

## Antwort

der Bundesregierung

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Kathrin Vogler, Sabine Zimmermann (Zwickau), Eva Bulling-Schröter, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE.**

**– Drucksache 18/4502 –**

**Mögliches Risiko für Patientinnen und Patienten sowie finanzielle Belastungen für die Krankenkassen aufgrund Verordnung des Gerinnungshemmers Xarelto®**

### Vorbemerkung der Fragesteller

Der Gerinnungshemmer Xarelto® (Wirkstoff: Rivaroxaban) von Bayer wird ebenso wie die Präparate Pradaxa® von Boehringer Ingelheim und Eliquis® von Bristol Myers Squibb® vom Hersteller damit beworben, dass er das Risiko von Schlaganfällen und Thrombosen erfolgreich senken, aber anders als beim bislang vor allem eingesetzten Phenprocoumon (etwa Marcumar®) keine regelmäßigen Blutentnahmen zur Kontrolle notwendig machen würde.

Die Verschreibungszahlen von Xarelto® und anderen neuen Gerinnungshemmern schnellen in die Höhe, obwohl ein Zusatznutzen vielfach bezweifelt wird, die neuen Produkte vielfach teurer sind und keine Langzeitstudien zu den Nebenwirkungen bestehen.

Der Vorsitzende der „Arzneimittel-Kommission der deutschen Ärzteschaft“, Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, macht das exorbitante Marketing für die hohen Verschreibungszahlen verantwortlich: „Ich persönlich denke, dass das Marketing eine ganz entscheidende Rolle spielt. Ich habe selten eine derartige Kampagne gesehen wie bei diesen neuen Blutverdünnern. Es gibt eine Vielzahl von Artikeln in gekauften Zeitschriften der Industrie. Es gibt Meinungsführer, die ziemlich skrupellos diese neuen Medikamente propagieren, obwohl es dafür keinen klaren Grund derzeit gibt. Und es gibt Fortbildungsveranstaltungen, in denen so genannte Meinungsführer mit Interessenskonflikten auftreten und durch ihre Aussagen ganz wesentlich ein unkritisches Ordnungsverhalten fördern“, sagte er am 21. Januar 2015 in der ARD-Sendung „Plusminus“.

Es gibt keine Belege, dass Xarelto® zuverlässiger als die seit Jahrzehnten verwendeten Präparate mit Phenprocoumon (etwa Marcumar®) ist. Auch die Gefahr schwerer Blutungen wird nicht reduziert. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt daher, den Einsatz von Xarelto® auf solche Patientinnen und Patienten zu beschränken, für die die bislang verwendeten Medikamente nicht infrage kommen ([www.akdae.de/Service/Newsletter/Archiv/News/Archiv/2012-172.html](http://www.akdae.de/Service/Newsletter/Archiv/News/Archiv/2012-172.html)).

Die Kosten einer Xarelto®-Therapie liegen rund 20-mal höher als bei etablierten Gerinnungshemmern (siehe BARMER GEK Arzneimittelreport 2014, [www.presse.barmer-bek.de/](http://www.presse.barmer-bek.de/)). Dies führt zu jährlichen Zusatzkosten pro Patient von etwa 1 000 Euro. Pro Jahr fallen für die Krankenkassen dadurch Kosten von etwa einer halben Milliarde Euro an. Obwohl auf Xarelto® bisher nur 18 Prozent aller Verordnungen entfallen, entstehen hierdurch rund 63 Prozent aller Kosten in diesem Arzneimittelsegment. Zum Vergleich: Das etablierte Phenprocoumon (Marcumar®) hat bei Verordnungen einen Anteil von 75 Prozent, bei den Kosten aber nur einen von 13 Prozent.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Jahr 2014 fast 2 000 Meldungen zu Nebenwirkungen des Gerinnungshemmers Xarelto® erhalten ([www.nebenwirkung.bfarm.de/](http://www.nebenwirkung.bfarm.de/)). Laut BfArM besteht der Verdacht, dass das Mittel für 161 Sterbefälle verantwortlich ist. Zu den häufigsten unerwünschten Effekten zählen Blutungen. Auch listet das BfArM 130 möglicherweise durch Xarelto® induzierte Leberschädigungen auf.

Wenn Blutungen auftreten, gibt es gegen Xarelto® bislang kein schnelles Gegenmittel (Antidot). Deswegen müssen häufig Operationen durchgeführt werden, um Blutungen zu stoppen. Der Präsident der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern, Dr. med. Andreas Crusius, schildert, dass oft nur noch mit sogenanntem Gewebe-Kleber eingegriffen werden kann. Bei Hirnblutungen bleibt häufig keine andere Wahl, als in der betroffenen Region Adern zu veröden ([www.cbgnetwork.org/5726.html](http://www.cbgnetwork.org/5726.html)).

Das BfArM hat unlängst den Vertrieb von 80 Medikamenten gestoppt, weil sich die in Indien unternommenen Zulassungsstudien als fehlerhaft erwiesen hatten. Auch die Bayer AG hat für Xarelto® klinische Prüfungen in Indien durchführen lassen und auch hier hat es schwere Mängel gegeben. So kam es zu vier Todesfällen, die zum Teil in der Studiauswertung jedoch nicht berücksichtigt wurden, obwohl das Unternehmen den Angehörigen sogar Entschädigungen gezahlt hat ([www.clinicalresearchsociety.org](http://www.clinicalresearchsociety.org) „NHRC sends notice about trial-related deaths: Health ministry plans to finalize schedule Y1“). Die US-amerikanische Gesundheitsinitiative „Public Citizen“ ([www.citizen.org/documents/1974.pdf](http://www.citizen.org/documents/1974.pdf)) hat zudem festgestellt, dass es bei den indischen Xarelto®-Studien Unregelmäßigkeiten bei der Vergleichsgruppe unter Phenprocoumon (Marcumar®) gab. So waren nur 36 Prozent der Patientinnen und Patienten aus der Marcumar®-Gruppe richtig auf den Wirkstoff eingestellt. Und obwohl Marcumar® seine Wirksamkeit erst nach einiger Zeit entfaltet, haben die Ärztinnen und Ärzte den Teilnehmerinnen und Teilnehmern kein zusätzliches Mittel zur Blutverflüssigung verordnet. Dies alles setzte die Probandinnen und Probanden einem erhöhten Risiko aus und verfälschte die Ergebnisse der Studie. Die unabhängige kritische Zeitschrift „arznei-telegramm“ hat ebenfalls Zweifel an den Xarelto®-Testreihen und bezeichnet sie als „wenig aussagekräftig“ ([www.arznei-telegramm.de/html/2012\\_01/1201002\\_01.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2012_01/1201002_01.html)).

