (siehe Anhang 11.2). Da für die Jahre 2009-2015 nicht alle Vereinbarungen online verfügbar waren, wurden im nächsten Schritt die jeweiligen KVen per Email kontaktiert. Von 12 kontaktierten KVen gab es 11 Rückmeldungen. Zwei KVen erteilten keine Auskunft. Somit wurden drei KV-Regionen vollständig von der Analyse ausgeschlossen, da keine vollständige Information über die Präsenz von Vorgaben zum wirtschaftlichen Verordnen im Beobachtungszeitraum vorlagen: Hessen, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern.

Auf Basis der verfügbaren Arzneimittelvereinbarungen wurden jene drei Biologika ermittelt, für welche es Biosimilars und gleichzeitig Arzneimittelvereinbarungen vorlagen (). Alle Substanzen werden überwiegend von Fachärzten in sehr unterschiedlichen Indikationsgebieten verordnet.

*Tabelle 1: Biologische Wirkstoffe mit Biosimilarverfügbarkeit 2009-2015, welche Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen durch die KVen unterliegen*

<b>Wirkstoff</b>	<b>ATC</b>	<b>Indikationsgebiet</b>	<b>ICD 10</b>	<b>Verordnungen (2009-2015)</b>
<b>Erythropoese stimulierende Agenten (ESA)</b>	B03XA03	Anämien, Krebserkrankungen, postoperative Entzündungen, Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation	D50-D64, C00-C96, T81, T86.1, N18	3,784,943
<b>Filgrastim</b>	L03AA02	Neutropenie, schwere Neutropenie bei Krebserkrankungen, Krebserkrankungen	D70, C00-C96	330,081
<b>Somatropin</b>	H01AC01	Wachstumsstörungen	E22.0, E23.0	202,519

Anschließend wurde identifiziert zu welchem Zeitpunkt die KVen Arzneimittelvereinbarungen hinsichtlich des prioritären Verordnens sowie einer Biosimilarquote implementiert hatten. Insgesamt wurden für die drei Wirkstoffe 26 Maßnahmen identifiziert (Tabelle 2). Anhang 11.3 zeigt die Zeitverläufe der Maßnahmen nach Wirkstoff und KV.

ESA werden mit über drei Millionen Verordnungen im Beobachtungszeitraum am häufigsten verordnet. ESA regen die Bildung roter Blutkörperchen (Erythrozyten) an und werden zur Behandlung der Blutarmut von Dialysepatienten und nach Chemotherapiezyklen eingesetzt. Filgrastim wird hauptsächlich zur Behandlung von Neutropenien verordnet, z.B. aufgrund einer Chemotherapie oder Knochenmarktransplantation. Es stimuliert die Bildung neutrophiler Granulozyten im Knochenmark. Somatropin wird als Arzneimittel bei Wachstumshormonmangel vornehmlich bei jungen Menschen eingesetzt.

Der Wirkstoff Infliximab wurde zunächst berücksichtigt, jedoch von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen, da der Markteintritt von Biosimilars in der Beobachtungsperiode sehr spät stattfand (2015) und mit der Einführung von Maßnahmen durch die KVen zusammenfiel, so dass der Effekt der Maßnahmen durch die KV nicht eindeutig vom Markteintritt der Biosimilars zu trennen war.

Tabelle 2: Anzahl identifizierter Maßnahmen nach Wirkstoff und Art der Maßnahmen in den KVen, 2009-2015

	<b>Biosimilarquote</b>	<b>Prioritäres Verordnen</b>	<b>Kombination Quote &amp; prioritäres Verordnen</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Erythropoese-stimulierende Agenten (ESA)</b>	12	1	2	14
<b>Filgrastim</b>	1	3	2	6
<b>Somatropin</b>	4	1	1	6
			<i>Gesamt</i>	26

Um Einflussfaktoren auf das Verordnungsverhalten von Ärzten für die Arzneimittelgruppe der Biologika zu untersuchen, wurden die Informationen zu den identifizierten Regulierungen zum wirtschaftlichen Verordnen von Biosimilars mit drei weiteren Datenquellen zusammengeführt. Die Analysen werden durchgeführt für den Zeitraum 2009-2015. Beobachtungsebene ist jeweils auf Ebene einer Arztpraxis sowie dem Quartal.

- **Arzneiverordnungsdaten (AVD) gemäß § 300 Abs. 2 SGB V), bereitgestellt vom Zi**

Die Arzneiverordnungsdaten enthalten Rezepte, die von Patienten der Gesetzlichen Krankenversicherung in einer Apotheke eingelöst wurden. Somit geben sie Auskunft über verordnete Arzneimittel (PZN, Anzahl der Verordnungen, Preis und Abgabedatum) und den verordnenden Arzt, d.h. seine pseudonymisierten lebenslangen Arztnummer (LANR), die KV-Region und die Facharztgruppe. Informationen zum ATC-Code und zur Anzahl der definierten Tagesdosen (DDD) sowie der Bruttopreis des Arzneimittels basieren auf WIdO Angaben und wurden über die PZN an den Datensatz gefügt. Weiterhin enthält der vorliegende AVD-Datensatz Informationen zu der Betriebsstättennummer (BSNR) und der Kreisebene der Betriebsstätte.

- **Ambulante vertragsärztliche Abrechnungsdaten (VDA) gemäß § 295 SGB V, bereitgestellt vom Zi**

Der VDA-Datensatz enthält Informationen zu den Patienten eines Arztes, die während des Abrechnungszeitraumes mindestens einen Arztkontakt hatten. Diesem Datensatz wurde das durchschnittliche Patientenalter und -geschlecht der Biologika-Patienten in der Praxis, der Anteil über 65-jähriger Patienten sowie die durchschnittliche Morbiditätsstruktur der Biologika-Patienten der Praxis entnommen. Die Morbidität wurde als relativer Risikoscore in Anlehnung an das Patientenklassifikationssystem des Instituts des Bewertungsausschusses (InBA) berechnet. Die Variable gibt die erwarteten Leistungsausgaben im ambulanten Sektor wider und wurde auf Praxisebene berechnet.

- **INKAR-Daten des Bundesinstituts für Bau-, Stadt- und Raumplanung (BBSR)**

Aus den verfügbaren Daten wurden Informationen zum durchschnittlichen Einkommens in dem Kreis, in dem ein Arzt tätig ist entnommen. Die Informationen zum Einkommen auf Kreisebene der INKAR-Daten wurden mit der Einwohnerzahl des jeweiligen Kreises gewichtet. Anschließend wurde ein Mittelwert über die entsprechende Bedarfsplanungsregion der jeweiligen KV-Region gebildet und die INKAR-Daten mit den Informationen zu dem Sitz einer jeder Betriebsstättennummer (BSNR) verknüpft.

## **5.2 Untersuchungsvariablen**

Die Zielgrößen beschreiben das (1.) Ausmaß der Zielerreichung (Biosimilarquote) bzw. (2.) die Anzahl der Verordnungen eines Biosimilars je 1.000 Patienten in einer Praxis durch einen Arzt in einer KV-Region. Weiterhin werden (3.) die Anzahl der Verordnungen aller Biologika sowie Originalprodukten je 1.000 Patienten analysiert.

Die erste Zielgröße ist der Anteil eines verordneten Biosimilars an allen von einem Arzt zu einem Zeitpunkt verordneten Biologika desselben Wirkstoffes. Die zweite und dritte Zielgröße errechnet sich aus den Verordnungen der Biosimilars bzw. des Biologikums anteilig an 1.000 Patienten eines Arztes. Die Zielgrößen werden auf Quartalsebene erfasst und nur solche Ärzte betrachtet, die mindestens drei Biologika oder mehr im einem Quartal verordnen.

Unter Berücksichtigung der Literatur (Berndt et al., 2015; Fischer et al., 2018; Wang and Pauly, 2005) werden folgende Konfundierungsvariablen spezifiziert, welche dafür Rechnung tragen, dass sich die Arztpraxen bezüglich der Patientenzusammensetzung und der Erfahrung mit dem Biologikum unterscheiden bzw. die Raumstruktur erfasst, in der sich die Praxis befindet:

- Merkmale der Patienten in der Arztpraxis, die ein Biologikum erhalten:
  - Anteil der Patienten in der Praxis

- mittleres Alter der Patienten
- Anteil männlicher Patienten
- Morbiditätsindex
- Merkmale der Arztpraxis bzw. des Verordners:
  - Durchschnittlich Bruttoverkaufspreis je DDD der verordneten Biologika, einschließlich Biosimilars
  - Gemeinschaftspraxis (ja/nein)
  - Anzahl der Patienten in der Praxis
  - Facharztstatus (ja/nein)
- Merkmale der Region:
  - Haushaltseinkommen in der Region der Praxis, gewichtet nach Anzahl der Einwohner in der Region, in 1,000 EUR
  - Kreistyp klassifiziert nach Agglomerationsräumen, verstärkte Räume und Ländlichen Räumen<sup>1</sup>

Der durchschnittliche Bruttoverkaufspreis je DDD reflektiert die Preissensitivität der Verordner in Bezug auf die für Biologika und Biosimilars gestellten Verordnungen. In den Praxissoftwaresystemen sind die durch Rabatt- und Open-House Verträge vereinbarten Rabatte zwischen Hersteller und Krankenkassen nicht vollständig nachvollziehbar, insbesondere die Höhe des Rabattes. Je Quartal und Arzt wurden die Ergebnisse nach zwei weiteren Merkmalen stratifiziert:

- **Verordnungsvolumen:** Nach Anzahl der Verordnungen wurde eine Dummyvariable je Quartal gebildet, ob sich der Arzt im obersten 25%-Quartil des Verordnungsvolumens aller Ärzte in der KV-Region befindet.
- **Adoptionsstatus:** Da die Adoption von Biosimilars in den Arztpraxen über die Zeit erheblich variiert, wurde geprüft ob die verordnenden Ärzte zu Beginn der Beobachtungsperiode Erfahrung in der Verordnung von Biosimilars hatten. Es wurde überprüft, ob der Arzt in den ersten beiden Quartalen des Beobachtungszeitraums, Q1 und Q2 2009 Biosimilars verordnet hat. Wenn die erste Biosimilar-Verordnung im Zeitraum danach Erfolgte, wurde der Arzt als Adopter eingestuft, ansonsten als Non-Adopter. Entsprechend wurde eine Dummy-Variable zur Identifikation gebildet.

---

<sup>1</sup> Die die in den INKAR-Daten verfügbaren neun Kategorien für Kreistypen wurden zu drei Kreistypen (Agglomerationsräume, Verstärkte Räume Ländliche Räume) zusammengefasst.

## 5.3 Methodik und Identifikationsstrategie

### 5.3.1 Einflussfaktoren auf Biosimilarquote und Inanspruchnahme

Es wurde zunächst mit einer Panelanalyse untersucht, welche Faktoren mit der Höhe der Biosimilarquote sowie die Anzahl Verordnungen von Biosimilars, Biologika sowie den Originalprodukten in einer Praxis assoziiert sind. Das Panelmodell ist auf Ebene des Arztes  $j$  in KV  $i$  zum Zeitpunkt  $t$  wie folgt definiert:

$$Y_{ijt} = \beta_0 + \beta_1 \text{Priority} + \beta_2 \text{Quota} + \beta X_{ijt} + v_t + u_{ijt}$$

Die abhängigen Variablen bilden die in 5.2 beschriebenen Ergebnisgrößen  $Y_{ijt}$ . Die Variable  $\text{Priority} = 1$ , wenn in einer KV in Quartal  $t$  eine Vorgabe zum Prioritären Verordnen vorlag. Die Variable  $\text{Quota} = 1$  wenn in einer KV in Quartal  $t$  eine Biosimilarquote vorgegeben war. Die erklärenden Variablen werden durch die spezifizierten Konfundierungsvariablen abgebildet  $X_{ijt}$ . Diese beschreiben die Merkmale der Patienten in der Praxis, die Biosimilars erhalten, Merkmale der Praxis sowie Merkmale der Region in der der Arzt praktiziert.  $v_t$  berücksichtigt zeitspezifische Effekte auf Quartalsebene.  $u_{ijt}$  spezifiziert den Fehlerterm. Es wurden robuste Fehlerterme generiert um Heteroskedastie zu vermeiden.

Die Modelle wurden separat für die drei Wirkstoffe sowie stratifiziert nach Facharztstatus geschätzt. Anschließend wurden die Modelle für die Fachärzte weiter nach Verordnungsvolumen und dem Adoptionsstatus stratifiziert, d.h. ob die Ärzte zum ersten Mal Biosimilars in der Beobachtungsperiode verordneten. Weiterhin wurden die Regressionen erneut für jene Ärzte geschätzt, die über den Beobachtungszeitraum in allen Perioden Biologikaverordnungen aufwiesen (balanciertes Panel).

### 5.3.2 Ermittlung der Effekte einer Maßnahme durch die Kassenärztliche Vereinigung

Die Variation in der regionalen und zeitlichen Präsenz von Wirtschaftlichkeitsvorgaben kann als natürliches Experiment betrachtet werden, um die kausalen Effekte der Einführung der Maßnahmen durch die KVen zu untersuchen (Jones and Rice, 2011; O'Neill et al., 2016). Difference-in-Difference Analysen, welche als Standard für diese Art der Effektermittlung betrachtet werden, bieten die Möglichkeit, die Veränderung in der Ergebnisgröße vor und nach einer Intervention für KVen mit einer Maßnahme (Interventionsgruppe) mit KVen ohne Maßnahme (Kontrollgruppe) zu untersuchen. Für Difference-in-Difference-Analysen ist die Annahme erforderlich, dass vor Beginn einer Maßnahme die durchschnittliche Entwicklung der Ergebnisgrößen in der Interventions- und Kontrollgruppe einem parallelen Trend folgen.

Abbildung 1 zeigt exemplarisch den Verlauf der Quote für Biosimilars ausgedrückt in Verordnungen für ESA in den einzelnen KVen über die Zeit im Beobachtungszeitraum. Die Niveaus sowie die Zeit-trends unterscheiden sich sehr stark vor der Intervention, so dass die Annahme paralleler Trends, nicht aufrechterhalten werden konnte. Insbesondere bei Betrachtung der verschiedenen Ergebnisgrößen für eine bestimmte KV konnte keine eindeutige Kontroll-KV identifiziert werden.

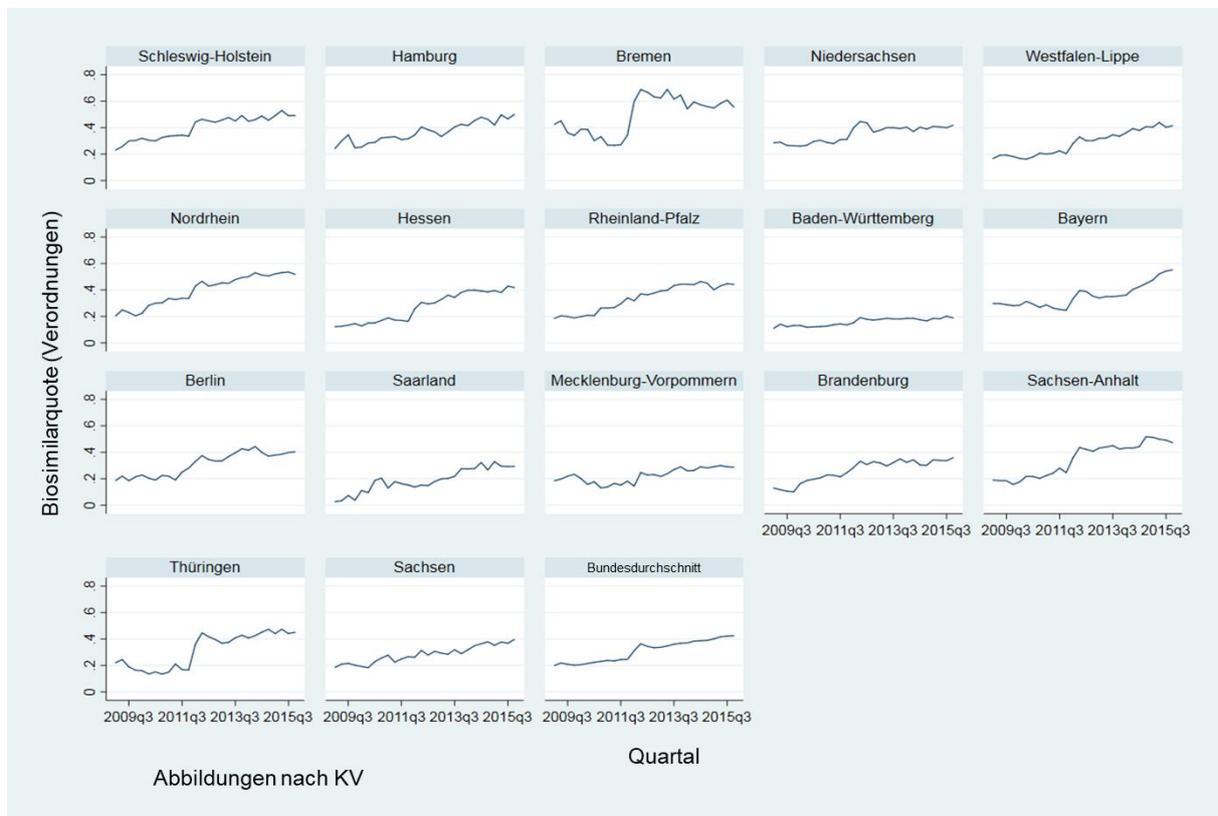


Abbildung 2: Biosimilarquote für ESA nach KV im Beobachtungszeitraum

Entsprechend des Vorgehens von O'Neill et al. (2016) wurde für die Identifikation des Effektes der Interventionen ein Lagged-Dependent-Variable Ansatz gewählt. Hierbei wird die Entwicklung der Ergebnisgröße in der Vorperiode in Interventions- und Kontrollgruppe explizit im Modell berücksichtigt. Das Regressionsmodell wird durch folgende Formel spezifiziert:

$$Y_{ijt} = X_{ijt}\beta + \sum_{k=1}^{T_0} \theta_k Y_{ji,t=k} + \tau D_i + v_{ijt}$$

Die abhängige Variable  $Y_{ijt}$  ist eine der Zielgrößen für die Höhe der Biosimilarquote sowie die Anzahl Verordnungen der Biosimilars, Originalprodukte und Biologika (siehe 5.2) für Arzt  $j$  in KV  $i$  zum Zeitpunkt  $t$ . Der Vektor  $X_{ijt}$  beschreibt die Konfundierungsvariablen nach Merkmalen der Arztpraxis, Merkmalen der Patienten die Biosimilars erhalten sowie Merkmale der Region. Der Vektor

$\sum_{k=1}^{T_0} \theta_k Y_{i,t=k}$  berücksichtigt die zeitliche Entwicklung der Ergebnisgrößen im Zeitraum vor der Intervention. Der Koeffizient  $D_i = 1$  für die Interventionsgruppe, d.h. Ärzte in der KV mit Maßnahme zum wirtschaftlichen Verordnen und  $D_i = 0$  für die Kontrollgruppe, d.h. Ärzte in KVen ohne Maßnahme zum wirtschaftlichen Verordnen. Der Effekt der Intervention wird entsprechend reflektiert durch den Koeffizienten  $\tau$ .

Um Heteroskedastie zu vermeiden, wurden die Standardfehler geclustered. Die Modelle wurden jeweils separat geschätzt für jeden Wirkstoff und Intervention bezüglich Biosimilars durch eine KV stratifiziert nach Allgemeinmedizinern und Fachärzten. Zudem wurden die Schätzmodelle für die Fachärzte weiter stratifiziert nach Adoptionsstatus und Verordnungsvolumen.

### **5.3.3 Identifikation des Effektes von Vorgaben zum wirtschaftlichen Verordnen im Lagged-Dependent Variable Ansatz**

Je Intervention und Wirkstoff wurden im Lagged-Dependent Variable Ansatz (LDV) Kontrollgruppen identifiziert, die KVen widerspiegeln, welche im Zeitraum vor der Intervention der Ziel KV ebenfalls keine Maßnahme zum wirtschaftlichen Verordnen von Biosimilars gewählt hatte. Für den Wirkstoff Filgrastim wurden zum Beispiel 6 Interventionen in 5 KVen identifiziert. So dienten die verbleibenden 10 KVen als potenzielle Kontrollgruppe, zu denen in den Arzneimittelvereinbarungen im Zeitraum keine Maßnahmen identifiziert werden konnten. Für die Einführung der Vorgabe zum prioritären Verordnen in der KV Bayern im Jahr 2013 bedeutet dies, dass alle Ärzte in den 10 KVen ohne Intervention als Kontrollgruppe berücksichtigt wurden. Die Aufnahme der Konfundierungsvariablen trägt dazu bei, dass für Unterschiede in der Struktur der Praxis (insbesondere der Anzahl an Patienten mit Biologikum-Verordnung), der Merkmale der Biologika-Patienten sowie Unterschieden in der Raumstruktur der Praxis kontrolliert wird.

Die Präzision der Effektschätzung im Lagged-Dependent-Variable Ansatz erhöht sich, je länger die Zeitperiode ist für die die Ergebnisvariablen vor Intervention beobachtet werden können. Um die Verzerrung gering zu halten, wurden entsprechend für diesen Ergebnisbericht diejenigen Interventionen berücksichtigt, für die mindestens 10 Quartale (=2,5 Jahre) vor Einführung einer Maßnahme beobachtet werden konnten. Dieses Vorgehen wurde für alle identifizierten Interventionen durchgeführt. Für neun der 22 identifizierten Interventionen war der Beobachtungszeitraum in der Vorperiode ausreichend lange (Tabelle 3), so dass diese für die Ermittlung des durchschnittlichen Effekts der Intervention auf die Ärzte (average treatment effect on the treated, ATT) berücksichtigt wurden.

Tabelle 3: Interventionen und korrespondierende Kontrollgruppen des LDV-Ansatzes

	Interventionen		Kontrollgruppen
	Intervention: Quote	Intervention: Prioritäres Verordnen	Ärzte aus KVen der Vergleichsgruppe
<b>ESA</b>	Bayern, Bremen, Niedersachsen	Bayern, Bremen	Baden-Württemberg, Niedersachsen
<b>Filgrastim</b>	Bremen	Bayern, Rheinland-Pfalz, Schleswig-Holstein	Baden-Württemberg, Berlin, Niedersachsen, Nordrhein, Sachsen, Westfalen-Lippe, Hamburg, Saarland, Sachsen-Anhalt, Thüringen
<b>Somatropin</b>	Bayern, Bremen	Bayern, Rheinland-Pfalz	Schleswig-Holstein, Baden-Württemberg, Berlin, Niedersachsen, Sachsen, Westfalen-Lippe, Hamburg, Sachsen-Anhalt, Thüringen

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Deskriptive Statistiken

Tabelle 4 zeigt die Anzahl der Ärzte nach KV-Region, die eines der untersuchten Biologika im Jahr 2013 verordnet haben. Insgesamt findet die Versorgung von Patienten mit den berücksichtigten Biologika-Wirkstoffen nur in einem Teilbereich der vertragsärztlichen Versorgung statt.

Tabelle 4: Ärzte nach KV-Region mit Biologika-Verordnungen 2013

KV	ESA	Filgrastim	Somatropin
Schleswig-Holstein	378	127	58
Hamburg	194	73	38
Bremen	67	21	28
Niedersachsen	962	284	206
Westfalen-Lippe	823	208	173
Nordrhein	938	196	161
Hessen	608	126	107
Rheinland-Pfalz	469	137	72
Baden-Württemberg	1,471	569	275
Bayern	1,507	522	261
Berlin	298	134	34
Saarland	147	31	17
Mecklenburg-Vorpommern	295	107	50
Brandenburg	312	65	30
Sachsen-Anhalt	385	133	27
Thüringen	279	125	20
Sachsen	439	189	48
<b>Total</b>	<b>9,572</b>	<b>3,047</b>	<b>1,605</b>

Tabelle 5 berichtet die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisgrößen (Biosimilarquote und Anzahl Verordnungen) nach KV-Region und charakterisiert den Anteil an Patienten mit Biosimilarverordnungen in den berücksichtigten Arztpraxen. Die Biosimilarquoten schwanken stark nach

betrachtetem Wirkstoff und Spezialisierung (Allgemeinmediziner, Fachärzte). Bei dem seit 2007 als Biosimilar verfügbaren Wirkstoff ESA liegt die Biosimilarquote bei Fachärzten bei 31.92%. Die Biosimilarquote ist für Filgrastim mit durchschnittlich 75.97% bei den Fachärzten am höchsten. Mit 9.51% bei Somatropin ist die Marktdurchdringung für diesen Wirkstoff am geringsten. Die Standardabweichungen über die KVen ist mit 4.45%-9.24% bei Fachärzten moderat. Fachärzte verordnen im Mittel ESA je Quartal an 23.8 Patienten, Filgrastim an 7.5 Patienten. Bei Somatropin ist der Anteil an Patienten, die das Arzneimittel erhalten mit durchschnittlich 2.46 Patienten je Facharztpraxis sehr gering.

Der mittlere Anteil an Patienten, die mit dem jeweiligen Biosimilar versorgt werden schwankt ebenso zwischen 0.31% der Patienten für Hausärzte für ESA und 3.37% bei Fachärzten für ESA. Die Standardabweichungen der Anteile an behandelten Patienten deuten darauf hin, dass die Variation in der Behandlungsintensität mit Patienten, die Biologika erhalten, stark variiert. Dies zeigt, dass die Arztpraxen sehr unterschiedliche Erfahrung in der Versorgung mit Biologika-Patienten haben, so dass die Größe der Praxis und die Anzahl der Patienten mit Biologika-Versorgung als Konfundierungsvariablen in die Regressionsmodelle aufgenommen wurden.

Tabelle 5: Deskriptive Statistiken der Ergebnisgrößen auf KV-Ebene, 2009-2015

Wirkstoff	Statistik	Biosimilarquote (Verordnungen)	Biosimilarquote (DDD)	Anteil Patienten mit Biosimilars in der Praxis	Patienten mit Biosimilars in der Praxis	Verordnungen Biologika	Verordnungen Biosimilars	DDD Biologika	DDD Biosimilars	Verordnungen je 1.000 Patienten gesamt	Verordnungen je 1.000 Patienten Biosimilars	
ESA	HA	Mittelwert	20.64%	20.49%	0.31%	2.53	10.9	2.99	385	120	429	111
		STD	6.51%	6.38%	0.33%	2.4	10.1	2.95	339	116	419	97.3
	FA	Mittelwert	34.73%	31.92%	3.37%	23.8	66.3	28.4	1966	733	2801	947
		STD	9.24%	8.70%	1.14%	6.43	11.1	7.22	315	231	547	273
Filgrastim	HA	Mittelwert	61.85%	61.85%	0.33%	4.36	7.37	5.35	37	27.1	28.7	20.1
		STD	15.86%	15.97%	0.27%	3.03	3.34	3.35	16.7	17.5	15.6	14.4
	FA	Mittelwert	75.94%	75.93%	1.29%	7.5	11.4	9.06	58.4	46	110	79.6
		STD	6.82%	6.78%	0.63%	2.11	2.67	2.59	15.7	14.3	55.7	43.8
Somatropin	HA	Mittelwert	3.20%	3.14%	0.04%	0.33	6.27	0.34	275	17.1	409	26.5
		STD	3.99%	3.99%	0.08%	0.42	2.5	0.42	177	19.9	659	56.7
	FA	Mittelwert	9.51%	10.33%	0.64%	2.46	23.5	2.51	1738	235	4456	626
		STD	4.45%	5.12%	0.37%	1.23	7.05	1.25	609	141	2695	424

HA: Hausarzt; FA: Facharzt

Tabelle 6 berichtet die deskriptiven Statistiken der Konfundierungsvariablen aller Ärzte im Jahr 2013 auf Ebene der für die Auswertungen berücksichtigten Arztpraxen. Die Ergebnisse zeigen insbesondere auf, dass die Merkmale der Patienten innerhalb und über die drei Wirkstoffgebiete hinweg wesentlich variieren. Die Versorgung erfolgt zu etwa 80% in der fachärztlichen Versorgung. Der Bruttoverkaufspreis je verordneter Tagesdosis war bei Filgrastim mit durchschnittlich EUR 175.81 am höchsten.

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken der Konfundierungsvariablen

Variable		ESA	Filgrastim	Somatropin	Total				
Anzahl Biologikum Patienten	Mean	54.17	19.25	23.47	37.35				
	Sd	57.32	23.16	42.08	49.51				
Anteil Biologikum-Patienten in der Praxis	Mean	0.03	0.01	0.01	0.02				
	Sd	0.07	0.03	0.02	0.05				
Anzahl Patienten in der Praxis	Mean	1,362.51	1,704.44	1,939.04	1,584.65				
	Sd	1,161.10	1,493.27	2,202.65	1,449.43				
mittleres Alter Biologikum Patienten	Mean	70.45	59.53	25.42	59.77				
	Sd	8.35	10.94	18.79	17.63				
Morbidität der Biologikum Patienten	Mean	17.26	13.54	9.06	14.54				
	Sd	3.60	3.14	3.85	4.75				
Anteil männlicher Patienten mit Biologikum	Mean	0.50	0.39	0.57	0.49				
	Sd	0.23	0.28	0.26	0.25				
Anteil Patienten Älter als 65 Jahre	Mean	0.74	0.47	0.07	0.51				
	Sd	0.23	0.25	0.19	0.36				
Haushaltseinkommen in der Region	Mean	1,699.60	1,695.37	1,702.37	1,702.10				
	Sd	173.48	177.99	167.78	173.82				
Bruttoverkaufspreis je DDD Biologika (inkl. Biosimilars)	Mean	10.98	175.21	53.24	45.84				
	Sd	3.13	94.88	18.22	70.07				
		N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Praxistyp</b>									
Einzelpraxis		4,206	38.42	1,059	69.85	1,748	54.74	9,360	47.5
Gemeinschaftspraxis		6,742	61.58	457	30.15	1,445	45.26	10,347	52.5
<b>Spezialisierung</b>									
Allgemeinmedizin		2,470	22.56	293	19.33	482	15.1	3,637	18.46
Facharzt		8,478	77.44	1,223	80.67	2,711	84.9	16,070	81.54
<b>Raumstruktur</b>									
Agglomerationsraum		5,409	49.41	814	53.69	1,637	51.27	9,864	50.05
Verstädterter Raum		4,129	37.71	575	37.93	1,165	36.49	7,343	37.26
Ländlicher Raum		1,410	12.88	127	8.38	391	12.25	2,500	12.69

## 6.2 Ergebnisse: Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Ergebnisse der Panelanalyse für die Wirkstoffgruppe ESA. Die Tabellen unterscheiden sich je nach Grundgesamtheit. Tabelle 6 beinhaltet alle Ärzte mit mindestens 3 Verordnungen in einem Quartal (unbalanciertes Panel). Tabelle 7 beinhaltet ausschließlich Ärzte, die eine Biologikaverordnung in jedem beobachteten Quartal aufweisen (balanciertes Panel). Die Ergebnisse zeigen die Assoziationen der Vorgaben zum wirtschaftlichen Verordnen mit der Biosimilarquote sowie der Anzahl an Verordnungen. Die Präsenz der Vorgabe einer expliziten Biosimilarquote durch die KV in einem Quartal war mit einer signifikant erhöhten Biosimilarquote assoziiert, sowohl bei Allgemeinmedizinern (5.83% für Biosimilarquote in DDD) als auch Fachärzten (6.62% für Biosimilarquote in DDD). Maßnahmen zum prioritären Verordnen waren signifikant positiv mit einer höheren Biosimilarquote bei den Fachärzten assoziiert, d.h. die Biosimilarquote nach Verordnungen war im Durchschnitt um 4.25% höher. Die Ergebnisse unterscheiden sich qualitativ und quantitativ nur geringfügig für die Spezifikation der Biosimilarquote durch die Anzahl Verordnungen bzw. DDD.

Für die weiteren Konfundierungsvariablen konnten ebenfalls signifikante Assoziationen mit Biosimilarquote und der Anzahl Verordnungen identifiziert werden. Die nachfolgenden Ausführungen konzentrieren sich auf die Assoziationen mit der Biosimilarquote in Anzahl der Verordnungen für Fachärzte. Signifikante Einflüsse bestanden jedoch auch für die Ergebnisgrößen, die die Anzahl der Verordnungen beschreiben. Ob der Arzt in einer Gemeinschaftspraxis praktizierte erhöhte die um +5.01

Prozentpunkte bei Fachärzten im Vergleich zur Einzelpraxis ( $p < 0.01$ ). Der Anteil der Biologikum-Patienten in der Praxis erhöhte die Biosimilarquote um +1.99 Prozentpunkte bei einem Anstieg des Anteils an Patienten um 1 Prozentpunkt in der Praxis. Eine höhere Gesamtzahl der Patienten in der Praxis war mit einer höheren Biosimilarquote assoziiert (+1.79 Prozentpunkte,  $p < 0.001$ ). Die Effektgrößen der Assoziationen mit dem Alter und dem Komorbiditäts-Index waren signifikant, jedoch geringer. Die Biosimilarquote war in Praxen von Fachärzten in ländlichen (+6.94 Prozentpunkte,  $p < 0.001$ ) und verstädterten Regionen (+0.85 Prozentpunkte,  $p < 0.01$ ) signifikant höher als in Praxen in Agglomerationsräumen. Der durchschnittliche Bruttoverkaufspreis je DDD der verordneten Biologika in der Praxis (einschließlich Biosimilars), welcher als Indikator für die Preissensitivität des Arztes dient, war negativ mit der Biosimilarquote assoziiert, wobei der Effekt sehr klein war (-0.3 Prozentpunkte bei einer Erhöhung um 10 EUR).

Die Ergebnisse zu den Regressionen für die Anzahl Verordnungen bzw. DDD für Biosimilars, Original-Biologika und im Gesamten, zeigen, dass die Vorgabe einer Biosimilarquote bzw. die Vorgabe zu prioritärem Verordnen insbesondere mit einer signifikant geringeren Anzahl an Verordnungen im Gesamten (-20.39 Verordnungen von Fachärzten) assoziiert war sowie signifikant geringeren Verordnungen der Original-Biologika (-21.64 Verordnungen von Fachärzten). Die Ergebnisse für Verordnungsvolumen in DDD als abhängige Variable weisen ein ähnliches Bild auf.

Bei den weiteren Konfundierungsvariablen ist auffällig, dass eine erhöhte Morbidität der Patienten mit einer geringeren Anzahl an Verordnungen von Biosimilars assoziiert ist sowie mit einer höheren Anzahl an Originalverordnungen. Zudem war die Anzahl der Verordnungen im Original mit positiv einem höheren Haushaltseinkommen in der Region assoziiert (17.11 Verordnungen bei Fachärzten). Abhängig von der betrachteten Ergebnisvariablen können die Modelle etwa 12.6%-98.2% der Varianz der abhängigen Variablen erklären.