#### Vorbemerkung der Bundesregierung

Wie alle Arzneimittel unterliegen auch diese relativ neu auf dem Markt befindlichen oralen Gerinnungshemmer einer engmaschigen behördlichen Beobachtung auf europäischer und nationaler Ebene. Die kontinuierliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines zugelassenen Fertigarzneimittels ist der zentrale Dreh- und Angelpunkt aller Pharmakovigilanz-Maßnahmen. Wie sich aus der folgenden Antwort der Bundesregierung ergibt, sind viele der aufgeführten Meinungsäußerungen Gegenstand einer derzeit kontrovers geführten wissenschaftlichen Diskussion. Alle Beteiligten einschließlich der pharmazeutischen Hersteller und der verordnenden Ärzte müssen sich angesichts der möglichen Nebenwirkungen aller Arten an Blutgerinnungshemmern ihrer hohen Verantwortung bewusst sein. Des Weiteren muss man sich vergegenwärtigen, dass Gerinnungshemmer oft bei schweren klinischen Erkrankungen oder mit dem Ziel der primären oder sekundären Prävention solcher teilweise lebensbedrohlichen Ereignisse, wie z. B. Akuttherapie oder Zustand nach Lungenembolie oder tiefer

Beinvenenthrombose, Vorhofflimmern zur Verhinderung oder bei Zustand nach Schlaganfall, eingesetzt werden. Vor diesem Hintergrund bleibt nach sorgfältiger Auswertung der derzeit vorliegenden wissenschaftlichen Daten und Erkenntnisse durch die zuständigen fachlichen Gremien wie z. B. das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) festzuhalten, dass auch für die neuen oralen Gerinnungshemmer (NOAKs) bei sorgfältiger Beachtung der in den Gebrauchs- und Fachinformationen genannten Indikationen, Kontraindikationen und sonstigen Behandlungshinweise von einer derzeit positiven Nutzen-Risiko-Relation dieser Arzneimittelgruppe auszugehen ist.

1. Inwiefern sieht die Bundesregierung angesichts der vom BfArM erfassten Meldungen zu teilweise dramatischen Nebenwirkungen und dem Verdacht einer hohen Zahl an Todesfällen Handlungsbedarf?

Im Hinblick auf die aktuelle öffentliche Diskussion, insbesondere über die Sicherheitsrisiken von Xarelto<sup>®</sup> nach Markteinführung, nimmt die Bundesregierung wie folgt Stellung:

Erfahrungsgemäß werden Verdachtsfälle bei neuen Arzneimitteln wie den NOAKs, z. B. Xarelto<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup> oder Eliquis<sup>®</sup>, häufiger gemeldet als bei bereits lang eingeführten Vitamin K Antagonisten. Bei der Interpretation von Daten aus dem Spontanmeldungsregister muss beachtet werden, dass es sich um Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen handelt. Ein Kausalzusammenhang ist somit im Einzelfall nicht sicher belegt. Ferner sind Zahlen aus der Spontanerfassung, insbesondere Meldungen zu Blutungsereignissen, grundsätzlich nicht geeignet, die Häufigkeit des Auftretens von Risiken bei unterschiedlichen Wirkstoffen miteinander zu vergleichen. Ein Anstieg der Zahl von Verdachtsmeldungen ist nie isoliert zu betrachten, sondern muss immer im Zusammenhang mit anderen Faktoren betrachtet werden, wie etwa dem Anstieg der Verordnungszahlen, der Erweiterung von Indikationen sowie auch dem tatsächlichen Meldeverhalten der Ärzte. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bekannte Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die sich schon länger im Markt befinden, nicht mit derselben Intensität gemeldet werden wie entsprechende Nebenwirkungen von neu eingeführten Arzneimitteln.

Gleichwohl unterliegen alle zugelassenen Arzneimittel und somit auch Xarelto<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup>, Eliquis<sup>®</sup> und die Vitamin K-Antagonisten (VKA) in der Europäischen Union (EU) einer ständigen Beobachtung möglicher Risiken. Meldungen über Nebenwirkungen werden dabei auf Risiko-Signale hin untersucht. Aus den dem BfArM vorliegenden Meldungen ergibt sich aktuell kein neuer Handlungsbedarf.

Die letzte routinemäßige Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) wurde im Oktober 2014 mit Bestätigung eines positiven Verhältnisses abgeschlossen.

2. Wie häufig wurde Xarelto<sup>®</sup> nach Kenntnis der Bundesregierung bislang verordnet (bitte nach Bundesland, Kostenträger und pro Jahr aufschlüsseln)?  
Welche entsprechenden Daten liegen der Bundesregierung zu anderen oralen Antikoagulantien (NOAK) vor?

Zu den Verordnungsdaten für die Jahre 2008 bis 2014 nach Kassenärztlichen Vereinigungen siehe Anlage 1 und nach Krankenkassengruppen siehe Anlage 2.

3. Wie viel Geld haben die gesetzlichen Krankenkassen für Xarelto<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup> und ältere Antikoagulantien pro Jahr seit Markteintritt der NOAK ausgegeben?

Die entsprechenden Angaben sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Jahr	GKV-Ausgaben
2008	68 519 106
2009	71 256 754
2010	76 943 779
2011	87 761 652
2012	222 234 858
2013	472 385 991
2014	675 440 657

Quelle: INSIGHT Health

4. Wie viel kostet nach Kenntnis der Bundesregierung eine durchschnittliche Therapie mit Xarelto<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup> und phenprocoumonhaltigen Generika pro Monat?

Entsprechend den Angaben der DDD-Nettokosten im Arzneiverordnungsreport 2014 werden die durchschnittlichen Monatskosten von Xarelto<sup>®</sup> mit 100,50 Euro, von Pradaxa<sup>®</sup> mit 96,90 Euro und von phenprocoumonhaltigen Generika mit 4,80 Euro beziffert.