Werden nur diejenigen Praxen berücksichtigt, welche über den gesamten Zeitraum durchweg Biologika verordnen (balanciertes Panel), so sinkt die Anzahl der beobachteten Arzt-Quartal Kombinationen bei ESA von 50,389 auf 23,258 bei Fachärzten und von 15,506 auf 1,074. Der Anteil an Ärzten die Biosimilars gelegentlich Verordnen ist somit hoch. Die Effekte der Assoziationen der Vorgaben von prioritärem Verordnen und Quoten mit der Biosimilarquote werden bei dieser Betrachtung im Vergleich zur Betrachtung der Effekte für alle Ärzte stärker mit Ausnahme der Effekte bzgl. prioritärem Verordnen von Allgemeinmedizinern. Dieser Effekt ist nicht signifikant.

Die Ergebnisse bezüglich der Assoziation der Biosimilarquote und einer Vorgabe zum wirtschaftlichen Verordnen bei Filgrastim zeigen signifikante Effekte bei Fachärzten auf (Tabellen siehe Anhang 11.4). Bemerkenswert ist, dass eine höhere Preissensitivität signifikant mit einer niedrigeren Biosimilarquote über beide Spezialisierungsgruppen assoziiert ist. Dies bedeutet, dass Ärzte, die im

Durchschnitt teurer verordnen, eine geringere Biosimilarquote aufweisen. Bei Betrachtung der Ergebnisse für die Anzahl der Verordnungen zeigt sich, dass in der Tendenz die Erhöhung der Biosimilarquote insbesondere durch eine höhere Anzahl an Biosimilarverordnungen erreicht wird bei gleichzeitiger Reduktion Verordnungen der Original-Biologika, allerdings sind die Effekte nicht signifikant. Die Anzahl an biosimilaren DDD je Quartal war sogar signifikant negativ mit der Präsenz einer Biosimilarquote assoziiert.

Für das Präparat Somatropin war die Vorgabe wirtschaftlichen Verordnens durch eine Quote nicht mit einer Erhöhung der Biosimilarquote und weiteren Vorgaben zum wirtschaftlichen Verordnen assoziiert (Tabellen siehe Anhang 11.4). Allerdings, konnte für die Vorgabe prioritären Verordnens ein positiver Effekt bei Verordnungen durch Fachärzte identifiziert werden (4.1%). In ländlichen Regionen war im Vergleich zu Agglomerationsräumen die Biosimilarquote signifikant geringer (-5.97% bei Fachärzten, Biosimilarquote in Anzahl Verordnungen).

Tabelle 7: Ergebnisse der Panelregression für ESA, Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen, unbalanciertes Panel

	Biosimilarquote (Verordnungen)		Biosimilarquote (DDD)		Verordnungen Biosimilars		Verordnungen Original		Verordnungen Gesamt		DDD Biosimilars		DDD Gesamt	
	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA
Prioritäres Verordnen (Referenz: keine Maßnahme)	0.0195 (.0184)	0.0425*** (.0079)	0.0212 (.0186)	0.0416*** (.0078)	-0.0813 (.0740)	-0.26 (.4209)	-7.1669*** (1.2560)	-26.7176*** (2.2009)	-7.2482*** (1.2626)	-26.9777*** (2.2688)	-3.9325 (5.5869)	-85.6776*** (23.1887)	-227.9126*** (41.7972)	-778.3284*** (94.5707)
Biosimilarquote (Referenz: keine Maßnahme)	0.0568*** (.0065)	0.0732*** (.0028)	0.0583*** (.0066)	0.0662*** (.0028)	-0.0721 (.0733)	1.2434*** (.1410)	-12.3486*** (.8881)	-21.6355*** (1.1807)	-12.4207*** (.8913)	-20.3921*** (1.1951)	8.9684 (4.7980)	39.5915*** (9.1969)	-372.0977*** (31.8985)	-498.5129*** (38.0994)
Gemeinschaftspraxis	0.0166* (.0069)	0.0501*** (.0032)	0.0073 (.0069)	0.0364*** (.0032)	-0.0833 (.2568)	-0.9782*** (.210)	25.4916*** (1.4215)	-8.4183*** (1.2298)	25.4082*** (1.4552)	-9.3965*** (1.2594)	55.8921*** (10.5912)	-125.0871*** (10.8572)	900.4228*** (46.5848)	-869.1085*** (43.9353)
Anteil Biologikum-Patienten in der Praxis	2.6142*** (.2909)	1.9923*** (.0408)	2.4512*** (.2773)	1.8144*** (.0373)	1261.5811*** (37.5448)	1212.0579*** (6.2895)	339.1543*** (69.8181)	218.8534*** (16.7801)	1600.7353*** (73.6970)	1430.9113*** (17.9936)	24506.9312*** (1358.5718)	24495.2246*** (321.0626)	31770.0437*** (1533.3064)	30345.7432*** (663.6244)
mittleres Alter Biologikum Patienten	0.0022*** (.0004)	0.0017*** (.0003)	0.0022*** (.0004)	0.0021*** (.0003)	0.0038 (.0033)	0.0015 (.0063)	-0.3522*** (.0272)	0.0886 (.0607)	-0.3484*** (.0271)	0.0901 (.0608)	-0.3524* (.1616)	5.4418*** (.6798)	-13.9871*** (1.1458)	22.9214*** (2.2334)
Morbidität der Biologikum Patienten	-0.0001 (.0006)	0.0019*** (.0006)	-0.0002 (.0006)	0.0001 (.0006)	-0.0050* (.0025)	-0.0913*** (.0219)	0.4510*** (.0488)	0.6006*** (.1609)	0.4461*** (.0490)	0.5093** (.1634)	-1.0643*** (.1926)	-23.1846*** (1.7908)	8.8730*** (1.4840)	-73.3791*** (6.1888)
Anteil männlicher Patienten mit Biologikum	-0.0077 (.0082)	-0.0141 (.0091)	-0.0087 (.0083)	-0.0432*** (.0092)	0.0007 (.0439)	-0.3629 (.2711)	3.9964*** (.4679)	42.1150*** (1.9942)	3.9971*** (.4680)	41.7521*** (2.0023)	-3.1741 (2.4283)	-276.5290*** (32.4534)	96.2772*** (16.2543)	510.3221*** (82.8695)
Anteil Patienten Älter als 65 Jahre	-0.0123 (.0114)	0.0541*** (.0116)	-0.0113 (.0114)	0.0627*** (.0119)	-0.0482 (.0370)	1.3010*** (.2936)	0.1834 (.6812)	-2.894 (2.4698)	0.1352 (.6803)	-1.5929 (2.4846)	6.5385 (3.3959)	249.8358*** (31.2131)	41.5105 (36.6936)	91.5193 (100.2694)
Anzahl Patienten in der Praxis (in 1000 Patienten)	0.0065* (.0032)	0.0179*** (.0015)	0.0093** (.0033)	0.0243*** (.0015)	0.1294 (.1040)	0.5135*** (.0739)	-13.3985*** (.6959)	-22.9718*** (.5190)	-13.2690*** (.7012)	-22.4583*** (.5201)	-10.8759** (4.0794)	-14.0338*** (3.9275)	-448.8128*** (23.3381)	-801.4492*** (17.1204)
Bruttverkaufspreis je DDD Biologika / Biosimilars	-0.0015 (.0012)	-0.0003** (.0001)	-0.0015 (.0012)	-0.0002 (.0001)	-0.0019 (.0018)	-0.0135*** (.0033)	0.0507* (.0255)	0.0394 (.0362)	0.0488* (.0239)	0.0258 (.0352)	-0.3104 (.2909)	-0.3052 (.3801)	0.7615*** (.2162)	-1.0780* (.4901)
Haushaltseinkommen in der Region	0.0124 (.020)	-0.0161 (.0083)	0.0096 (.0201)	-0.0149 (.0083)	0.3674 (.2019)	-1.0049* (.4906)	13.4389*** (1.5808)	17.1130*** (2.9772)	13.8063*** (1.6290)	16.1081*** (3.0458)	-103.3230*** (15.1922)	-122.0635*** (29.2734)	207.3355*** (56.480)	323.2004** (104.3548)
Verstädterte Region (Referenz: Agglomerationsraum)	-0.0224*** (.0063)	0.0085** (.0029)	-0.0253*** (.0064)	0.0054 (.0029)	-0.1267 (.0774)	-0.6509*** (.1479)	-10.9606*** (.9825)	-4.5541*** (1.1109)	-11.0873*** (.9942)	-5.2050*** (1.1237)	-36.1458*** (4.4628)	-38.7474*** (8.8272)	-442.0559*** (33.4619)	-176.8456*** (36.3191)
Ländliche Region (Referenz: Agglomerationsraum)	-0.0105 (.010)	0.0694*** (.0047)	-0.0117 (.0101)	0.0661*** (.0047)	0.4666* (.1835)	0.505 (.3487)	-13.8379*** (1.0624)	-13.2975*** (1.8944)	-13.3713*** (1.0883)	-12.7925*** (1.9592)	-32.0805*** (7.5423)	-60.8166*** (17.7173)	-519.9016*** (34.6191)	-461.0504*** (69.1999)
Fixed Effects Zeit	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Intercept	0.0469 (.0505)	0.0859*** (.0234)	0.0444 (.0507)	0.0818*** (.0235)	-1.4102 (.7281)	1.0049 (1.0986)	27.9241*** (4.2156)	27.0366*** (6.7835)	26.5140*** (4.3098)	28.0415*** (6.8922)	288.0831*** (37.9734)	534.8562*** (67.5459)	1725.7671*** (147.8168)	2674.1948*** (240.9480)
N (Arzt-Quartal Kombinationen)	15506	50389	15506	50389	15506	50389	15506	50389	15506	50389	15506	50389	15506	50389
r2	0.051	0.280	0.048	0.244	0.971	0.971	0.155	0.102	0.460	0.522	0.827	0.780	0.288	0.335
F	8.828	248.2523	9.0079	219.1371	360.2855	6270.1721	18.5261	97.0192	43.9717	446.6649	73.5159	750.237	33.0172	216.6385
rmse	0.3603	0.2937	0.3629	0.2931	5.4099	15.8224	50.2397	109.9782	50.5888	111.9501	282.1512	977.6901	1702.7494	3757.0361

Allg: Allgemeinmediziner, FA: Facharzt, Verordnungen und DDD jeweils ausgedrückt je 1.000 Patienten in der Praxis; Standardfehler in Klammern; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

Tabelle 8: Ergebnisse der Panelregression für ESA, Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen, balanciertes Panel

	Biosimilarquote (Verordnungen)		Biosimilarquote (DDD)		Verordnungen Biosimilars		Verordnungen Original		Verordnungen Gesamt		DDD Biosimilars		DDD Gesamt	
	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA
Prioritäres Verordnen (Referenz: keine Maßnahme)	-0.0209 (.0597)	0.0582*** (.0103)	-0.0012 (.0589)	0.0550*** (.0102)	-1.5336 (1.0416)	0.1243 (.7165)	35.9924 (58.9778)	-103.5314** (37.0658)	-30.9552 (18.5299)	-27.0905*** (3.4572)	-1101.1061 (585.5396)	-731.6749*** (129.2007)	-29.4216 (18.2732)	-27.2148*** (3.3281)
Biosimilarquote (Referenz: keine Maßnahme)	0.1631*** (.0177)	0.0970*** (.0037)	0.1452*** (.0179)	0.0867*** (.0037)	-0.6411 (.3776)	2.7422*** (.240)	50.0388 (31.4673)	57.7996*** (15.3301)	-56.3706*** (6.8659)	-26.1011*** (1.7692)	-1453.5684*** (239.7207)	-590.0589*** (52.6893)	-55.7294*** (6.8269)	-28.8433*** (1.7470)
Gemeinschaftspraxis	-0.0275 (.0170)	0.0261*** (.0042)	-0.0481** (.0180)	0.0178*** (.0042)	0.8584* (.3442)	-0.1101 (.2613)	158.7189*** (30.4813)	-111.1019*** (16.660)	-35.0369* (14.0311)	-12.6535*** (1.8751)	-958.2041* (444.9524)	-968.4867*** (64.6088)	-35.8953* (13.9878)	-12.5434*** (1.8406)
Anteil Biologikum-Patienten in der Praxis	4.5362*** (.3393)	2.3637*** (.0507)	4.4466*** (.3234)	2.1760*** (.0470)	1303.0993*** (19.2653)	1212.0664*** (6.5997)	29060.7304*** (691.3574)	26449.6965*** (400.8292)	1391.9939*** (137.4950)	1313.9711*** (18.9167)	20392.7092*** (4772.0977)	28670.6858*** (658.1143)	88.8947 (136.2848)	101.9047*** (17.1031)
mittleres Alter Biologikum-Patienten	-0.0042 (.0030)	-0.0022*** (.0006)	-0.0036 (.0030)	-0.0009 (.0006)	-0.0798 (.0505)	0.0308 (.0248)	6.8739 (4.2548)	3.1061 (1.9974)	-2.7149* (1.2712)	0.2966 (.2011)	-71.7434 (41.9435)	13.0997 (7.5684)	-2.6350* (1.2732)	0.2657 (.2011)
Morbidität der Biologikum Patienten	-0.0033 (.0022)	-0.0013 (.0008)	-0.0055* (.0022)	-0.0033*** (.0009)	0.1079* (.0456)	-0.0533 (.0402)	-36.4091*** (3.8882)	-51.6696*** (2.9744)	-2.7093 (1.9635)	-1.0895** (.3358)	-259.0270*** (63.1901)	-171.7803*** (12.5567)	-2.8172 (1.9602)	-1.0362** (.3293)
Anteil männlicher Patienten mit Biologikum	0.0409 (.0985)	-0.0853*** (.0212)	-0.1048 (.1032)	-0.1579*** (.0217)	-1.5517 (1.1971)	1.5549* (.720)	-565.0736*** (128.0159)	-1042.8739*** (82.5391)	62.1099 (46.2840)	57.8951*** (6.3409)	942.5673 (1474.4272)	429.2921* (214.1497)	63.6616 (46.2074)	56.3402*** (6.3076)
Anteil Patienten Älter als 65 Jahre	0.6523*** (.0958)	0.2004*** (.0245)	0.6794*** (.0961)	0.2227*** (.0250)	-2.7110* (1.1419)	0.7259 (.9857)	1017.5390*** (131.4596)	862.5329*** (77.7816)	90.2632* (40.4501)	13.7346 (7.8262)	3992.4774** (1324.0138)	1156.7229*** (273.1280)	92.9742* (40.4457)	13.0088 (7.7601)
Anzahl Patienten in der Praxis (in 1000 Patienten)	0.0651*** (.0105)	0.0460*** (.0028)	0.0605*** (.0099)	0.0483*** (.0028)	0.3700* (.1549)	0.6929*** (.1081)	7.4894 (12.0271)	19.6472** (7.0191)	-82.7900*** (6.8229)	-37.6627*** (1.1689)	-2772.0153*** (219.2549)	-1167.8873*** (34.6299)	-83.1600*** (6.8179)	-38.3556*** (1.1684)
Bruttoverkaufspreis je DDD Biologika / Biosimilars	-0.0131*** (.0035)	-0.0004 (.0003)	-0.0123*** (.0036)	-0.0003 (.0004)	-0.0919* (.0439)	-0.0469* (.0195)	-19.4385*** (3.4165)	0.2737 (1.6538)	-4.2280*** (1.2421)	-0.0502** (.0176)	-250.3054*** (42.5379)	-0.986 (1.2645)	-4.1362*** (1.2358)	-0.0032 (.0319)
Haushaltseinkommen in der Region	-0.2246*** (.0679)	-0.0184 (.0115)	-0.2224** (.0690)	-0.0002 (.0116)	5.5929*** (1.4357)	0.0848 (.7615)	-857.8726*** (156.7119)	148.7402** (50.3407)	271.1664*** (31.9569)	23.9084*** (4.7628)	8962.5739*** (1123.5211)	453.4407*** (161.5212)	265.5735*** (31.8911)	23.8236*** (4.6977)
Verstädterte Region (Referenz: Agglomerationsraum)	-0.0011 (.0161)	0.0153*** (.0037)	-0.0034 (.0161)	0.0156*** (.0037)	0.8091* (.3286)	-0.9773*** (.2287)	-207.3256*** (26.9615)	-72.8177*** (13.1337)	-42.5904*** (6.5896)	-10.5560*** (1.7047)	-2096.2226*** (215.6325)	-376.2013*** (50.2967)	-43.3995*** (6.5822)	-9.5787*** (1.6851)
Ländliche Region (Referenz: Agglomerationsraum)	-0.0318 (.0308)	0.0737*** (.0056)	-0.0414 (.0303)	0.0696*** (.0057)	0.8629 (1.0026)	3.4236*** (.4979)	-206.0804*** (36.9827)	-15.3837 (24.4142)	-74.9279*** (10.2633)	-12.3882*** (2.5229)	-2924.3714*** (338.1823)	-392.1615*** (100.3571)	-75.7908*** (9.9359)	-15.8118*** (2.4269)
Fixed Effects Zeit	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Intercept	0.5371* (.2418)	0.3158*** (.0420)	0.5796* (.2397)	0.2286*** (.0409)	-3.9924 (5.0258)	-5.1641* (2.1833)	1634.7837*** (392.5653)	686.5260*** (136.6660)	-16.0762 (85.2512)	49.0913*** (14.0327)	3181.0355 (2933.1642)	5308.9102*** (496.4196)	-12.0838 (85.3060)	54.2555*** (13.9269)
N (Arzt-Quartal Kombinationen)	1,074	23,258	1,074	23,258	1,074	23,258	1,074	23,258	1,074	23,258	1,074	23,258	1,074	23,258
r2	0.472	0.403	0.463	0.366	0.982	0.967	0.830	0.793	0.458	0.505	0.391	0.366	0.414	0.126
F	24.2576	230.3683	22.484	204.1422	359.933	2793.9552	75.8904	385.3093	41.6808	294.5729	16.2194	150.7003	23.1649	52.4035
rmse	0.217	0.251	0.2164	0.2502	4.9084	16.295	380.6576	982.9619	128.7749	109.1614	4480.4108	3480.4717	128.5084	107.0579

Allg: Allgemeinmediziner, FA: Facharzt, Verordnungen und DDD jeweils ausgedrückt je 1.000 Patienten in der Praxis; Standardfehler in Klammern; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

### 6.3 Ergebnisse: Effekt der Intervention auf Biosimilarquote und Verordnungsverhalten

Die Ergebnisse der LDV Analyse unterscheiden sich insbesondere nach betrachtetem Wirkstoff und Art der Intervention sowie der Facharztgruppe (Allgemeinmediziner bzw. Spezialisten) (Tabelle 10). Insbesondere bei den Regressionen der Allgemeinmediziner ist die Anzahl an Beobachtungen teilweise niedrig. Die Interpretation der Ergebnisse konzentriert sich daher auf die Gruppe der Fachärzte.