5. Liegt der Bundesregierung ein Vergleich der Nebenwirkungsprofile von NOAKs, wie Xarelto<sup>®</sup> oder Pradaxa<sup>®</sup>, mit älteren Präparaten, wie Phenprocoumon (Marcumar<sup>®</sup>), vor (falls ja, bitte die Ergebnisse zusammenfassen)?

Ein zusammenfassender Vergleich der Nebenwirkungsprofile von NOAKs, wie Xarelto<sup>®</sup> oder Pradaxa<sup>®</sup>, mit phenprocoumonhaltigen Präparaten, wie Marcumar<sup>®</sup>, liegt der Bundesregierung nicht vor. Die Nebenwirkungsprofile sind jedoch detailliert sowie teilweise auch vergleichend in den jeweiligen Fachinformationen in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben:

für Xarelto<sup>®</sup>: [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf),

für Pradaxa<sup>®</sup>: [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf),

für Eliquis<sup>®</sup>: [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf),

für Marcumar<sup>®</sup>: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2014/11/18/0037262/Occ46ea5f4cf4f6aa77ab49f83035ac3.pdf>.

6. a) Warum erhielt Xarelto<sup>®</sup> eine Zulassung, obwohl es – anders als bei phenprocoumonhaltigen Arzneimitteln wie Marcumar<sup>®</sup> – kein Gegenmittel gibt, das im Fall des Falles Blutungen stoppen kann?

Die blutgerinnungshemmende Wirkung von Xarelto<sup>®</sup> lässt sich mit demselben Gegenmittel (PPSB-Konzentrat/Prothrombinkomplex-Faktoren) aufheben, das

auch bei Blutungen unter Marcumar<sup>®</sup> wirksam ist. Somit existiert für Xarelto<sup>®</sup> ein zugelassenes und weit verfügbares Gegenmittel, das im Fall des Falles Blutungen stoppen kann.

- b) Welche Erkenntnisse hat die Bundesregierung bezüglich notwendig gewordener Eingriffe zum Stopp der durch Xarelto<sup>®</sup> hervorgerufenen Blutungen?

Der Bundesregierung liegen keine weiterführenden Erkenntnisse bezüglich entsprechender, notwendig gewordener Eingriffe vor. Im Übrigen wird auf die Antwort zu Frage 6a verwiesen.

7. Welche Überlegungen von internationalen Zulassungsbehörden, die Zulassung bzw. vorgeschriebenen Warnhinweise in Fachinformationen von Xarelto<sup>®</sup> zu modifizieren oder die Zulassung zu widerrufen, sind der Bundesregierung bekannt?

Welche diesbezüglichen Überlegungen werden im BfArM angestellt?

Für Xarelto<sup>®</sup> wurde nach Kenntnis der Bundesregierung, basierend auf Informationen des BfArM, aktuell am 24. Februar 2015 eine Änderung der Fachinformation beantragt, mit der im Abschnitt 4.4 (Warnhinweise) eine ergänzende Formulierung bezüglich der Behandlung von Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose für den Fall einer Tumorerkrankung eine Ergänzung vorgeschlagen wird: „Patients with active cancer: Efficacy and safety of rivaroxaban in the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEs) in patients with active cancer have not been established“. Andere Überlegungen von internationalen Zulassungsbehörden, die Zulassung bzw. vorgeschriebene Warnhinweise in Fachinformationen von Xarelto<sup>®</sup> zu modifizieren oder die Zulassung zu widerrufen, sind dem BfArM derzeit nicht zur Kenntnis gebracht worden.

Von Zulassungsbehörden aus der Europäischen Union sind dem BfArM derzeit keine Überlegungen bekannt, die Zulassung maßgeblich zu modifizieren bzw. zu widerrufen.

Aus Sicht des BfArM besteht bei Xarelto<sup>®</sup> derzeit keine neue Risikolage.

8. Sind der Bundesregierung Aussagen des Herstellers bekannt, denen zufolge auf ein Antidot von Xarelto<sup>®</sup> aufgrund der Halbwertszeit (laut Fachinformation fünf bis 13 Stunden bzw. 4,5 Stunden bei intravenöser Applikation) verzichtet werden könne ([www.fachinfo.de/pdf/011277](http://www.fachinfo.de/pdf/011277)), und falls ja, welche Rückschlüsse zieht sie daraus?

Zur Frage des Gegenmittels für Xarelto<sup>®</sup> wird auf die Antwort zu Frage 6 verwiesen.

Die Frage der fehlenden Verfügbarkeit eines spezifischen Antidots wurde im Zulassungsverfahren mit dem Antragssteller mehrfach intensiv diskutiert. Im Rahmen der wissenschaftlichen Diskussion wurde auch geprüft, ob bei der genannten Halbwertszeit ein spezifisches Antidot erforderlich ist. Dieser Zusammenhang leitet sich von einer ähnlich gelagerten Diskussion bei der Zulassung der niedermolekularen Heparine in den 90er-Jahren ab. Damals wurde mit dem Verweis auf die Halbwertszeit von 7,0 Stunden (z. B. bei Enoxaparin) für dieses Antikoagulanz von den europäischen Entscheidungsgremien die Verfügbarkeit eines Antidots als nicht notwendig erachtet.

9. a) Welche Erklärung hat die Bundesregierung dafür, dass Ärztinnen und Ärzte das – noch dazu den Preis von phenprocoumonhaltigen Arzneimitteln (etwa Marcumar® und Generika) um das Zwanzigfache (vgl. BARMER GEK Arzneimittelreport 2014) übersteigende – Xarelto® verhältnismäßig häufig verordnen, obwohl weite Teile der Fachwelt davon abraten?

Die aktuelle öffentliche Diskussion zu einem breiten Einsatz von NOAKs wird nach Kenntnis der Bundesregierung kontrovers geführt. Neben kritischen gibt es auch positive Stimmen in der Fachöffentlichkeit (z. B. Beyer-Westendorf J; Dt. Med. Wochenschr. 139, 2491 bis 2493 (2014)). Eine differenzierte Sicht je nach Patientenpopulation und individuellen Risikofaktoren ist dabei notwendig. In den Zulassungsstudien wiesen alle NOAKs ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf und dies wurde in der wissenschaftlichen Literatur auch dargestellt. In welchem Ausmaß abratende Meinungsäußerungen aus der Fachwelt die therapeutische Entscheidungsfindung der Ärztinnen und Ärzte beeinflussen, ist der Bundesregierung nicht bekannt.