Für die Interpretation der Ergebnisse ist zudem die Ausgangslage vor Einführung der Maßnahme zum wirtschaftlichen Verordnen zu berücksichtigen (Tabelle 9). Insbesondere beim Wirkstoff Filgrastim war die Biosimilarquote bereits vor den Maßnahmen durch die KVen sehr hoch und erreichte in Bayern vor Einführung der Vorgabe zum prioritären Verordnen im Mittel bereits 82.26%.

Tabelle 9: Biosimilarquote und Anzahl Verordnungen im Jahr vor Einführung einer Maßnahme zum wirtschaftlichen Verordnen

Wirkstoff	Intervention	Biosimilarquote (Verordnungen) im Jahr vor der ersten Intervention	Verordnungen Biosimilars	Verordnungen gesamt
ESA	BREprio	28.78%	4.09	24.86
	BYprio	36.76%	23.98	43.44
Filgrastim	BYprio	82.26%	9.26	10.51
	BREprio	79.03%	9.47	10.94
	RPprio	83.55%	7.66	8.68
	SHquot	64.87%	6.79	8.52
Somatropin	BREquot	14.59%	5.54	25.26
	BYprio	3.67%	1.51	18.78
	RPprio	18.67%	2.56	11.89

Für ESA kann ein signifikant positiver Einfluss von Quoten bzw. Vorgaben zum prioritären Verordnen auf das Verordnungsverhalten identifiziert werden. Durch die Einführung der Quote in Bayern stieg der Verordnungsanteil von Biosimilars um 4.87 Prozentpunkte nach Einführung der Vorgabe zum prioritären Verordnen bzw. 10.07 Prozentpunkte nach Einführung der Quote an ( $p < 0.001$ ) im Durchschnitt. Dies wurde insbesondere durch eine Reduktion der Gesamtzahl der Verordnungen erreicht (-17.35 Verordnungen nach Einführung der Biosimilarquote,  $p < 0.01$ ) während die Zahl der Verordnungen für Biosimilars in etwa konstant blieb (-0.88 Verordnungen nach Einführung der Biosimilarquote, nicht signifikant). Die Effekte für die KV Bremen sind stärker (+33.68 Prozentpunkte nach Einführung des prioritären Verordnens,  $p < 0.001$ , +18.95 Prozentpunkte nach Einführung der Biosimilarquote). Die Erhöhung der Zielerreichung ist sowohl durch eine Reduzierung der Originalverordnungen sowie der Anzahl der Biosimilarverordnungen zurückzuführen.

Bei Filgrastim waren die Schätzer des Effektes der Intervention auf die Biosimilarquote überwiegend positiv, allerdings nicht signifikant. In der Tendenz verordneten die Ärzte nach Einführung der Maßnahme insgesamt zurückhaltender (-2.27 Verordnungen Gesamt nach Einführung einer Quote in Bremen). Für die Maßnahmen der KV Schleswig-Holstein ist das Gesamtbild ausschlaggebend. Die erste Maßnahme (Biosimilarquote) führte zu einem signifikanten Anstieg der Biosimilarquote ohne Veränderung der Anzahl Verordnungen oder DDDs Gesamt, für Original-Biologika, und Biosimilars bei den Fachärzten (+5.86 Prozentpunkte). Die zweite Intervention zum prioritären Verordnen im Anschluss konnte im Vergleich zur Situation vor Einführung einer Quote die Biosimilarquote ebenfalls signifikant erhöhen. Wird im LDV-Modell der Zeitraum berücksichtigt, in dem eine Biosimilarquote vorlag, ist der durchschnittliche Effekt der Intervention negativ (-14.41 Prozentpunkte).

Für Somatropin finden wir keine signifikanten Effekte der Interventionen auf die Biosimilarquote, d.h. die Einführung einer Quote für Biosimilars führt zu keiner signifikanten Änderung im Verschreibungsverhalten des Arztes im Vergleich zu KVen, die in dem Zeitraum keine Maßnahme aufweisen. Nach der zweiten Intervention zum prioritären Verordnen sinkt jedoch die Gesamtzahl der Verordnungen bei Fachärzten (-6.67) während die Gesamtzahl an verordneten biosimilaren DDDs ansteigt (+233.97)

Tabelle 10: Durchschnittlicher Effekt in der KV mit Intervention (average treatment effect on the treated) der Einführung einer Vorgabe zum prioritärem Verordnen / Biosimilarquote nach Wirkstoff und Intervention für Ergebnisvariablen zu Biosimilarquote, Anzahl Verordnungen, DDD, robuste Standardfehler

Wirkstoff	Intervention	Biosimilarquote (Verordnungen)		Biosimilarquote (DDD)		Verordnungen Biosimilars		Verordnungen Original		Verordnungen Gesamt		DDD Biosimilars		DDD Gesamt	
		Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA
ESA	BYprio	0.0017 (.0981)	0.0487*** (.0121)	0.0326 (.1042)	0.0526*** (.0113)	9.0291 (8.5289)	0.4585 (.9379)	237.7406** (82.1676)	-4.0165 (3.9421)	-304.2954** (113.7248)	-10.5547 (5.9399)	275.5516 (198.6804)	-52.25 (57.8485)	-1558.3306 (1972.2219)	-376.2950** (138.6788)
	BYquot	0.8910** (.2672)	0.1007*** (.0126)	0.9000*** (.0655)	0.0935*** (.0122)	-19.3788 (24.5394)	-0.8771 (1.1343)	16.0176 (224.8478)	-4.2423 (4.8250)	57.5845 (75.9478)	-17.3571** (6.6631)	516.8622 (312.3447)	-23.466 (56.8036)	5339.4743 (3939.0409)	-704.8501** (256.9723)
	BREprio		0.3368*** (.0289)		0.2889*** (.0274)		8.7861** (3.3444)		-19.7612** (7.0214)		-13.2743 (8.3945)		-77.8129 (95.5154)		-1021.1951*** (217.8210)
	BREquot		0.1895*** (.0197)		0.1542*** (.0181)		1.3171 (1.4390)		9.4054* (4.5201)		-4.5009 (5.8918)		-67.6418 (70.8406)		153.3704 (224.4105)
	NSquot	-0.0035 (.0476)	0.019 (.0219)	0.0085 (.)	0.0033 (.0188)	-3.4621 (.)	-2.0468 (1.7334)	96.8898 (313.2009)	2.9395 (10.9293)	-59.7317 (64.6418)	-16.263 (8.9218)	140.6249 (.)	-132.607 (118.7050)	-2880.2033 (2791.6767)	-662.9901* (293.8767)
Filgrastim	BYprio		0.0324 (.0197)		0.0352 (.0214)	1.0596* (.4309)		-0.9977 (.5454)		2.2525* (1.0365)		1.7003 (4.2080)	-3.0676 (7.1009)		
	BREprio		0.0395 (.0257)		0.0414 (.0260)		0.1872 (.7288)		12.2396* (5.0972)		0.1106 (2.2371)	-1.9922 (1.1360)		12.6882 (15.3841)	
	BREquot		-0.0249 (.0180)		-0.0269 (.0174)		-0.0374 (.6149)		17.8071*** (4.4388)		-2.2663** (.8259)	0.5552 (.3777)		-13.7170* (5.9569)	
	RPprio (n=69/371)	-0.9179*** (.2482)	0.0747 (.0490)	-0.8614*** (.2137)	0.0786 (.0519)	155.8276 (195.3672)	1.9447 (1.0406)	401.6354* (176.5079)	-0.0534 (5.8617)	-201.0597 (291.2760)	-1.9994 (1.6416)	0.4648 (.5755)	14196.2699* (6748.4633)	13.4746 (650.3676)	-22.6836* (9.2721)
	SHquot		0.0586** (.0206)		0.0678** (.0210)		0.5819 (.6244)		1.7897 (4.4199)		1.3592 (1.5475)	-0.7039 (1.0584)		10.5318 (9.9197)	
	SHPrio	-0.0163 (.0136)	-0.1441* (.0679)	-0.0146 (.0122)	-0.1629* (.0705)	1.5805 (3.5135)	2.7653 (1.6046)	1.4903 (1.2413)	1.668 (8.8917)	3.0708 (3.6116)	5.447 (4.3506)	5.1891 (3.4894)	-9.8686 (17.1420)	-3.4812 (16.7176)	3.6428 (18.0076)
	SHPrio2	-0.0156 (.0115)	0.1883** (.0723)	-0.014 (.0103)	0.1702* (.0732)	1.6272 (3.3672)	1.1042 (.7666)	1.3877 (1.2012)	-18.5982 (13.8408)	3.0149 (3.4982)	1.5496 (1.9171)	-0.2858 (1.7924)	-9.4321 (16.8684)	-3.5445 (16.7775)	-10.521 (11.6690)
Somatropin	BYquot		0.004 (.0137)		-0.0204 (.0150)		-0.2513 (.1445)		-3.6049 (3.4412)		-5.182 (3.8579)		-53.7539 (49.8245)		-593.1433 (318.0129)
	BYprio	-0.2438 (.1226)	0.0012 (.0110)	-0.9342 (.5111)	-0.003 (.0127)		0.084 (.0955)	-21.5124 (35.8662)	6.2676 (4.1725)	-41.1291 (40.1137)	7.7587 (4.9043)	-113.3284 (68.3711)	-3.6105 (41.9966)	-183.6919 (447.3837)	103.7713 (439.5290)
	BREquot		0.0077 (.0133)		0.0255 (.0167)		0.0174 (.1185)		-3.6721 (2.8107)		-2.7744 (3.3670)		14.5762 (-41.5481)		207.9423 (313.8090)
	RPprio2		0.0189 (.0107)		0.0311 (.0173)		0.0628 (.1058)		-8.6413* (3.5607)		-6.7677* (3.2690)		233.9650** (72.6714)		-375.7869 (304.1782)

Allg: Allgemeinmediziner, FA: Facharzt, Verordnungen und DDD jeweils ausgedrückt je 1.000 Patienten in der Praxis; Standardfehler in Klammern; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001; Die Intervention Shprio 2 berichtet die Einführung einer Vorgabe zum Prioritären Verordnen nach Einführung einer Quote in Schleswig-Holstein und berücksichtigt im LDV-Ansatz nicht den Zeitraum, in dem die Quotenregulierung aktiv war.

#### **6.4 Stratifizierung nach Verordnungsvolumen und Adoptionsstatus**

Die Ergebnisse der Stratifizierung nach Verordnungsvolumen zeigen für den Wirkstoff ESA, dass sich die Effekte der Interventionen für Fachärzte die im obersten Quartil des Verordnungsvolumens je Quartal und Praxis für diesen Wirkstoff höher ausfallen als für Praxen die entsprechend darunter liegen. Zum Beispiel liegt der Effektschätzer der Einführung einer Quote in Bayern bei Ärzten mit hohem Verordnungsvolumen bei 14.26 Prozentpunkten, bei Ärzten außerhalb dieser Gruppe bei 5.06 Prozentpunkten. Bei Filgrastim zeigen sich für die Einführung einer Quote in Bayern im Vergleich zum gepoolten Effektschätzer für Fachärzte (+3.24 Prozentpunkte) bei einer Stratifizierung nach Verordnungsvolumen signifikante Effekte für die Gruppe der Ärzte mit hohem Verordnungsvolumen (-5.77 Prozentpunkte). Der Effekt für die Gruppe der Ärzte mit normalem Verordnungsvolumen ist nicht signifikant, aber positiv (+5.11 Prozentpunkte) was darauf hindeutet, dass sich die Einflüsse der Intervention unterschiedlich auf die Ärzte und abhängig von ihrem Verordnungsvolumen auswirken. Auch bei Somatropin zeigt sich nun für die Einführung einer Quote in der KV Nordrhein nun ein signifikant positiver Effekt bei Ärzten mit hohem Verordnungsvolumen (+3.69 Prozentpunkte).

Tabelle 11: Stratifizierte Ergebnisse nach Verordnungsvolumen, LDV-Ansatz, Fachärzte

Wirkstoff	Intervention	Biosimilarquote (Verordnungen)		Biosimilarquote (DDD)	
		<3. Quartil	> 3. Quartil	<3. Quartil	> 3. Quartil
ESA	BYprio	0.0422* (.0190)	0.0503*** (.0134)	0.0433* (.0171)	0.0463*** (.0129)
	BYquot	0.0506** (.0190)	0.1426*** (.0172)	0.0561** (.0193)	0.1165*** (.0162)
	BREprio	0.2883*** (.0376)	0.3567*** (.0474)	0.2500*** (.0356)	0.2985*** (.0469)
	BREquot	0.2158*** (.0324)	0.1364*** (.0198)	0.1901*** (.0316)	0.0813*** (.0180)
	NSquot	-0.0213 (.0414)	0.0673** (.0255)	-0.0328 (.0386)	0.0610** (.020)
Filgrastim	BYprio	0.0511 (.0768)	-0.0577*** (.0162)	0.0921 (.0863)	-0.0644*** (.0170)
	BREprio	-0.005 (.0369)	0.0383 (.0408)	-0.0064 (.0334)	0.039 (.0407)
	BREquot	-0.0685 (.0354)	-0.0097 (.0184)	-0.0523 (.0358)	-0.011 (.0173)
	RPprio		-0.0327 (.0529)		-0.0531 (.0563)
	SHprio		-0.0892 (.0582)		-0.1015 (.0625)
	SHprio2	0.6716*** (.1538)	0.0737 (.0858)	0.6655*** (.1602)	0.0518 (.0819)
	SHquot	0.0996* (.0463)	0.0454 (.0332)	0.1119* (.0468)	0.0537 (.0346)
Somatropin	BREquot	-0.0052 (.0315)	0.0214 (.0226)	0.0183 (.0304)	0.0098 (.030)
	BYquot	0.0513 (.0421)	0.0093 (.0150)	-0.0391 (.0271)	-0.0264 (.0185)
	NRquot	0.0271 (.0177)	0.0369** (.0113)	0.0199 (.0167)	0.0369** (.0123)
	RPprio2	0.0398* (.0170)	-0.0709*** (.0160)	0.0833** (.0261)	-0.0520* (.0215)

< 3. Quartil: Arztpraxis befindet sich nicht im obersten Quartil des Verordnungsvolumens für Wirkstoff, >3. Quartil: Arztpraxis befindet sich im obersten Quartil des Verordnungsvolumens, Verordnungen und DDD jeweils ausgedrückt je 1.000 Patienten in der Praxis; Standardfehler in Klammern; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001; Die Intervention Hprio 2 berichtet die Einführung einer Vorgabe zum Prioritären Verordnen nach Einführung einer Quote in Schleswig-Holstein und berücksichtigt im LDV-Ansatz nicht den Zeitraum, in dem die Quotenregulierung aktiv war.

Bei Stratifizierung der Ergebnisse nach Adoptionsstatus (d.h. Ärzte, die Biosimilars in der Beobachtungsperiode erstmalig Biosimilars einsetzen werden als Adopter klassifiziert) unterscheiden sich die Effektschätzer. So ist der Effekt der Einführung einer Quote auf die Biosimilarquote in der KV Bayern für diejenigen Ärzte höher, welche ESA erstmalig im Beobachtungszeitraum einsetzen (+17.65 Prozentpunkte im Vergleich zu +6.81 Prozentpunkte für diejenigen Ärzte, die ESA bereits zu Beginn der Beobachtungsperiode verordneten). Bei Filgrastim war die Anzahl der Beobachtungen für die Gruppe der erstmaligen Adopter sehr gering, so dass keine stratifizierten Ergebnisse berichtet werden. Bei Somatropin zeigen sich in den stratifizierten Ergebnissen nach Adoptionsstatus teilweise negative Effekte der Interventionen auf die Quote. Insbesondere ist der Effekt der Intervention bei Ärzten die die biosimilare Version von Somatropin erstmalig verordnen in Bremen und Rheinland-Pfalz signifikant negativ.

Tabelle 12: Stratifizierte Ergebnisse nach Adoptionsstatus, LDV-Ansatz, Fachärzte

Wirkstoff	Intervention	Biosimilarquote (Verordnungen)		Biosimilarquote (DDD)	
		Non-Adopter	Adopter	Non-Adopter	Adopter
ESA	BYprio	0.0419** (.0140)	0.0291 (.0269)	0.0502*** (.0131)	0.0549* (.0220)
	BYquot	0.0681*** (.0159)	0.1765*** (.0275)	0.0619*** (.0153)	0.2265*** (.0296)
	BREprio	0.3340*** (.0325)		0.2742*** (.0302)	
	BREquot	0.2034*** (.0221)	-0.0152* (.0068)	0.1694*** (.0202)	-0.0340*** (.0067)
	NSquot	0.0105 (.0291)	0.0045 (.0250)	-0.015 (.0233)	0.0138 (.0241)
Somatropin	BYprio	-0.0758** (.0286)	-0.0165 (.0096)	0.0236 (.0272)	0.0111 (.0122)
	BYquot	0.2485 (.2463)	-0.0029 (.0042)	1.654 (.8433)	-0.0137* (.0067)
	BREquot	0.0503 (.0709)	-0.3948*** (.1116)	0.1615 (.1017)	-0.0544 (.1141)
	RPprio2	0.2234 (.1218)	-0.0437*** (.0121)	-0.144 (.1046)	-0.0198 (.0111)

Adopter: Facharzt verordnet Biosimilars im Beobachtungszeitraum neu, Verordnungen und DDD jeweils ausgedrückt je 1.000 Patienten in der Praxis; Standardfehler in Klammern; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001;

## 7 Diskussion

Biologika sind ein stark wachsender und kostenintensiver Markt mit hohem potenziellen Einsparpotenzial für die deutsche Gesetzliche Krankenversicherung. Ziel des Projektes war es, Faktoren für die regionale Variation der Biosimilarquoten zu identifizieren und zu prüfen ob die Vorgabe von Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen (prioritäres Verordnen, Mindestquote) das Verhalten der Ärzte in Bezug auf die Höher der Quote und Verordnungsvolumen verändert.

Nach Berücksichtigung weiterer Konfundierungsvariablen in Bezug auf die Heterogenität der Praxisstruktur und der räumlichen Lage der Praxis wiesen Arztpraxen in KVen, welche Vorgaben zum wirtschaftlichen Verordnen machten im fachärztlichen Bereich durchschnittlich eine um 4.11 – 7.32 Prozentpunkte höhere Biosimilarquote auf als Praxen in KVen ohne Zielvorgabe zum wirtschaftlichen Verordnen. Die Ergebnisse zeigen somit, dass die beobachtete regionale Variation in den Biosimilarquoten zu einem substantziellen Grad durch die Variation in der Präsenz von Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen erklärt werden kann.

Die Ergebnisse der LDV-Analyse weisen auf die Effektivität von Mindestquoten bzw. Maßnahmen zum prioritären Verordnen für Fachärzte insbesondere für die hochvolumige Wirkstoffgruppe der

ESA hin. Hier stieg die Biosimilarquote um durchschnittlich 4.87–33.68 Prozentpunkten bei Fachärzten im Zeitraum nach der Intervention. Für diese Wirkstoffgruppe ist die Gesamtzahl der Verordnungen für Biologika durch die Intervention jedoch rückläufig. Der Rückgang der Verordnungen im Gesamten zeigt auf, dass die Maßnahmen zu einer höheren Zurückhaltung des Einsatzes von Biologika im Gesamten führen.

Die Maßnahmen zu Filgrastim zeigten überwiegend keinen Effekt auf das Verordnungsvolumen, allerdings war hier das Ausgangsniveau vor Intervention in Bezug auf die bereits erzielte Biosimilarquote bereits sehr hoch. Für Somatotropin zeigten die untersuchten Interventionen keinen Effekt, bei einer Stratifizierung nach Adoptionsstatus sogar negative Effekte. Dies ist möglicherweise auf die höhere Unsicherheit in Bezug auf den Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Original-Biologikum und Biosimilar (Ahmed et al., 2012) sowie der Wettbewerbsstruktur zurückzuführen. Bis 2016 war für Somatotropin nur ein Biosimilar zugelassen (Omnitrope), während die Auswahl bei ESA und Filgrastim bei fünf bis sieben Präparaten lag. Zudem könnte auch die Zielgruppe und die Länge der Versorgung mit einem Medikament bei dem Wechsel zu einem Biosimilar von Bedeutung sein so dass die medizinischen Normen zur Behandlung die finanziellen Normen für diesen Wirkstoff überwiegen (Frank and Zeckhauser, 2007).

Die Umstellung von Biologika zu Biosimilars erfolgt für die Wirkstoffe Filgrastim und Somatotropin auf Ebene der einzelnen Praxis auf einer kleinen Anzahl an Patienten, so dass Lerneffekte durch die Vorgaben zum wirtschaftlichen Verordnen nur langsam einsetzen können. Der starke Einfluss der Anzahl der Patienten mit Biologikum-Verordnung in der Praxis auf die Biosimilarquote verdeutlicht diese Beobachtung.

Wo signifikante Effekte identifiziert werden, fallen die Effekte der Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen höher aus, wenn Ärzte mit hohem Verordnungsvolumen des betroffenen Wirkstoffs berücksichtigt werden bzw. die Praxen berücksichtigt werden, die die betroffenen Wirkstoffe regelmäßig verordnen. Würden diese Gruppen vor Einführung einer Maßnahme identifiziert und gezielt angesprochen werden, könnten flankierende Instrumente wie zum Beispiel Qualitätszirkel den Effekt der Maßnahme verstärken und somit die Einsparpotenziale durch die Substitution von Biosimilars erhöhen.

Beim Vergleich der gewählten Maßnahmen (prioritäres Verordnen oder Mindestquote) weisen die Ergebnisse darauf hin, dass qualitativ keine wesentlichen Unterschiede in der Effektivität zwischen den einzelnen Maßnahmen bestehen.

## 7.1 Limitationen

Die Ergebnisse weisen Limitationen auf. Die Analysen beschränken sich auf jene drei Wirkstoffe, für welche Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen vorgeschlagen wurden. Weiterhin fehlen Informationen zu Rabattverträgen bzw. Open House Verträgen um die absoluten Ersparnisse durch die Biosimilarsubstitution zu ermitteln. Beide Instrumente werden in den untersuchten Produktgruppen intensiv eingesetzt. Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Preissensitivität der Ärzte, ausgedrückt im durchschnittlichen verordneten Bruttoverkaufspreis Einfluss auf das Ordnungsverhalten nimmt. Zudem konnten Praxisbesonderheiten sowie weitere Aktivitäten der Kassenärztlichen Vereinigung, wie z.B. Qualitätszirkel, Rundschreiben sowie die Höhe des gesamt zu verordnenden Budgets nicht ermittelt werden, welche zusätzliche Informationen zum wirtschaftlichen Verordnen offenlegen. Da sich die Analysen ausschließlich auf Abrechnungsdaten des ambulanten Bereichs stützen und Überweisungen zwischen Praxen nicht berücksichtigt wurden, konnte zudem nicht geprüft werden, ob sich durch die Einführung einer Vorgabe zum wirtschaftlichen Verordnen das Überweisungsverhalten in den stationären Bereich geändert hat.

## 7.2 Potenzielle Folgeuntersuchungen

Die Berücksichtigung des Verhaltens bei Neueinstellung von Patienten mit Biologika-Verordnungen sowie das Überweisungsverhalten bietet die Möglichkeit zu prüfen, ob die Informationspolitik bezüglich der Vorgabe von Quoten bei Neueinstellungen gezielt berücksichtigen sollte. Der Rückgang der Verordnungen für Biologika im Gesamten deutet auch darauf hin, dass die verordnenden Ärzte potenziell die Biologika Versorgung in den stationären Bereich verlagern, was im Rahmen dieses Projektes nicht empirisch überprüft werden konnte. Zudem werden strategische Reaktionen der Biologika und Biosimilar-Hersteller in Bezug auf Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen bzw. internen Referenzpreisen vermutet, insbesondere in Bezug auf Festbeträge, Rabattverträge und Open House Verträgen. So wurde zum Beispiel für die Wirkstoffgruppe ESA im Oktober 2012 ein Festbetrag eingeführt, der kurzfristig dafür sorgte, dass der Preis des Biosimilars relativ zum Original-Biologikum stark sank (GKV Spitzenverband, 2012). Die Höhe von Rabatten ist über die einzelnen Krankenkassen hinweg nicht zu beobachten. Zudem lies der zeitliche Rahmen des Projektes keine strukturierte und retrospektive Erhebung der Präsenz von Open-House Verträgen zu.

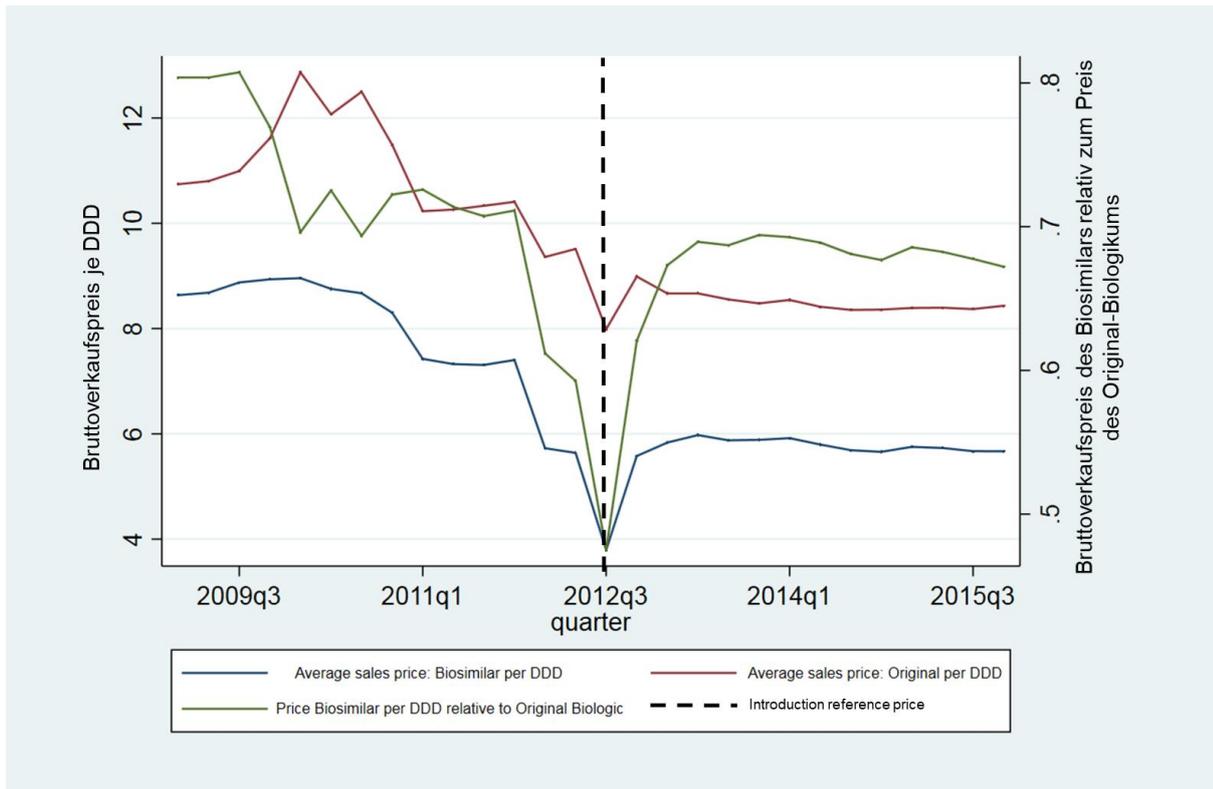


Abbildung 3: Bruttoverkaufspreis je DDD für Biosimilar und Biologika der Wirkstoffgruppe ESA im Zeitverlauf

## 8 Schlussfolgerungen

Die Berücksichtigung von Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen von Biosimilars kann dazu beitragen die Heterogenität in den Biosimilarquoten zwischen den KVen zu erklären und somit die Heterogenität der Versorgung mit biologischen Wirkstoffen innerhalb der deutschen Gesetzlichen Krankenversicherung. Die Wirksamkeit der Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen von Biosimilars durch die KVen auf eine Veränderung im Ordnungsverhalten fallen für die untersuchten Wirkstoffe sehr unterschiedlich aus. Die Ordnungsintensität von Biologika in der Praxis und die Erfahrung in der Praxis mit Biosimilars sind Merkmale einer Praxis, die Unterschiede in der Stärke der Effekte der Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen aufzeigen.

## 9 Abschließende Bemerkungen

Es ist beabsichtigt ein Manuskript mit den Ergebnissen der Studie in Laufe des Jahres 2019 einem peer-reviewed Journal im Bereich der Gesundheitsökonomie bzw. Versorgungsforschung anzubieten (z.B. Health Services Research, Health Economics, European Journal of Health Economics). Eine wirtschaftliche Verwertung der Ergebnisse ist nicht vorgesehen.

Wir danken den Mitarbeitern des Zi, insbesondere Ramona Hering für die Unterstützung in der Datenaufbereitung und -analyse.

## 10 Literatur und Quellenverzeichnis

- § 84 SGB V Arznei- und Heilmittelvereinbarung, 2019. , Sozialgesetzbuch Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung.
- Ahmed, I., Kaspar, B., Sharma, U., 2012. Biosimilars: Impact of Biologic Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States. *Clinical Therapeutics* 34, 400–419. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.12.005>
- Altin, S., Bauer, C., Walendzik, A., Wasem, J., Ziebe, A., 2017. Regulierung und adäquate Preisbildung im Markt der Biosimilars. IBES Diskussionspapier 220.
- Berndt, E.R., Gibbons, R.S., Kolotilin, A., Taub, A.L., 2015. The heterogeneity of concentrated prescribing behavior: Theory and evidence from antipsychotics. *Journal of Health Economics* 40, 26–39. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2014.11.003>
- Curto, S., Ghislandi, S., van de Vooren, K., Duranti, S., Garattini, L., 2014. Regional tenders on biosimilars in Italy: An empirical analysis of awarded prices. *Health Policy* 116, 182–187. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.02.011>
- Dylst, P., Vulto, A., Simoens, S., 2014. Barriers to the Uptake of Biosimilars and Possible Solutions: A Belgian Case Study. *PharmacoEconomics* 32, 681–691. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0163-9>
- European Medicines Agency, 2018. Biosimilar medicines: Overview [WWW Document]. European Medicines Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview> (accessed 6.5.19).
- Farfan-Portet, M.-I., Gerkens, S., Lepage-Nefkens, I., Vinck, I., Hulstaert, F., 2014. Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *Eur J Health Econ* 15, 223–228. <https://doi.org/10.1007/s10198-013-0538-4>
- Fischer, K., Koch, T., Kostev, K., Stargardt, T., 2017. The impact of physician-level drug budgets on prescribing behaviour. *European Journal of Health Economics* accepted. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0875-9>
- Fischer, K.E., Koch, T., Kostev, K., Stargardt, T., 2018. The impact of physician-level drug budgets on prescribing behavior. *Eur J Health Econ* 19, 213–222. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0875-9>
- Food and Drug Administration, 2018. Drug Approvals and Databases - Drugs@FDA Glossary of Terms [WWW Document]. URL <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm079436.htm> (accessed 12.13.18).
- Frank, R.G., Zeckhauser, R.J., 2007. Custom-made versus ready-to-wear treatments: Behavioral propensities in physicians' choices. *Journal of Health Economics* 26, 1101–1127. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2007.08.002>
- Gallan, A.S., 2004. Factors That Influence Physicians' Prescribing of Pharmaceuticals: A Literature Review. *Journal of Pharmaceutical Marketing & Management* 16, 3–46. [https://doi.org/10.3109/J058v16n04\\_02](https://doi.org/10.3109/J058v16n04_02)
- GKV Spitzenverband, 2012. Bekanntmachung des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) nach § 35 SGB V vom 8. Oktober 2012 - Festbetragsgruppe Antianämika, andere.