Die ärztliche Therapiefreiheit ist verfassungsrechtlich durch Artikel 5 Absatz 3 Satz 1 (Freiheit der Wissenschaft) und Artikel 12 Absatz 1 Satz 1 (Berufsfreiheit) des Grundgesetzes geschützt und bildet eine der wesentlichen Säulen des ärztlichen Heilauftrages und des ärztlichen Berufsrechts. Art und Umfang der ärztlichen Leistung werden regelmäßig von der Ärztin oder vom Arzt selbst bestimmt, die aufgrund ihrer medizinischen Kenntnisse und des ärztlichen Gewissens eine Entscheidung über die Behandlungsmethode treffen.

- b) Welche Schlussfolgerungen zieht die Bundesregierung aus der Einschätzung der Arzneimittel-Kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ; [www.akdae.de](http://www.akdae.de) Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ September 2012), die zur Prophylaxe kardioembolischer Erkrankungen bei Vorhofflimmern keinen Vorteil für eine Therapie mit Dabigatran oder Rivaroxaban gegenüber Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon sieht und den Einsatz auf Fälle, bei denen die Vitamin-K-Antagonisten keine Therapie-Option sind, beschränken würde?

Aus der Sicht der Zulassungsbehörden (EMA, BfArM) wurde für beide Arzneimittel in den zugelassenen Anwendungsgebieten bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern ein positives Nutzen-Risiko Verhältnis nachgewiesen. Dies ist Grundlage der Zulassung der Arzneimittel und gesetzlich geregelt.

Die Zulassung der NOAKs bei Vorhofflimmern erfolgte im Vergleich gegen die übliche Standardtherapie mit Vitamin K-Antagonisten; dabei reicht als Zulassungsgrundlage der Nachweis der Nichtunterlegenheit aus; eine Überlegenheit muss für die Zulassung nicht zwingend nachgewiesen werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis stellt eine dynamische Bilanz dar. Es kann beispielsweise für ein Arzneimittel sehr wohl positiv sein, obwohl die Wirksamkeit im Vergleich unterlegen, aber seine Anwendung dafür deutlich risikoärmer ist.

Eine Arzneimittelbehörde gibt keine differentialtherapeutischen Empfehlungen ab; eine Arzneimittelzulassung ist auch nicht gleichzusetzen mit einer Anwendungsempfehlung für oder gegen ein Arzneimittel.

Die AkdÄ hat einen anderen Arbeitsschwerpunkt als die Zulassungsbehörden. Sie ist eine Einrichtung der Bundesärztekammer und setzt sich aus berufenen Mitgliedern der deutschen Ärzteschaft zusammen und informiert die Ärzteschaft vielfältig und aktuell zu Fragen einer rationalen Arzneimitteltherapie und zur Arzneimittelsicherheit. Die Therapieempfehlungen der AkdÄ dienen dazu, dem Arzt Entscheidungshilfen bei der Differentialtherapie des individuellen Patienten zu geben. Die Empfehlungen der AkdÄ richten sich somit an Ärztinnen



und Ärzte, die – wie in der Antwort zu Frage 9a ausgeführt – grundsätzlich in ihren Therapieentscheidungen frei sind. Eine Stellungnahme oder Schlussfolgerung der Bundesregierung ist daher nicht angezeigt.

- c) Welche Schlussfolgerungen zieht die Bundesregierung aus dem Urteil des „arznei-telegramms“, das Rivaroxaban nur bei Kontraindikationen für Cumarine in der Therapie und Rezidiv-Prophylaxe von Thrombembolien eine Option sieht und es bei Vorhofflimmern gar nur als dritte Wahl nach Cumarinen und Dabigatran (Pradaxa®) betrachtet (siehe [www.arznei-telegramm.de/html/2012\\_01/1201002\\_01.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2012_01/1201002_01.html))?

Wie bereits angeführt, ist dies eine andauernde wissenschaftliche Diskussion, in welcher in der Fachöffentlichkeit unterschiedliche Positionen vertreten werden. Es handelt sich somit um eine Meinungsäußerung zur Differentialtherapie aus der interessierten Fachwelt. Die geäußerten Positionen und Schlussfolgerungen werden mit Interesse zur Kenntnis genommen. Es ist aber nicht Aufgabe der Bundesregierung, sich in wissenschaftliche Diskussionen oder medikamentöse Therapieempfehlungen eines einzelnen wissenschaftlichen Publikationsorgans einzubringen oder hieraus Schlussfolgerungen zu ziehen.

- d) Teilt die Bundesregierung die Einschätzung von Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, dass das Marketing der Herstellerfirma Bayer AG, das im „BARMER GEK Arzneimittelreport 2014“ gar als aggressiv bezeichnet wird, für die hohen Verschreibungszahlen von Xarelto® verantwortlich ist?
- e) Hält die Bundesregierung es angesichts der beschriebenen Marketingpraktiken für notwendig, gesetzgeberisch tätig zu werden und strengere Vorschriften zu erlassen?

Die Fragen 9d und 9e werden wegen des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Der Bundesregierung liegen zu der Einschätzung von Prof. Wolf-Dieter Ludwig keine belastbaren Informationen vor; insofern enthält sich die Bundesregierung einer Bewertung oder Meinungsäußerung zu dieser Einschätzung. Vor dem Hintergrund der ärztlichen Therapiefreiheit wird auch auf die Antwort zu den Fragen 9a und 9b verwiesen.

Seitens der Bundesregierung werden derzeit keine weitergehenden gesetzgeberischen Maßnahmen geprüft.

- 10. Teilt die Bundesregierung die Kritik der US-Aufsichtsbehörde FDA an der Qualität der Studiendaten, aufgrund derer eine Zulassung zur Behandlung des Akuten Koronarsyndroms verweigert wurde ([www.reuters.com](http://www.reuters.com) vom 21. Juni 2012 „FDA rejects wider use for J & J/Bayer’s Xarelto“)?

Nach Kenntnis der Bundesregierung war die Kritik an der klinischen Studie und an einigen indischen Studienzentren dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur, der für die Begutachtung europäischer Zulassungsanträge zuständig ist, bekannt. Der CHMP hatte berücksichtigt, dass entsprechend den von der EU anerkannten internationalen Leitlinien die Ergebnisse einer einzigen Studie für eine Genehmigung ausreichen können. Der betreffende Antrag bestand aus einer groß angelegten Studie, an der 15 526 Patienten in 766 Zentren in 44 Ländern teilgenommen hatten, und einer ergänzenden Studie. Die Daten der drei indischen Prüfstellen betrafen lediglich einen geringen Prozentsatz der gesamten Erhebungspopulation (1,2 Prozent). Der CHMP begutachtete die Daten zur Gesamtwirksamkeit einmal mit und einmal ohne die Daten der drei Prüfstellen. Er schlussfolgerte, dass sich der

Ausschluss der drei Prüfstellen nur unwesentlich auf das Gesamtergebnis der Studie auswirkte.

11. Wie viele Inspektionen der indischen Xarelto®-Studien haben bundesdeutsche oder europäische Institutionen unternommen?

Im Hinblick auf die zuletzt durchgeführte ATLAS-Studie wurden nach Kenntnis der zuständigen Bundesoberbehörden keine GCP-Inspektionen dieser Studie in Indien durch das BfArM/PEI oder durch andere EU-Mitgliedstaaten durchgeführt. Die Studiendaten aus Indien haben das Gesamtergebnis der Studie nicht beeinflusst (siehe Antwort zu Frage 10).

12. Inwiefern teilt die Bundesregierung die Sorge des BfArM-Präsidenten Prof. Dr. Karl Broich, dass die hohen deutschen Standards bei Patienten- und Probandensicherheit gefährdet werden, je mehr Studien in Schwellenländer außerhalb von Europa verlagert werden (siehe [www.sueddeutsche.de/gesundheit/manipulationen-bei-medikamententests-alles-ausser-kontrolle-1.2251937](http://www.sueddeutsche.de/gesundheit/manipulationen-bei-medikamententests-alles-ausser-kontrolle-1.2251937))?

Die zitierten Aussagen des BfArM wurden im Kontext des Bekanntwerdens invalider Studiendaten der indischen Firma GVK Biosciences gemacht und bezogen sich auf Generika. Die Bundesregierung hat ihre Einschätzung zu dem Sachverhalt in ihrer Antwort auf die Kleine Anfrage der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN betreffend „Nationale und EU-weite Reaktionen auf gefälschte Arzneimittelzulassungsstudien und auffällige Produktionsstätten in Indien“ dargelegt, vgl. Bundestagsdrucksache 18/3795. An dieser Einschätzung hat sich nichts geändert. Unabhängig davon befürwortet die Bundesregierung die auch vom BfArM angekündigte Erhöhung der Inspektionstätigkeit zu klinischen Prüfungen in Schwellenländern.

13. Plant die Bundesregierung, Gesetze zu erlassen, welche die Verlagerung von Arzneimittelstudien in ärmere Länder erschweren?

Nein. Auf die Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN betreffend „Nationale und EU-weite Reaktionen auf gefälschte Arzneimittelzulassungsstudien und auffällige Produktionsstätten in Indien“ auf Bundestagsdrucksache 18/3795, insbesondere auf die Vorbemerkung der Bundesregierung und die Antwort zu Frage 22 (a. a. O., S. 1 f. und S. 13) wird verwiesen.

14. Stellen die angeblich leichtere Handhabbarkeit (dadurch, dass laut Bayer die Kontrolle des Blutgerinnungsstatus entfiel, siehe Bayer AG: 2014 Xarelto® PR Plan) und die damit verbundenen Zeitersparnisse beim Einsatz von Xarelto® in den Augen der Bundesregierung einen Vorteil dar, oder betrachtet die Bundesregierung das Fehlen von Kontrollen des Gerinnungsstatus als ein Gesundheitsrisiko für die Patientinnen und Patienten?

Die Einschätzung ist abhängig vom Risikoprofil des einzelnen Patienten. Die Bundesregierung nimmt zu individuellen, ärztlich zu verantwortenden Therapieentscheidungen wie die Einstellung von Patienten auf NOAKs und deren ggf. notwendig werdenden, begleitenden Maßnahmen wie der Frage nach zusätzlichen Gerinnungskontrollen grundsätzlich nicht Stellung.



15. Welche Schlussfolgerungen zieht die Bundesregierung aus einer vom Pharmakologen Prof. Dr. Gerd Glaeske verantworteten Studie zu den NOAKs, der zufolge bei den neuen Gerinnungshemmern ein zwischen 6 und 12 Prozent höheres Risiko von Blutungen in ganz bestimmten Bereichen gegenüber den alten Mitteln besteht (vgl. Plusminus-Sendung vom 21. Januar 2015)?

Die Bundesregierung äußert sich grundsätzlich nicht zu einzelnen Expertenmeinungen oder Studienergebnissen. Dies ist Sache der wissenschaftlichen Fachöffentlichkeit. Im Übrigen kann die Datengrundlage für die zitierten Angaben seitens des BfArM nicht nachvollzogen werden.

16. Liegen der Bundesregierung schon die Ergebnisse einer von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA durchgeführten Post-Zulassungsstudie vor (falls ja, bitte zusammenfassen)?

Der Bundesregierung ist, basierend auf Informationen des BfArM, nicht bekannt, dass die EMA eine Post-Zulassungsstudie durchführt.

17. Inwiefern hat die Bundesregierung vor, das Risikoprofil der neuen Gerinnungshemmer im Rahmen des „Pharma-Dialogs“ mit der Industrie zu erörtern?

Die Bundesregierung führt auf Grundlage des Koalitionsvertrags einen ressortübergreifenden Pharmadialog unter Federführung des Bundesministeriums für Gesundheit durch. Mit Vertretern der pharmazeutischen Industrie und deren Verbänden sowie den Vertretern der Wissenschaft und der Gewerkschaft Bergbau, Chemie, Energie werden im Rahmen des Dialogs Maßnahmen diskutiert, die das Ziel haben, den Standort Deutschland für Forschung, Entwicklung und Produktion zu stärken. Entscheidungen über die Wirksamkeit und Sicherheit von Humanarzneimitteln werden ausschließlich durch die je nach Verfahren zuständigen Arzneimittelzulassungs- und Überwachungsbehörden getroffen. Grundlage dafür sind die Bestimmungen der entsprechenden EU-Verordnungen und des Arzneimittelgesetzes. Der Pharmadialog ist dementsprechend nicht der Rahmen, in dem die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln erörtert werden.