- Grandt, D., Schubert, I., 2016. Barmer GEK Arzneimittelreport 2016 (No. Band 39), Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Berlin.
- Haustein, R., de Millas, C., Hoer, A., Haussler, B., 2012. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 1, 120-.
- Jones, A.M., Rice, N., 2011. Econometric evaluation of health policies. *The Oxford handbook of health economics*. Oxford University Press, Oxford.
- Kennedy, E., 2008. S.1695 - 110th Congress (2007-2008): Biologics Price Competition and Innovation Act of 2007 (webpage).
- Lücke, J., Bädeker, M., Hildinger, M., 2017. Biotech-Report: Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2017: Biopharmazeutika: Neue Therapiekonzepte in der Onkologie. The Boston Consulting Group und VFA bio.
- MacNeil, J., Douglas, F., 2007. Challenges to Establishing a Regulatory Framework for Approving Follow-on Biologics: A Background Paper. MIT Center for Biological Innovation Accessed December 2018.
- Malik, N.N., 2009. Controlling the cost of innovative cancer therapeutics. *Nature reviews. Clinical oncology* 6, 550–2. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.113>
- O'Neill, S., Kreif, N., Grieve, R., Sutton, M., Sekhon, J.S., 2016. Estimating causal effects: considering three alternatives to difference-in-differences estimation. *Health Serv Outcomes Res Method* 16, 1–21. <https://doi.org/10.1007/s10742-016-0146-8>
- Ruof, J., Mittendorf, T., Pirk, O., Graf von der Schulenburg, J.-M., 2002. Diffusion of innovations: treatment of Alzheimer's disease in Germany. *Health Policy* 60, 59–66. [https://doi.org/10.1016/S0168-8510\(01\)00191-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8510(01)00191-9)
- Schreyögg, J., Busse, R., 2005. Drug Budgets and Effects on Physicians' Prescription Behaviour: New Evidence from Germany. *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics and Policy* 14, 77–95.
- Scott Morton, F.M., Stern, A.D., Stern, S., 2018. The Impact of the Entry of Biosimilars: Evidence from Europe. *Rev Ind Organ* 53, 173–210. <https://doi.org/10.1007/s11151-018-9630-3>
- Stargardt, T., Vondros, S., 2014. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Regulation in Europe, in: Culyer, A.J. (Ed.), *Encyclopedia of Health Economics*. Elsevier, San Diego, pp. 29–36.
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller, 2018. Was sind Biologika? Und worin besteht der Unterschied zu Biosimilars? [WWW Document]. URL <https://www.vfa-patientenportal.de/anzneimittel/entwicklung-und-forschung/was-sind-biologika-und-worin-besteht-der-unterschied-zu-biosimilars> (accessed 12.13.18).
- Wang, Y.R., Pauly, M.V., 2005. Spillover Effects of Restrictive Drug Formularies on Physician Prescribing Behavior: Evidence from Medicaid. *Journal of Economics & Management Strategy* 14, 755–773. <https://doi.org/10.1111/j.1530-9134.2005.00081.x>

## 11 Anhang

### 11.1 Abstract in englischer Sprache

#### Introduction

Biosimilars are a less costly alternative to original biological drugs. Although only four percent of the insured receive biologics, they are responsible for 21 percent of drug expenditure. In addition, the proportion of biosimilar prescriptions in Germany varies greatly between regions. The aim of this analysis is to investigate the influence of the introduction of regulations (quotas, prioritized prescribing) by physician associations (PAs) on the prescribing behavior of physicians in Germany.

#### Methods

Our data consists of the drug agreements (Arzneimittelvereinbarungen) of the PAs and data sets of national outpatient services and prescription data for the period 2009-2015. We focus on the active substances somatropin, erythropoiesis stimulating agents (ESA) and filgrastim. Using a lagged-dependent variable approach, the prescribing behavior of physicians in PAs with regulation is compared with that of physicians in PAs without regulation. Outcome variables are the proportion of biosimilar prescriptions and the number of prescriptions of biologics and biosimilars. We control for regional differences as well as practice and patient characteristics.

#### Results

On the one hand, we find positive effects for the frequently prescribed active substances ESA and filgrastim. On the other hand, physicians did not react to regulations for somatropin. Where significant effects were identified, the introduction of regulations increased the proportion of biosimilar prescriptions on average between 4.87 and 33.68 percentage points ( $p < 0.001$ ). Overall, a regionally heterogeneous picture emerges. For example, the number of prescriptions of original drugs decreases due to the introduction of the priority prescription in the PA Bremen, while opposite effects can be observed for the introduction of a quota in other PAs.

#### Discussion

The effect of regulation on the prescribing behavior for biosimilars is not uniform. There were no clear effects of regulation depending on the introduction of explicit quotas or priority prescription requirements. Due to unobservable factors such as price reactions by manufacturers and individual discount agreements of insurers, it is not possible to determine the causal effect of the measures conclusively yet.

## 11.2 Erhebung von Informationen zu Mindestquoten für Biosimilars durch Websuche und Befragung der KVen

<b>KV</b>	<b>URL, Zugang 14.05.2018</b>	<b>Arzneimittelvereinbarungen (Websuche)</b>	<b>Datum Kontaktaufnahme</b>	<b>Arzneimittelvereinbarungen (Befragung)</b>
<b>Baden-Württemberg</b>	<a href="https://www.kvbawue.de/praxis/service/formulare-antraege-merkblaetter/">https://www.kvbawue.de/praxis/service/formulare-antraege-merkblaetter/</a>	2013-2017	15.05.2018	2008-2012
<b>Bayern</b>	<a href="https://www.kvb.de/verordnungen/arzneimittel/richtliniengesetze/">https://www.kvb.de/verordnungen/arzneimittel/richtliniengesetze/</a>	2013-2018	15.05.2018	2008-2011
<b>Berlin</b>	<a href="https://www.kvberlin.de/20praxis/60vertrag/10vertraege/arznei_und_heilmittel/index.html">https://www.kvberlin.de/20praxis/60vertrag/10vertraege/arznei_und_heilmittel/index.html</a>	alle	Kein Anfrage	
<b>Brandenburg</b>	<a href="https://www.kvbb.de/praxis/verordnungen/arzneimittel/">https://www.kvbb.de/praxis/verordnungen/arzneimittel/</a>	2010-2018	15.05.2018	Keine Auskunft erteilt
<b>Bremen</b>	<a href="https://www.kvhb.de/arzneimittel-richtgr%C3%B6%C3%9Fen">https://www.kvhb.de/arzneimittel-richtgr%C3%B6%C3%9Fen</a>	2014-2018	15.05.2018	27.06.2018: 2008-2013
<b>Hamburg</b>	<a href="http://www.kvhh.net/kvhh/pages/index/p/177/0/g_id/428">http://www.kvhh.net/kvhh/pages/index/p/177/0/g_id/428</a>	2012-2017	15.05.2018	24.05.2018: 2008-2011
<b>Hessen</b>	<a href="https://www.kvhessen.de/fuer-unsere-mitglieder/recht-und-vertrag/land/arzneimittel-vereinbarung/">https://www.kvhessen.de/fuer-unsere-mitglieder/recht-und-vertrag/land/arzneimittel-vereinbarung/</a>	2012-2018	15.05.2018	Keine Auskunft erteilt
<b>Mecklenburg-Vorpommern</b>	<a href="http://www.kvmv.info/aerzte/22/01_Arzneimittel/Regionale_Vereinbarungen/index.html">http://www.kvmv.info/aerzte/22/01_Arzneimittel/Regionale_Vereinbarungen/index.html</a>	-	15.05.2018	Keine Antwort
<b>Niedersachsen</b>	<a href="http://www.kvn.de/Ueber-uns/Amtliche-Bekanntmachungen/">http://www.kvn.de/Ueber-uns/Amtliche-Bekanntmachungen/</a>	Vereinbarungen verfügbar aber ohne Quotenangabe	15.05.2018	Keine Quoten
<b>Nordrhein</b>	<a href="https://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/a_z/index.html">https://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/a_z/index.html</a>	2011-2018	15.05.2018	15.05.2018: 2008-2010
<b>Rheinland-Pfalz</b>	<a href="https://www.kv-rlp.de/mitglieder/vertraege/arzneimittel/">https://www.kv-rlp.de/mitglieder/vertraege/arzneimittel/</a>	2016-2018	15.05.2018	30.05.2018: 2008-2015
<b>Saarland</b>	<a href="https://www.kvsaarland.de/vertraege-der-kvs">https://www.kvsaarland.de/vertraege-der-kvs</a>	alle	Kein Anfrage	
<b>Sachsen</b>	<a href="https://www.kvs-sachsen.de/mitglieder/vertraege/">https://www.kvs-sachsen.de/mitglieder/vertraege/</a>	2013-2018	15.05.2018	25.05.2018: 2008-2012
<b>Sachsen-Anhalt</b>	<a href="https://www.kvsa.de/praxis/verordnungsmanagement/arzneimittel/arzneimittelvereinbarung.html">https://www.kvsa.de/praxis/verordnungsmanagement/arzneimittel/arzneimittelvereinbarung.html</a>	2018	15.05.2018	18.07.2018: 2012-2017
<b>Schleswig-Holstein</b>	<a href="https://www.kvsh.de/KVSH/index.php?StoryID=299&amp;kat=7&amp;search=">https://www.kvsh.de/KVSH/index.php?StoryID=299&amp;kat=7&amp;search=</a>	alle	Kein Anfrage	
<b>Thüringen</b>	<a href="https://www.kv-thueringen.de/mitglieder/vertraege/a/arzneimittelvereinb/index.html">https://www.kv-thueringen.de/mitglieder/vertraege/a/arzneimittelvereinb/index.html</a>	alle	Kein Anfrage	
<b>Westfalen-Lippe</b>	<a href="https://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/amv_hmv/index.htm">https://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/amv_hmv/index.htm</a>	alle	Kein Anfrage	

### 11.3 Übersicht: Maßnahmen zum wirtschaftlichen Verordnen für Biosimilars der KVen im Zeitverlauf

KV	ESA						
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Bayern	0	0	0	0	1	2	2
Bremen	0	0	0	1	1	2	2
Hessen	0	0	0	2	2	2	0
Rheinland-Pfalz	2	2	0	2	2	2	2
Schleswig-Holstein	2	2	2	2	2	0	0
Baden-Württemberg	0	0	0	0	0	0	0
Berlin	2	0	2	2	2	2	2
Brandenburg	0	2	2	2	2	2	2
Niedersachsen	0	0	0	0	0	0	2
Nordrhein	2	2	2	2	2	2	2
Sachsen	0	2	2	0	0	0	0
Westfalen-Lippe	2	2	2	2	2	2	2
Hamburg	0	0	2	2	2	2	2
Saarland	0	2	2	2	2	2	2
Sachsen-Anhalt	0	0	2	2	2	2	2
Thüringen	0	0	1	1	0	0	0
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	0	0	0

0: keine Maßnahme, 1: Prioritäres Verordnen, 2: Quote

KV	Filgrastim						
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Bayern	0	0	0	0	1	1	1
Bremen	0	0	0	1	1	2	2
Hessen	0	0	0	0	2	2	0
Rheinland-Pfalz	0	0	0	0	0	1	1
Schleswig-Holstein	0	0	2	2	2	1	0
Baden-Württemberg	0	0	0	0	0	0	0
Berlin	0	0	0	0	0	0	0
Brandenburg	0	0	0	0	0	0	0
Niedersachsen	0	0	0	0	0	0	0
Nordrhein	0	0	0	0	0	0	0
Sachsen	0	0	0	0	0	0	0
Westfalen-Lippe	0	0	0	0	0	0	0
Hamburg	0	0	0	0	0	0	0
Saarland	0	0	0	0	0	0	0
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	0	0	0
Thüringen	0	0	0	0	0	0	0
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	0	0	0

0: keine Maßnahme, 1: Prioritäres Verordnen, 2: Quote

### Somatropin

KV	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Bayern	0	0	0	0	1	1	2
Bremen	0	0	0	0	0	2	2
Hessen	0	0	0	0	2	0	0
Rheinland-Pfalz	0	1	0	1	1	1	1
Schleswig-Holstein	0	0	0	0	0	0	0
Baden-Württemberg	0	0	0	0	0	0	0
Berlin	0	0	0	0	0	0	0
Brandenburg	0	0	0	0	0	0	0
Niedersachsen	0	0	0	0	0	0	0
Nordrhein	0	2	0	0	0	0	0
Sachsen	0	0	0	0	0	0	0
Westfalen-Lippe	0	0	0	0	0	0	0
Hamburg	0	0	0	0	0	0	0
Saarland	0	2	0	0	0	0	0
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	0	0	0
Thüringen	0	0	0	0	0	0	0
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	0	0	0

0: keine Maßnahme, 1: Prioritäres Verordnen, 2: Quote

## 11.4 Ergebnisse der Panelregressionen

Tabelle 13: Ergebnisse der Panelregression für Filgrastim, Treiber für Biosimilarquote und Verordnungen bzw. DDD, unbalanciertes Panel

	Biosimilarquote (Verordnungen)		Biosimilarquote (DDD)		Verordnungen Biosimilars		Verordnungen Original		Verordnungen Gesamt		DDD Biosimilars		DDD Gesamt	
	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA
Prioritäres Verordnen (Referenz: keine Maßnahme)	-0.0724* (.0346)	0.0125 (.0095)	-0.0708* (.0346)	0.0121 (.0095)	-0.0062 (.1324)	0.5287 (.4646)	1.2082 (.6963)	-1.3942* (.5836)	1.202 (.7234)	-0.8655 (.7391)	-0.4265 (.8901)	-2.7122 (2.4383)	5.8523 (4.0911)	-8.2729* (3.7805)
Biosimilarquote (Referenz: keine Maßnahme)	-0.052 (.0614)	0.1047*** (.0135)	-0.0522 (.0614)	0.1052*** (.0136)	0.091 (.1681)	0.2266 (.2804)	4.0387 (2.2905)	-0.3848 (1.8141)	4.1296 (2.3476)	-0.1583 (1.8451)	-0.7168 (.9091)	-5.0355* (2.3464)	20.1767 (11.9844)	-5.2286 (11.4814)
Gemeinschaftspraxis	0.1221*** (.0157)	0.0904*** (.0061)	0.1216*** (.0157)	0.0896*** (.0061)	-0.0096 (.0712)	-0.5557** (.1767)	-0.6065* (.3087)	-4.1759*** (.2884)	-0.6161 (.3188)	-4.7317*** (.3212)	-0.2984 (.5203)	-3.2839** (1.1174)	-2.9058 (1.6851)	-25.2058*** (1.7952)
Anteil Biologikum-Patienten in der Praxis	9.8397*** (1.8369)	1.7890*** (.1551)	9.8544*** (1.8371)	1.7901*** (.1552)	1180.5378*** (21.8253)	1209.7077*** (17.0354)	99.343 (69.6455)	16.9728 (11.2050)	1279.8808*** (70.1658)	1226.6806*** (19.6537)	5350.5936*** (99.8304)	6241.1464*** (140.2732)	5804.4071*** (341.5120)	6328.8873*** (148.8388)
mittleres Alter Biologikum-Patienten	0.0063*** (.0010)	0.0038*** (.0008)	0.0063*** (.0010)	0.0038*** (.0008)	-0.0083** (.0031)	0.016 (.0110)	-0.0109 (.0107)	-0.2393** (.0773)	-0.0192 (.0106)	-0.2233** (.0765)	-0.0404* (.0163)	-0.0763 (.0655)	-0.0935 (.0519)	-1.0197** (.3563)
Morbidität der Biologikum Patienten	0.0042 (.0022)	0.0068*** (.0012)	0.0043* (.0022)	0.0069*** (.0012)	0.0176** (.0060)	-0.1253* (.0556)	-0.0952*** (.0211)	-0.3261*** (.0643)	-0.0775*** (.0211)	-0.4513*** (.0840)	0.2410*** (.0425)	0.1407 (.2574)	-0.2173* (.1090)	-1.5221*** (.4046)
Anteil männlicher Patienten mit Biologikum	-0.0296 (.0248)	-0.1023*** (.0127)	-0.0297 (.0248)	-0.1032*** (.0127)	0.1229 (.0693)	-0.0409 (.3178)	0.3246 (.2270)	0.1201 (1.0775)	0.4476 (.2304)	0.0792 (1.1057)	2.0962*** (.4950)	-0.9015 (2.1691)	4.4399*** (1.1776)	3.6716 (6.1723)
Anteil Patienten Älter als 65 Jahre	0.0032 (.0358)	-0.0012 (.0209)	0.0029 (.0358)	-0.0015 (.0209)	0.096 (.1098)	-1.4645*** (.4419)	-0.36 (.3537)	1.9328 (1.8094)	-0.264 (.3494)	0.4683 (1.8230)	0.4915 (.7096)	-1.7921 (2.8011)	-1.0008 (1.8359)	5.9875 (9.9686)
Anzahl Patienten in der Praxis (in 1000 Patienten)	-0.0091 (.0065)	0.0143*** (.0023)	-0.009 (.0065)	0.0144*** (.0023)	-0.0128 (.0292)	-0.0252 (.0606)	-0.4718*** (.1169)	-2.6090*** (.1659)	-0.4846*** (.1188)	-2.6341*** (.1764)	-0.3109 (.1754)	0.9716 (.5441)	-2.6620*** (.6091)	-12.3723*** (.9733)
Bruttoverkaufspreis je DDD Biologika / Biosimilars	-0.0005*** (.0001)	-0.0008*** (.0001)	-0.0005*** (.0001)	-0.0008*** (.0001)	-0.0002 (.0001)	-0.001 (.0008)	0.0017*** (.0005)	0.0533*** (.0127)	0.0016*** (.0005)	0.0523*** (.0125)	-0.0023*** (.0007)	-0.005 (.0046)	0.0050* (.0022)	0.2399*** (.0551)
Haushaltseinkommen in der Region	0.0342 (.0464)	0.1931*** (.0175)	0.0321 (.0465)	0.1916*** (.0175)	0.5373** (.1757)	2.3564*** (.5284)	0.9161 (.5096)	-8.5930*** (1.4428)	1.4535** (.5311)	-6.2366*** (1.5173)	0.6801 (1.3223)	-5.1466 (3.3251)	4.7402 (2.9138)	-57.1872*** (8.6346)
Verstädterte Region (Referenz: Agglomerationsraum)	-0.0885*** (.0169)	-0.0191** (.0061)	-0.0897*** (.0169)	-0.0200** (.0061)	0.2487** (.0777)	-0.1195 (.1726)	-0.0153 (.2401)	-1.1500* (.5351)	0.2334 (.2455)	-1.2695* (.5554)	0.4851 (.5103)	-0.3193 (1.1449)	0.4846 (1.3360)	-3.0266 (2.9657)
Ländliche Region (Referenz: Agglomerationsraum)	-0.1289*** (.0278)	0.0222* (.0095)	-0.1285*** (.0277)	0.0205* (.0095)	0.3709** (.1265)	-0.5697** (.2177)	-1.1029** (.4271)	-4.3754*** (.6192)	-0.7319 (.4383)	-4.9451*** (.6582)	0.8899 (.7955)	-4.9596** (1.5091)	-5.0015* (2.2535)	-25.7043*** (3.6396)
Fixed Effects Zeit	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Intercept	0.2912** (.112)	0.2658*** (.067)	0.2939** (.112)	0.2694*** (.067)	-0.9336* (.430)	-2.3043* (1.098)	2.7071 (1.568)	36.6588*** (5.60)	1.7735 (1.625)	34.3545*** (5.546)	-0.4411 (2.958)	12.5539 (6.809)	13.199 (8.750)	199.0758*** (27.185)
N (Arzt-Quartal Kombinationen)	3021	14758	3021	14758	3021	14758	3021	14758	3021	14758	3021	14758	3021	14758
r2	0.271	0.228	0.271	0.229	0.980	0.980	0.070	0.084	0.782	0.665	0.953	0.922	0.732	0.655
F	20.1993	75.2982	20.369	75.3009	456.6273	972.2284	6.482	15.4154	109.2589	220.2002	198.6	385.3869	73.5164	140.3868
rmse	0.3858	0.3347	0.3863	0.3348	1.7763	10.1766	7.0225	32.4808	7.1678	33.6799	12.5833	67.572	37.3996	176.9543