18. Welche Rückschlüsse zieht die Bundesregierung daraus, dass Xarelto<sup>®</sup> kürzlich die europäische Zulassung zur Behandlung des Akuten Koronarsyndroms (ACS) erhielt, die US-Gesundheitsbehörde FDA hingegen in der von der Bayer AG vorgelegten Zulassungsstudie ATLAS ACS schwere Mängel gefunden hatte und eine Zulassung verweigerte, wobei unter anderem die Unvollständigkeit und mangelnde Qualität der Primärdaten, eine fehlende Bestätigung der Ergebnisse durch andere Studien und ein zu geringes Signifikanzniveau bemängelt wurde ([www.fiercepharma.com/story/fda-advisory-panel-gives-jjs-xarelto-resounding-no-acs/2014-01-16](http://www.fiercepharma.com/story/fda-advisory-panel-gives-jjs-xarelto-resounding-no-acs/2014-01-16))?

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur ist in Kenntnis der Diskussionen, die bei der FDA im Rahmen der Beratungen über diesen Indikationserweiterungsantrag geführt wurden, nach langen Beratungen zu einer positiven Zulassungsempfehlung gekommen (siehe Antwort zu Frage 10).

19. Inwiefern teilt die Bundesregierung die Einschätzung der AkdÄ (vgl. Frage 9b), dass in der entsprechenden ATLAS-ACS-Zulassungsstudie der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban in Kombination mit ASS oder mit ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin nach einem ACS zwar die kardiovaskuläre Mortalität senkte, die Häufigkeit von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen jedoch nicht senkte, aber gleichzeitig das Blutungsrisiko einschließlich intrazerebraler Blutungen durch Rivaroxaban erhöht wurde und darum der Zusatznutzen von Rivaroxaban in der Indikation ACS derzeit zumindest fraglich sei?

Welche Rückschlüsse zieht die Bundesregierung daraus für den Zulassungsstatus sowie die Erstattungsfähigkeit von Xarelto®?

Nach Informationen des BfArM kam es in der angesprochenen ATLAS ACS-2-TIMI 51 Zulassungsstudie für Rivaroxaban mit Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom (ACS) hatten, bei 6,1 Prozent (313 von 5 114) der mit Xarelto® behandelten Patienten im Verlauf der Studie zu einem „Ereignis“ wie Herzinfarkt oder Schlaganfall oder zum Tod infolge von Herzproblemen, verglichen mit 7,4 Prozent (376 von 5 113) der Patienten, die Placebo erhielten.

Die Ergebnisse belegen, dass insbesondere die Rate von Patienten mit sogenanntem plötzlichen Herztod im Vergleich zu Placebo reduziert werden kann. Dies bedeutet, dass statistisch gesehen durch die Behandlung von 56 Patienten mit einer 2,5 mg Dosis Rivaroxaban zusätzlich zur Standardbehandlung mit ASS und Thienopyridin ein Todesfall verhindert werden kann.

Diese Senkung der kardiovaskulären Mortalität ist, wie bei jeder Intensivierung einer Antikoagulation, mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Die Rate schwerer Blutungsereignisse betrug 1,4 Prozent für die zugelassene 2,5-mg-Dosierung im Vergleich zu 0,5 Prozent für die nur mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten.

Das BfArM stimmt zusammenfassend aufgrund der Daten mit dem CHMP in der Bewertung überein, dass das Nutzen-Risiko Verhältnis in der ACS Indikation bei sorgfältiger Indikationsstellung positiv ist und teilt daher nicht die Bewertung der AKdÄ.

Gemäß § 31 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) haben Versicherte grundsätzlich Anspruch auf Versorgung mit apothekenpflichtigen Arzneimitteln. Soweit ein Arzneimittel nicht bereits nach § 34 SGB V von der Verordnung ausgeschlossen ist, obliegt es dem Gemeinsamen Bundesausschuss in seiner Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, Arzneimittel ganz oder teilweise von der Verordnungsfähigkeit auszuschließen, wenn diese unwirtschaftlich oder unzweckmäßig sind.

20. Ist es richtig, dass die Nutzenbewertung von Bestandsarzneimitteln durch Streichung von § 35a Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) abgeschafft wurde und dass dies vor allem mit dem bürokratischen Aufwand und den entstehenden Kosten begründet wurde?

Mit dem 14. SGB-V-Änderungsgesetz ist die Befugnis des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Veranlassung einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die bereits vor dem 1. Januar 2011 in Verkehr waren, aufgehoben worden. Die Bewertung von Arzneimitteln aus dem sogenannten Bestandsmarkt ist seitdem nicht mehr möglich.

Die Änderung wurde damit begründet, dass Nutzenbewertungen im sogenannten Bestandsmarkt häufig mit einem hohen methodischen und administrativen Aufwand verbunden seien, der denjenigen für die Nutzenbewertung bei Inverkehrbringen eines neuen Arzneimittels deutlich überschreite. Dies gelte sowohl für die Erstellung des Dossiers durch den pharmazeutischen Unternehmer als

auch für die Durchführung der Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das von ihm beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG; Bundestagsdrucksache 18/201).

21. Ist es nach Kenntnis der Bundesregierung richtig, dass eine bereits angelaufene Nutzenbewertung von Xarelto® und anderen neuen Antikoagulantien vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 17. April 2014 eingestellt wurde?

Falls ja, inwiefern sieht die Bundesregierung die Einstellung des Nutzenbewertungsverfahrens als für die Patientinnen und Patienten problematisch an?

22. Aus welchen Gründen sollten bei dem Beschluss zur Abschaffung der Nutzenbewertung von Bestandmarktarzneimitteln mit dem 14. Gesetz zur Änderung des SGB V nach Kenntnis der Bundesregierung auch die bereits laufenden Bewertungsverfahren abgebrochen werden?

Die Fragen 21 und 22 werden wegen des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Mit der Streichung von § 35a Absatz 6 SGB V entfiel die Rechtsgrundlage für die Veranlassung von Bewertungen von Arzneimitteln, die bereits vor dem 1. Januar 2011 in Verkehr gebracht wurden, durch den G-BA. Damit entfiel die Rechtsgrundlage auch für die nachfolgenden Verfahrensschritte. Eine Beschlussfassung über den Zusatznutzen der betroffenen Arzneimittel war ab diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich. Dies wird auch in der Begründung zu Artikel 1 Nummer 1 des Entwurfs der Fraktionen der CDU/CSU und SPD für ein 14. SGB-V-Änderungsgesetz ausgeführt (Bundestagsdrucksache 18/201). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der Folge in seiner Sitzung am 17. April 2014 beschlossen, die zu diesem Zeitpunkt bereits veranlassten Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im sogenannten Bestandmarkt einzustellen. Die Bundesregierung hält die Einstellung der bei Inkrafttreten der gesetzlichen Änderung bereits veranlassten Verfahren für die zwingende rechtliche Konsequenz. Die Bundesregierung sieht die Einstellung der betreffenden Verfahren nicht als für die Patientinnen und Patienten problematisch an.

23. Durch wen wurde nach Kenntnis der Bundesregierung das Nutzenbewertungsverfahren für Xarelto® und Pradaxa® durch den G-BA beantragt, mit welcher Begründung wurde es beschlossen, und wie haben sich die einzelnen G-BA-Bänke sowie die Patientenvertretung dazu verhalten?

Welche Rückschlüsse zieht die Bundesregierung daraus?

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. April 2013 beschlossen, eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im sogenannten Bestandmarkt zu veranlassen und über die Entscheidungsgrundlagen für die Veranlassung einer Bewertung konkreter Wirkstoffe entschieden. Er hat damit die gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 6 SGB V in der bis zum 31. Dezember 2013 geltenden Fassung konkretisiert. Der Beschluss wurde einstimmig gefasst. Die Patientenvertretung hat den Beschluss mitgetragen.

24. Ist es nach Kenntnis der Bundesregierung richtig, dass eine Überprüfung des (Zusatz-)Nutzens der neuen Antikoagulantien nunmehr nur noch nach § 35b SGB V über eine Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgen könnte, die mehrere Jahre dauert und die nach Inkrafttreten des AMNOG im Jahr 2011 nicht mehr und auch vorher unter anderem aufgrund des extrem hohen Aufwands kaum angewendet wurde?

Wie viele Arzneimittel wurden seit Bestehen des § 35b SGB V bewertet, und wie lange dauerten jeweils die Verfahren?

Nach § 35b SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss das IQWiG mit einer Kosten-Nutzen-Bewertung beauftragen, wenn dies nach § 130b Absatz 8 SGB V nach einem Schiedsspruch von einer Vertragspartei beantragt wird. Eine Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V kann vom pharmazeutischen Unternehmer nach § 35a Absatz 5a SGB V auch dann beantragt werden, wenn der G-BA keinen Zusatznutzen oder keine therapeutische Verbesserung festgestellt hat. In diesem Fall trägt der pharmazeutische Unternehmer die Kosten für die Bewertung. Beide Fallgestaltungen setzen eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V voraus. Somit ist eine Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V lediglich für Apixaban möglich, nicht jedoch für die Wirkstoffe Dabigatran und Rivaroxaban. Ungeachtet dessen bleibt dem G-BA die Möglichkeit der Bewertung des Nutzens und der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln zum Zwecke des Erlasses von Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V sowie der Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach § 139a Absatz 3 Nummer 5 SGB V.

Nach § 35b SGB V (in der bis zum 31. Dezember 2013 geltenden Fassung) wurden vier Wirkstoffe im Vergleich mit 14 Komparatoren bewertet. Das Verfahren dauerte vom 17. Dezember 2009 (Beschluss des G-BA) bis zum 3. September 2013 (Übermittlung des Abschlussberichts). Aufgrund des Pilotcharakters dieses Verfahrens sowie der geänderten Rechtslage lassen sich daraus keine Rückschlüsse auf die Dauer künftiger Verfahren ziehen. Ebenfalls mit Beschluss vom 17. Dezember 2009 hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung eines weiteren Wirkstoffs beauftragt. Er hat diesen Auftrag mit Beschluss vom 18. Oktober 2012 zurückgenommen und dies mit einer Priorisierung der Beratungsthemen sowie der geänderten Rechtslage begründet. Nach Kenntnis der Bundesregierung lagen dem G-BA bislang keine Anträge nach § 35b SGB V (in der seit dem 1. Januar 2011 geltenden Fassung) vor. Die Gründe dafür sind der Bundesregierung nicht bekannt.

25. Wäre es nach Meinung der Bundesregierung angesichts der in einer Studie zum Gerinnungshemmer Pradaxa® (das dem Xarelto® wirkverwandt ist) festgestellten stark schwankenden Blutplasmaspiegel des Wirkstoffs ([www.bmj.com](http://www.bmj.com) vom 23. Juli 2014 „Dabigatran: how the drug company withheld important analyses“) sinnvoll, auch bei NOAKs grundsätzlich eine Gerinnungskontrolle unter Standardbedingungen vorzunehmen, um Unter- und Überdosierungen zu vermeiden, insbesondere wo die Firma Bayer laut Aussage der EMA schon im Jahr 2011 einen Test entwickelt hatte, mit dem Überdosierungen festgestellt werden können (siehe [www.huffingtonpost.de/roland-holtz/blutverduennung-blutspiegel-bei-neuen-antikoagulanzen-zu-testen-ist-moeglich-und-notig\\_b\\_6530282.html](http://www.huffingtonpost.de/roland-holtz/blutverduennung-blutspiegel-bei-neuen-antikoagulanzen-zu-testen-ist-moeglich-und-notig_b_6530282.html))?

Die Frage wird so verstanden, dass nach der Notwendigkeit der Einführung eines generellen Blutspiegelmonitorings bei NOAKs mit dem Ziel einer Risikoreduktion gefragt wird.

Die zuständige europäische wie nationale Behörde, die EMA und das BfArM, sind sich nach Diskussion dieser Frage in den europäischen Expertengremien

aus fachlicher Sicht einig, dass derzeit ein grundsätzliches bzw. generelles (Standard-)Monitoring bei der Anwendung von Dabigatran (Pradaxa®) wie Rivaroxaban (Xarelto®) nicht notwendig ist. Es wird jedoch begrüßt, dass Patienten mit einem bekannten erhöhten Risiko für Komplikationen unter der ärztlich zu verantwortenden Therapie einem therapeutischen Drug Monitoring mit Plasmaspiegelkontrollen unterzogen werden können, obwohl diese Kontrollen auch keine absolute Sicherheit bieten.