Allg: Allgemeinmediziner, FA: Facharzt, Verordnungen und DDD jeweils ausgedrückt je 1.000 Patienten in der Praxis; Standardfehler in Klammern; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

Tabelle 14: Ergebnisse der Panelregression für Somatropin, Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen, unbalanciertes Panel

	Biosimilarquote (Verordnungen)		Biosimilarquote (DDD)		Verordnungen Biosimilars		Verordnungen Original		Verordnungen Gesamt		DDD Biosimilars		DDD Gesamt	
	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA	Allg	FA
Prioritäres Verordnen (Referenz: keine Maßnahme)	0.0127 (.0158)	0.0411*** (.0093)	0.0109 (.0152)	0.0554*** (.0103)	-0.0184 (.0108)	0.0265 (.0624)	-4.8604 (3.0159)	97.3425** (37.2138)	-1.8660* (.7263)	-25.0408*** (7.0377)	-125.7153* (60.1795)	-1791.5312*** (455.5970)	-1.8476* (.7287)	-25.0673*** (7.0477)
Biosimilarquote (Referenz: keine Maßnahme)	0.0154 (.0160)	-0.0005 (.0085)	0.0123 (.0167)	-0.0002 (.0089)	-0.0003 (.0033)	-0.0648 (.0803)	-2.7397 (2.2881)	54.2771 (37.0357)	-1.4157 (.8093)	-7.9356 (5.9604)	-77.3694 (69.1022)	-481.1276 (459.7205)	-1.4154 (.8094)	-7.8708 (5.9556)
Gemeinschaftspraxis	-0.0168 (.0091)	0.0006 (.0054)	-0.0357*** (.0095)	-0.0046 (.0058)	-0.0108* (.0054)	-0.0231 (.0122)	-1.8087 (2.2248)	-16.8307* (7.0422)	-0.1014 (.7352)	-4.5627* (1.8714)	67.6816 (53.2138)	-267.3809 (144.7251)	-0.0905 (.7355)	-4.5396* (1.8756)
Anteil Biologikum-Patienten in der Praxis	13.0698 (8.5507)	3.0242*** (.4786)	12.1782 (8.2103)	3.3987*** (.5446)	1007.3684*** (6.2140)	1017.9868*** (4.9253)	69797.7417*** (3042.4890)	84231.6977*** (5013.0229)	12331.0280*** (1281.8153)	5590.7567*** (998.9044)	1023145.8565*** (111289.6586)	402422.1159*** (58129.5726)	11323.6593*** (1285.0067)	4572.7700*** (1000.6823)
mittleres Alter Biologikum-Patienten	-0.0008* (.0004)	-0.0011*** (.0002)	-0.0014*** (.0004)	-0.0011*** (.0002)	0.0009* (.0004)	0.0025* (.0013)	-0.3025*** (.0830)	-2.9732*** (.8515)	-0.0201 (.0251)	-0.2626 (.1673)	-3.1711 (1.8626)	-39.4022*** (10.0805)	-0.021 (.0252)	-0.2652 (.1676)
Morbidität der Biologikum Patienten	-0.0009 (.0007)	-0.0023* (.0009)	-0.0004 (.0008)	-0.0025** (.0010)	-0.0011* (.0005)	-0.0094* (.0040)	0.1813 (.0928)	-5.0357* (1.9732)	0.0151 (.0365)	-0.3143 (.4090)	4.3599 (2.6213)	-77.8006** (26.9648)	0.0162 (.0366)	-0.3049 (.4095)
Anteil männlicher Patienten mit Biologikum	0.0051 (.0088)	-0.0112 (.0092)	0.0061 (.0095)	-0.0164 (.0096)	0.0181* (.0080)	0.0207 (.0381)	-3.5300** (1.1735)	-44.4534* (18.5226)	-1.5338** (.480)	6.4526 (3.6341)	-68.8519* (32.1629)	158.4464 (246.6701)	-1.5519** (.4818)	6.4319 (3.6385)
Anteil Patienten Älter als 65 Jahre	-0.0004 (.0149)	0.0346* (.0175)	0.019 (.0141)	0.0408* (.0190)	-0.0448* (.0191)	-0.1161 (.0708)	12.5632*** (3.2544)	100.7335** (36.0848)	2.1026* (.9118)	14.8681 (7.6499)	170.2117* (69.7270)	791.2915 (466.2198)	2.1474* (.9167)	14.9842 (7.6592)
Anzahl Patienten in der Praxis (in 1000 Patienten)	0.0107*** (.0025)	0.0058*** (.0015)	0.0130*** (.0027)	0.0082*** (.0017)	-0.0008 (.0005)	-0.0038 (.0084)	-0.4636 (.3982)	-23.0846* (9.8906)	-0.4558*** (.1334)	-7.8784*** (1.9877)	-15.3204 (9.3497)	-675.8531*** (115.2321)	-0.4550*** (.1335)	-7.8746*** (1.9912)
Bruttoverkaufspreis je DDD Biologika / Biosimilars	-0.0004** (.0001)	-0.0008*** (.0001)	-0.0005*** (.0001)	-0.0006*** (.0001)	-0.0001 (.0002)	-0.0003 (.0381)	-0.0165 (.2019)	0.6970*** (.2019)	0.0174 (.0099)	0.3034*** (.0390)	0.8772 (.7391)	16.3704*** (2.4173)	0.0174 (.0099)	0.3037*** (.0391)
Haushaltseinkommen in der Region	-0.0646** (.0208)	-0.1460*** (.0126)	-0.0596** (.0224)	-0.1626*** (.0139)	-0.0429* (.0182)	0.082 (.1006)	7.0178* (3.2627)	-176.3138** (62.4962)	3.8114* (1.7652)	37.4581** (11.6627)	350.5843* (136.7557)	2563.0224*** (712.4399)	3.8543* (1.7688)	37.3761** (11.680)
Verstädterte Region (Referenz: Agglomerationsraum)	0.0113 (.0096)	0.0149*** (.0044)	-0.0005 (.0099)	0.0188*** (.0046)	0.0209* (.0102)	-0.0681* (.0293)	-7.0252** (2.3738)	-9.5316 (15.8844)	-1.2781 (.6898)	-1.0962 (2.8990)	-130.3001* (52.2235)	-487.4230* (192.7469)	-1.299 (.6912)	-1.0281 (2.9007)
Ländliche Region (Referenz: Agglomerationsraum)	-0.0272** (.0104)	-0.0597*** (.0062)	-0.0361** (.0116)	-0.0641*** (.0066)	0.0055 (.0049)	0.0345 (.0913)	-4.1629 (2.3103)	-61.2786 (33.6732)	1.6277 (.8743)	22.5504** (7.0935)	76.2537 (60.4162)	1866.8275*** (533.9134)	1.6222 (.8747)	22.5160** (7.1084)
Fixed Effects Zeit	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Intercept	0.2399*** (.056)	0.4628*** (.032)	0.2624*** (.061)	0.4933*** (.036)	0.0533* (.026)	-0.1782 (.235)	3.5724 (8.991)	661.0196** (214.634)	-3.8965 (4.502)	-58.9307 (40.822)	-626.5025 (348.963)	-1375.8144 (2400.143)	-3.9499 (4.507)	-58.7526 (40.887)
N (Arzt-Quartal Kombinationen)	1436	7392	1436	7392	1436	7392	1436	7392	1436	7392	1436	7392	1436	7392
r2	0.122	0.202	0.116	0.208	0.997	0.997	0.963	0.886	0.884	0.508	0.901	0.541	0.865	0.416
F	3.4466	29.1639	3.0847	30.4022	1958.6894	10922.8119	47.3718	209.9142	9.3999	56.5012	5.6371	65.9892	8.7623	45.2125
rmse	0.135	0.169	0.1428	0.1786	0.1157	1.1389	29.2647	602.2177	9.5948	112.5619	727.0407	7714.1851	9.6098	112.6358

Allg: Allgemeinmediziner, FA: Facharzt, Verordnungen und DDD jeweils ausgedrückt je 1.000 Patienten in der Praxis; Standardfehler in Klammern; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

Tabelle 15: Ergebnisse der Panelregression für Filgrastim, Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen, balanciertes Panel

	Biosimilarquote	Biosimilarquote	Verordnungen	Verordnungen	Verordnungen	DDD	DDD
	(Verordnungen)	(DDD)	Biosimilars	Original	Gesamt	Biosimilar	Gesamt
	FA	FA	FA	FA	FA	FA	FA
Prioritäres Verordnen (Referenz: keine Maßnahme)	-0.0618* (.0252)	-0.0674** (.0251)	-0.0267 (.2786)	-6.7242*** (1.8033)	1.9242* (.9646)	7.2093 (5.8503)	1.9509* (.8821)
Biosimilarquote (Referenz: keine Maßnahme)	0.0898*** (.0221)	0.0886*** (.0221)	1.4272** (.5503)	2.0324 (2.7184)	-0.1709 (1.3841)	-5.0361 (7.3103)	-1.598 (1.1334)
Gemeinschaftspraxis	0.0697*** (.0149)	0.0705*** (.0148)	-0.0769 (.1760)	-1.7013 (1.2834)	-2.3260*** (.5842)	-12.7189*** (3.3340)	-2.2491*** (.5444)
Anteil Biologikum-Patienten in der Praxis	7.4479*** (1.5419)	7.4290*** (1.5454)	1234.3096*** (16.3616)	5914.6119*** (223.6610)	1166.2294*** (108.1111)	5529.6120*** (751.2991)	-68.0802 (95.7211)
mittleres Alter Biologikum-Patienten	-0.0053* (.0024)	-0.0050* (.0024)	0.0594* (.0280)	0.1817 (.1627)	0.5855** (.2173)	2.9496** (1.0442)	0.5260* (.2173)
Morbidität der Biologikum Patienten	-0.0007 -0.0044	-0.0007 -0.0043	-0.2253*** -0.0648	-1.0382* -0.4684	0.0698 -0.2141	1.1378 -1.1937	0.2951 -0.1996
Anteil männlicher Patienten mit Biologikum	-0.2000*** (.0433)	-0.1959*** (.0432)	3.1080*** (.7927)	28.9041*** (5.750)	14.5645*** (3.1298)	83.9955*** (16.0188)	11.4565*** (3.0012)
Anteil Patienten Älter als 65 Jahre	0.0395 (.0788)	0.0315 (.0788)	-3.8508*** (.9958)	-17.8453* (7.8574)	-18.7083* (7.7916)	-89.9522* (37.4681)	-14.8575 (7.7766)
Anzahl Patienten in der Praxis (in 1000 Patienten)	0.0606*** (.0125)	0.0599*** (.0124)	0.0903 (.1061)	1.7028 (1.2507)	-3.6116*** (.8424)	-17.3602*** (5.0275)	-3.7019*** (.8037)
Bruttoverkaufspreis je DDD Biologika / Biosimilars	-0.0019*** (.0002)	-0.0019*** (.0002)	0.0050*** (.0015)	0.0389** (.0148)	0.0701*** (.0120)	0.3987*** (.0767)	0.0651*** (.0113)
Haushaltseinkommen in der Region	0.4239*** (.0459)	0.4290*** (.0458)	1.5884** (.5857)	7.8195* (3.4188)	-8.2280*** (2.1928)	-58.3512*** (12.1723)	-9.8163*** (2.0949)
Verstädterte Region (Referenz: Agglomerationsraum)	-0.0514** (.0180)	-0.0515** (.0180)	0.1487 (.1791)	1.4148 (1.3542)	-0.4696 (.9763)	-2.0601 (5.1341)	-0.6183 (.9504)
Ländliche Region (Referenz: Agglomerationsraum)	0.0903*** (.0224)	0.0894*** (.0224)	-1.0829** (.3313)	-5.5266* (2.3615)	-3.3016* (1.3086)	-15.2307* (7.5863)	-2.2187 (1.2477)
Fixed Effects Zeit	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Intercept	0.5949*** (.1671)	0.5713*** (.1672)	-3.1067 (1.8681)	-20.8225 (11.5115)	-19.0952 (13.7104)	-94.0716 (68.6814)	-15.9886 (13.6228)
N (Arzt-Quartal Kombinationen)	1607	1607	1607	1607	1607	1607	1607
r2	0.367	0.367	0.974	0.942	0.691	0.618	0.182
F	19.3768	19.2817	396.6437	151.1333	33.5241	21.7071	5.2949
rmse	0.2921	0.2917	3.6769	26.4172	15.2212	85.7018	14.4337

Allg: Allgemeinmediziner, FA: Facharzt, Verordnungen und DDD jeweils ausgedrückt je 1.000 Patienten in der Praxis; Standardfehler in Klammern; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001; Für die Modelle der Allgemeinmediziner war die F-Statistik nicht signifikant.

Tabelle 16: Ergebnisse der Panelregression für Somatropin, Treiber für Biosimilarquote und Anzahl der Verordnungen, balanciertes Panel

	Biosimilarquote	Biosimilarquote	Verordnungen	Verordnungen	Verordnungen	DDD	DDD
	(Verordnungen)	(DDD)	Biosimilars	Original	Gesamt	Biosimilars	Gesamt
	FA	FA	FA	FA	FA	FA	FA
Prioritäres Verordnen (Referenz: keine Maßnahme)	-0.0204* (.0095)	-0.0084 (.0115)	-0.022 (.0789)	-9.4431 (49.4072)	1.4104 (7.0128)	48.3316 (561.4609)	1.4324 (7.0184)
Biosimilarquote (Referenz: keine Maßnahme)	0.0073 (.0135)	0.0049 (.0146)	-0.0417 (.1844)	96.5311 (77.370)	5.0125 (8.1322)	412.5601 (577.5557)	5.0542 (8.0979)
Gemeinschaftspraxis	-0.0223** (.0083)	-0.0202* (.0093)	-0.0401 (.0336)	-56.9724* (26.1960)	13.115 (7.6058)	924.7765 (569.9563)	13.1551 (7.6196)
Anteil Biologikum-Patienten in der Praxis	3.8917*** (.4488)	4.5831*** (.5199)	1014.2559*** (3.5280)	95118.3263*** (2942.1728)	2956.4714*** (605.1048)	236682.0273*** (45998.4962)	1942.2156*** (606.2319)
mittleres Alter Biologikum-Patienten	-0.0002 (.0005)	0.0001 (.0005)	0.0069* (.0035)	-2.9177 (1.6934)	-1.5728*** (.1554)	-139.8715*** (13.1671)	-1.5797*** (.1557)
Morbidität der Biologikum Patienten	-0.0073** (.0024)	-0.0069** (.0026)	-0.0242* (.0108)	0.3285 (5.6846)	0.3771 (.9667)	-28.6533 (73.9039)	0.4013 (.9680)
Anteil männlicher Patienten mit Biologikum	-0.0713** (.0258)	-0.0677** (.0262)	0.2657* (.1170)	-234.0116** (89.1294)	8.2356 (9.8901)	-508.2949 (792.4813)	7.9699 (9.8988)
Anteil Patienten Älter als 65 Jahre	-0.0243 (.0450)	-0.0732 (.0476)	-0.2996 (.2478)	-75.983 (156.0268)	121.9469*** (21.2892)	7987.6267*** (1569.0778)	122.2465*** (21.3167)
Anzahl Patienten in der Praxis (in 1000 Patienten)	0.0140*** (.0019)	0.0166*** (.0022)	-0.0031 (.0067)	-5.9395 (4.820)	-16.5011*** (1.2067)	-1284.5087*** (89.3393)	-16.4979*** (1.2069)
Bruttoverkaufspreis je DDD Biologika / Biosimilars	-0.0014*** (.0001)	-0.0009*** (.0002)	-0.0012* (.0005)	2.3197*** (.4684)	0.4530*** (.0660)	25.2696*** (4.6070)	0.4542*** (.0660)
Haushaltseinkommen in der Region	-0.1760*** (.0176)	-0.2163*** (.0192)	0.3544* (.1487)	14.053 (75.0143)	32.2061*** (7.9238)	3216.0313*** (623.4910)	31.8517*** (7.9362)
Verstädterte Region (Referenz: Agglomerationsraum)	-0.0099 (.0075)	-0.0094 (.0077)	-0.0875 (.0492)	121.5061*** (29.3915)	25.7491*** (3.5667)	1638.6618*** (268.1998)	25.8365*** (3.5669)
Ländliche Region (Referenz: Agglomerationsraum)	-0.0679*** (.0075)	-0.0700*** (.0083)	-0.06 (.0549)	-24.7325 (32.3314)	26.2071*** (7.8076)	2504.4912*** (677.1677)	26.2671*** (7.8174)
Fixed Effects Zeit	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Intercept	0.6078*** (.0484)	0.6510*** (.0524)	-0.7241* (.3007)	192.9343 (178.6646)	-21.8419 (30.0545)	68.9321 (2323.4072)	-21.1178 (30.1078)
N (Arzt-Quartal Kombinationen)	2569	2569	2569	2569	2569	2569	2569
r2	0.316	0.340	0.998	0.919	0.492	0.511	0.369
F	22.9733	24.441	11968.2617	144.0733	51.5435	58.007	36.9634
rmse	0.1546	0.1612	1.032	586.897	78.7791	6180.2979	78.8311

Allg: Allgemeinmediziner, FA: Facharzt, Verordnungen und DDD jeweils ausgedrückt je 1.000 Patienten in der Praxis; Standardfehler in Klammern; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001; Für die Modelle der Allgemeinmediziner war die F-Statistik nicht signifikant.

## 11.5 Ergebnisse des LDV-Ansatzes, stratifiziert nach Verordnungsvolumen und Adoptionsstatus

Tabelle 17: Durchschnittlicher Effekt in der KV mit Intervention (average treatment effect on the treated) der Einführung einer Vorgabe zum prioritären Verordnen / Biosimilarquote nach Wirkstoff und Intervention für Ergebnisvariablen zu Biosimilarquote, Anzahl Verordnungen, DDD, robuste Standardfehler, Arztpraxen stratifiziert nach Verordnungsvolumen je Quartal

Wirkstoff	Intervention	Biosimilarquote (Verordnungen)		Biosimilarquote (DDD)		Verordnungen Biosimilars		Verordnungen Original		Verordnungen Gesamt		DDD Biosimilars		DDD Gesamt	
		<3. Quartil	> 3. Quartil	<3. Quartil	> 3. Quartil	<3. Quartil	> 3. Quartil	<3. Quartil	> 3. Quartil	<3. Quartil	> 3. Quartil	<3. Quartil	> 3. Quartil	<3. Quartil	> 3. Quartil
ESA	BYprio	0.0422*	0.0503***	0.0433*	0.0463***	-0.1452	1.9028	-0.2868	-3.3565	-6.763	-0.6917	3.7767	-177.7598*	42.1625	-442.1037*
		(.0190)	(.0134)	(.0171)	(.0129)	(.1904)	(1.8083)	(3.3299)	(7.1094)	(5.3817)	(8.4473)	(62.2074)	(81.7281)	(161.5789)	(202.6182)
	BYquot	0.0506**	0.1426***	0.0561**	0.1165***	-1.0575	-0.2149	4.6209	-18.6782	4.0377	-30.0473*	6.3488	-218.3229**	71.8566	-1507.1915**
		(.0190)	(.0172)	(.0193)	(.0162)	(.6256)	(2.1056)	(4.8225)	(10.2481)	(5.3465)	(13.1661)	(66.8933)	(84.2088)	(167.8414)	(487.1726)
	BREprio	0.2883***	0.3567***	0.2500***	0.2985***	-0.5805	25.7182**	-10.3404**	-61.8146**	-4.7664	-47.3995	-200.7394*	-317.7725	-436.1940*	-2186.9413***
(.0376)		(.0474)	(.0356)	(.0469)	(1.1329)	(7.8312)	(3.8855)	(23.7048)	(5.4653)	(24.5561)	(95.8451)	(197.4360)	(175.7578)	(658.3225)	
BREquot	0.2158***	0.1364***	0.1901***	0.0813***	1.0958	3.6578	14.8025***	-30.8286***	-3.9512	-51.0092***	388.9773***	-850.8609***	448.5819*	-1420.9176***	
	(.0324)	(.0198)	(.0316)	(.0180)	(.6232)	(2.8259)	(3.9622)	(8.3645)	(5.9832)	(10.3401)	(99.2789)	(100.1768)	(178.4598)	(364.7942)	
NSquot	-0.0213	0.0673**	-0.0328	0.0610**	2.7532	-1.6789	-11.5859	-1.6966	-29.8523*	-18.1684	233.299	-305.2487	-1469.4933**	-733.1382	
	(.0414)	(.0255)	(.0386)	(.020)	(1.4923)	(2.3797)	(8.0087)	(14.2898)	(13.2117)	(14.6117)	(174.1008)	(165.4401)	(521.3471)	(483.790)	
Filgrastim	BYprio	0.0511	-0.0577***	0.0921	-0.0644***	2.4494	1.5768	-0.9968	0.112	2.3915	0.9313	2.4494	1.5768	14.5015	-14.3246
		(.0768)	(.0162)	(.0863)	(.0170)	(2.9613)	(5.0801)	(.9892)	(.5213)	(1.9098)	(1.2747)	(2.9613)	(5.0801)	(8.5043)	(9.4165)
	BREprio	-0.005	0.0383	-0.0064	0.039	-1.7203*	1.2613	0.7719	-0.9835	1.1205	-2.7731	-9.6036**	15.3382	1.6953	-15.3139
		(.0369)	(.0408)	(.0334)	(.0407)	(.8181)	(1.3504)	(.4194)	(2.2550)	(1.5051)	(3.8327)	(3.5597)	(9.6565)	(5.9613)	(23.9347)
	BREquot	-0.0685	-0.0097	-0.0523	-0.011	-0.9307	-0.4526	1.1062*	0.1039	1.5125	-4.5048***	-4.0535	15.2104**	0.6929	-31.6079***
		(.0354)	(.0184)	(.0358)	(.0173)	(.5903)	(.8092)	(.4745)	(.8364)	(1.1239)	(3.8256)	(5.3336)	(4.5873)	(7.9564)	(.6638)
	RPprio	-0.0327	-0.0531	-0.0531	-0.0531	-3.4448	-3.4448	-3.4448	-3.4448	-3.4448	-3.4448	-3.4448	-3.4448	-3.4448	-3.4448
		(.0529)	(.0563)	(.0563)	(.0563)	(7.5424)	(7.5424)	(7.5424)	(7.5424)	(7.5424)	(7.5424)	(7.5424)	(7.5424)	(7.5424)	(7.5424)
	SHprio	-0.0892	-0.1015	-0.1015	-0.1015	6.1982**	6.1982**	6.1982**	6.1982**	6.1982**	6.1982**	6.1982**	6.1982**	6.1982**	6.1982**
		(.0582)	(.0625)	(.0625)	(.0625)	(1.8570)	(1.8570)	(1.8570)	(1.8570)	(1.8570)	(1.8570)	(1.8570)	(1.8570)	(1.8570)	(1.8570)
SHprio2	0.6716***	0.0737	0.6655***	0.0518	2.8221*	2.0797	-0.1676	-0.8372	5.7159	0.6169	-0.476	-20.2636	17.7489	-21.9261	
	(.1538)	(.0858)	(.1602)	(.0819)	(1.2007)	(1.1275)	(1.4077)	(2.7096)	(3.0813)	(2.9977)	(6.2049)	(20.8866)	(9.6581)	(17.9962)	
SHquot	0.0996*	0.0454	0.1119*	0.0537	0.932	2.1755***	-0.8349	1.8808	-0.3326	3.1789	-0.4438	4.5428	-4.0067	13.4223	
	(.0463)	(.0332)	(.0468)	(.0346)	(.5641)	(.6129)	(.4443)	(2.4767)	(.7773)	(2.1489)	(4.4175)	(5.7854)	(5.5327)	(13.4482)	
Somatropin	BREquot	-0.0052	0.0214	0.0183	0.0098	0.0773	0.4031	-1.1426	-12.7169	-2.9475	-17.6218*	30.321	-10.0255	146.2976	-1825.8852**
		(.0315)	(.0226)	(.0304)	(.030)	(.0496)	(.2117)	(2.0870)	(6.7679)	(2.7290)	(8.0169)	(44.5557)	(116.4006)	(189.9490)	(660.4130)
	BYprio	-0.0034	0.0228	0.0231	0.0318*	0.0579	0.1427	-2.9275	3.8004	3.936	7.6962	-32.9845*	-47.749	801.4196**	463.0836
		(.0294)	(.0131)	(.0279)	(.0139)	(.0704)	(.1858)	(3.2977)	(5.8429)	(3.1041)	(6.9809)	(16.6596)	(65.7809)	(293.6642)	(741.8832)
	BYquot	0.0513	0.0093	-0.0391	-0.0264	-0.003	-0.0426	0.3076	-2.9145	6.1657	-5.2205	12.9136	-121.6401	28.5177	181.9147
		(.0421)	(.0150)	(.0271)	(.0185)	(.0307)	(.1703)	(5.3927)	(8.5893)	(5.1428)	(7.3928)	(28.4717)	(66.3185)	(237.0321)	(662.7018)
	NRquot	0.0271	0.0369**	0.0199	0.0369**	-0.1494	-0.0943	-2.2061	5.8814	-0.9212	-1.933	75.6294*	204.8316	-175.8063	1504.9351
		(.0177)	(.0113)	(.0167)	(.0123)	(.2209)	(.0878)	(7.0934)	(42.1522)	(7.1381)	(40.0155)	(30.2435)	(130.3184)	(547.3750)	(3857.2385)
RPprio2	0.0398*	-0.0709***	0.0833**	-0.0520*	0.0732	0.0983	-0.0154	-1.4318	-1.9652	-0.7743	11.5822	46.9178	-317.5183	1182.1598*	
	(.0170)	(.0160)	(.0261)	(.0215)	(.0866)	(.2546)	(3.0106)	(7.2053)	(3.2527)	(9.9446)	(114.7491)	(87.4483)	(340.7227)	(476.2059)	

< 3. Quartil: Arztpraxis befindet sich nicht im obersten Quartil des Verordnungsvolumens für Wirkstoff, > 3. Quartil: Arztpraxis befindet sich im obersten Quartil des Verordnungsvolumens, Verordnungen und DDD jeweils ausgedrückt je 1.000 Patienten in der Praxis; Standardfehler in Klammern; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001; Die Intervention Shprio 2 berichtet die Einführung einer Vorgabe zum Prioritären Verordnen nach Einführung einer Quote in Schleswig-Holstein und berücksichtigt im LDV-Ansatz nicht den Zeitraum, in dem die Quotenregulierung aktiv war.

Tabelle 18: Durchschnittlicher Effekt in der KV mit Intervention (average treatment effect on the treated) der Einführung einer Vorgabe zum prioritärem Verordnen / Biosimilarquote nach Wirkstoff und Intervention für Ergebnisvariablen zu Biosimilarquote, Anzahl Verordnungen, DDD, robuste Standardfehler, Arztpraxen stratifiziert nach Adoptionsstatus

Wirkstoff	Intervention	Biosimilarquote (Verordnungen)		Biosimilarquote (DDD)		Verordnungen Biosimilars		Verordnungen Original		Verordnungen Gesamt		DDD Biosimilars		DDD Gesamt	
		Non-Adopter	Adopter	Non-Adopter	Adopter	Non-Adopter	Adopter	Non-Adopter	Adopter	Non-Adopter	Adopter	Non-Adopter	Adopter	Non-Adopter	Adopter
ESA	BYprio	0.0419** (.0140)	0.0291 (.0269)	0.0502*** (.0131)	0.0549* (.0220)	1.3473 (1.2354)	-0.4793 (.2619)	6.1029 (4.2921)	-37.3690*** (8.9789)	2.925 (6.1963)	-50.4949*** (10.7831)	-119.0246* (51.8201)	8.3483 (24.7557)	-208.8848 (155.7306)	-2010.1168*** (445.6330)
	BYquot	0.0681*** (.0159)	0.1765*** (.0275)	0.0619*** (.0153)	0.2265*** (.0296)	1.3513 (1.4292)	-6.4310** (2.4491)	-3.8919 (7.2199)	-29.9957*** (10.0199)	-4.7312 (8.4428)	-43.1120*** (10.4217)	-101.3679 (58.8672)	-315.0666 (163.5036)	-812.4478* (388.1640)	-2101.6896*** (420.2953)
	BREprio	0.3340*** (.0325)		0.2742*** (.0302)		10.2645** (3.7074)		-18.9788** (5.8172)		-22.6443** (7.2137)		-174.1436 (96.0689)		-1031.5270*** (208.6069)	
	BREquot	0.2034*** (.0221)	-0.0152* (.0068)	0.1694*** (.0202)	-0.0340*** (.0067)	2.5708 (1.4819)	0.9977** (.3488)	4.0702 (7.0104)	-79.5238** (25.0238)	-8.0672 (7.2926)	-41.8341 (27.5302)	-44.0732 (67.3651)	-8.8801 (30.6578)	408.975 (355.4627)	166.843 (932.8935)
	NSquot	0.0105 (.0291)	0.0045 (.0250)	-0.015 (.0233)	0.0138 (.0241)	-3.2177 (2.3344)	5.5193* (2.1435)	3.6724 (10.6267)	-10.6724 (23.1807)	-5.8883 (8.3645)	-40.3166 (26.7697)	-243.1401 (144.9805)	-10.6273 (137.8948)	252.3954 (302.2141)	-1110.3749 (992.5042)
Filgrastim	BYprio	0.0545** (.0191)	-10.2517*** (2.3238)	0.0593** (.0207)	-10.1777*** (2.3244)	-119.0246* (51.8201)	8.3483 (24.7557)	-1.4483** (5.144)	49884.0159 (42618.5403)	1.7505* (.740)	111311.1579 (92275.3404)	0.646 (4.4219)	-44.6205 (111.8443)	-5.3515 (5.9578)	-176047.7841 (205112.8165)
	BREprio	0.0323 (.0265)	NA	0.0329 (.0268)	NA	0.4857 (.7692)	NA	-1.5804 (1.0843)	NA	-0.6181 (2.0504)	NA	14.2549** (5.3137)	NA	7.9711 (13.9407)	NA
	BREquot	0.0146 (.0163)	NA	0.0094 (.0159)	NA	-0.0192 (.6152)	NA	-0.0019 (.3499)	NA	-2.5733** (.8994)	NA	18.2842*** (4.5189)	NA	-13.0576* (6.1062)	NA
	RPprio	0.0179 (.0392)	NA	0.0029 (.0374)	NA	1.2016 (1.1420)	NA	1.2330* (.5650)	NA	-0.464 (1.6226)	NA	-8.2408 (6.6470)	NA	-16.0121 (8.9274)	NA
	SHprio	-0.1089* (.0517)	NA	-0.1236* (.0559)	NA	3.414 (9.5826)	NA	5.2802 (3.5550)	NA	3.5878 (4.1794)	NA	3.414 (9.5826)	NA	-4.9185 (16.8145)	NA
	SHprio2	0.1958** (.0714)	NA	0.1738* (.0710)	NA	1.1028 (.7760)	NA	0.1878 (1.7252)	NA	3.1562 (1.7881)	NA	-16.6559 (14.2015)	NA	-2.822 (12.1438)	NA
	SHquot	0.0241 (.0196)	-0.3185 (.4102)	0.022 (.0194)	-0.2836 (.3482)	-0.8753 (.6841)	-1.2584 (2.3514)	0.5108 (1.3439)	-17.2936 (26.2943)	0.8843 (1.7027)	31.2357 (36.0112)	-4.8689 (4.5337)	-15.0376 (12.6301)	14.8094 (11.3566)	-58.4291 (168.2289)
Somatropin	BYprio	-0.0758** (.0286)	-0.0165 (.0096)	0.0236 (.0272)	0.0111 (.0122)	0.4578 (.3692)	0.0231 (.0532)	-31.4025*** (9.2182)	8.4339 (8.1456)	-14.2665 (11.9788)	9.3449 (8.2428)	-137.42 (85.2755)	15.4721 (19.9177)	-3336.0585*** (777.9731)	-391.6741 (584.5269)
	BYquot	0.2485 (.2463)	-0.0029 (.0042)	1.654 (.8433)	-0.0137* (.0067)	1.1308 (.8914)	-0.3579 (.2309)	-75.4153 (72.3068)	-2.8882 (4.9359)	1503.998 (1083.3764)	1.9253 (6.4629)	-1979.1471* (912.1988)	-113.4445 (57.7418)	-3617.4861* (1685.30)	-676.6237* (327.4533)
	BREquot	0.0503 (.0709)	-0.3948*** (.1116)	0.1615 (.1017)	-0.0544 (.1141)	-0.4927 (3.1972)	0.0933 (.1942)	-119.6206 (104.8920)	-3.226 (1.8718)	389.1918*** (82.9215)	-0.4563 (2.5667)	-3578.3407 (8128.7158)	-3.3609 (46.3990)	9818.1004 (7451.8882)	41.733 (302.1789)
	RPprio2	0.2234 (.1218)	-0.0437*** (.0121)	-0.144 (.1046)	-0.0198 (.0111)	-0.2854 (.6294)	-0.176 (.1730)	-43.8498*** (12.1489)	4.7043 (3.5484)	-37.8317 (20.2386)	6.1156 (3.7113)	-1377.8996* (566.9547)	-5.4887 (38.2141)	651.2804 (1132.6356)	-640.7481 (337.8252)

Adopter: Facharzt verordnet Biosimilars im Beobachtungszeitraum neu, Verordnungen und DDD jeweils ausgedrückt je 1.000 Patienten in der Praxis; Standardfehler in Klammern; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001; NA: keine Schätzmodelle, da keine Adopter