## GKV-Verordnungen in Packungen nach Kassenärztlichen Vereinigungen, 2008 - 2014

Anlage 1

Quelle: INSIGHT Health

Substanzen	KV-Region	J 2008	J 2009	J 2010	J 2011	J 2012	J 2013	J 2014	
		Verordnungen n Total	Verordnungen n Total	Verordnungen n Total	Verordnungen n Total	Verordnungen n Total	Verordnungen n Total	Verordnungen n Total	
Apixaban	Baden-Württemberg	0	0	0	0	14	164	16.552	78.201
	Bayern	0	0	0	0	72	897	17.513	80.064
	Berlin	0	0	0	0	8	130	2.883	14.970
	Brandenburg	0	0	0	0	1	402	4.491	18.456
	Bremen	0	0	0	0	0	6	938	4.808
	Hamburg	0	0	0	0	3	9	2.589	13.220
	Hessen	0	0	0	0	10	147	11.151	51.132
	Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	2	12	3.184	15.390
	Niedersachsen	0	0	0	0	6	76	8.023	40.831
	Nordrhein	0	0	0	0	0	107	8.266	40.395
	ohne Zuordnung	0	0	0	0	2	11	93	179
	Rheinland-Pfalz	0	0	0	0	3	51	8.455	39.580
	Saarland	0	0	0	0	0	9	2.126	10.088
	Sachsen	0	0	0	0	42	187	8.841	35.537
	Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	0	9	3.848	16.643
	Schleswig-Holstein	0	0	0	0	23	62	2.624	14.911
	Thüringen	0	0	0	0	0	10	3.427	15.436
Westfalen-Lippe	0	0	0	0	3	156	9.623	62.761	
Dabigatran	Baden-Württemberg	382	884	2.316	17.184	62.651	83.486	86.891	
	Bayern	328	879	1.467	13.399	60.801	81.579	79.279	
	Berlin	67	357	456	3.046	15.073	22.974	23.367	
	Brandenburg	16	85	157	3.476	21.989	28.092	27.700	
	Bremen	3	3	19	775	4.207	6.511	5.615	
	Hamburg	11	60	181	2.897	12.772	14.823	13.933	
	Hessen	197	415	1.116	9.736	37.876	52.646	52.621	
	Mecklenburg-Vorpommern	54	134	202	3.116	14.730	18.955	17.009	
	Niedersachsen	82	312	763	8.819	38.077	57.782	61.221	
	Nordrhein	81	174	765	9.527	40.124	56.995	59.290	
	ohne Zuordnung	21	105	92	164	261	243	189	
	Rheinland-Pfalz	101	290	597	7.006	33.870	47.246	48.772	
	Saarland	38	69	126	1.533	7.085	10.235	10.249	
	Sachsen	19	269	459	6.086	32.840	46.164	46.085	
	Sachsen-Anhalt	163	258	323	4.634	21.595	28.664	28.035	
	Schleswig-Holstein	17	74	209	3.283	16.885	24.206	25.548	
	Thüringen	27	180	493	3.340	21.192	30.712	31.610	
Westfalen-Lippe	83	367	1.158	8.334	38.643	55.556	55.645		
Phenprocoumon	Baden-Württemberg	391.958	401.695	417.721	439.378	437.903	402.260	374.344	
	Bayern	451.542	467.682	489.447	516.673	523.557	497.528	483.844	
	Berlin	129.286	132.435	137.291	146.469	151.456	144.622	141.840	
	Brandenburg	126.650	131.611	139.488	148.161	152.217	144.808	140.486	
	Bremen	26.056	26.829	27.913	29.515	29.778	29.029	30.181	
	Hamburg	55.977	58.284	60.266	63.259	62.617	57.811	59.611	
	Hessen	233.623	241.320	253.751	268.926	270.399	250.801	239.070	
	Mecklenburg-Vorpommern	91.326	93.493	96.718	100.333	102.746	97.116	95.686	
	Niedersachsen	321.720	336.008	352.312	374.168	389.365	384.783	395.706	
	Nordrhein	385.104	397.964	415.090	436.208	452.712	448.474	447.804	
	ohne Zuordnung	5.879	3.177	2.126	1.666	1.471	931	873	
	Rheinland-Pfalz	164.683	170.964	175.160	186.689	185.625	171.280	166.168	
	Saarland	44.309	46.077	49.042	51.017	52.317	47.992	47.458	
	Sachsen	208.706	215.134	223.305	237.060	240.031	224.650	214.867	
	Sachsen-Anhalt	142.804	147.229	153.448	160.156	160.996	150.241	144.226	
	Schleswig-Holstein	104.668	109.993	117.187	124.048	131.361	126.119	126.766	
	Thüringen	126.410	131.833	138.748	145.919	147.522	138.306	135.409	
Westfalen-Lippe	356.523	370.518	393.435	419.226	433.798	429.160	434.703		
Rivaroxaban	Baden-Württemberg	0	1.072	2.117	5.286	77.188	212.473	298.827	
	Bayern	0	1.540	2.887	5.231	73.943	196.595	270.341	
	Berlin	0	503	793	1.388	14.322	44.972	71.895	
	Brandenburg	0	235	947	1.323	18.935	53.346	79.231	
	Bremen	0	28	90	269	2.250	7.956	11.147	
	Hamburg	0	135	254	454	10.910	31.880	45.179	
	Hessen	0	450	1.112	2.066	34.041	95.312	141.476	
	Mecklenburg-Vorpommern	0	146	250	555	13.648	35.324	49.579	
	Niedersachsen	0	842	2.522	4.635	33.639	101.636	165.424	
	Nordrhein	0	1.082	2.877	5.007	39.393	109.590	166.725	
	ohne Zuordnung	0	86	177	274	733	1.322	1.409	
	Rheinland-Pfalz	0	408	1.102	1.905	25.746	71.024	103.821	

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.



Rivaroxaban	Saarland	0	49	140	220	5.170	15.912	25.306
	Sachsen	0	433	1.323	1.962	41.929	103.492	151.030
	Sachsen-Anhalt	0	714	1.141	1.426	21.009	59.120	90.522
	Schleswig-Holstein	0	386	816	1.045	13.943	42.886	69.080
	Thüringen	0	432	630	789	17.342	45.375	69.790
	Westfalen-Lippe	0	604	1.996	3.356	37.370	103.514	149.976
Warfarin	Baden-Württemberg	5.259	5.915	6.297	6.660	6.214	5.662	5.145
	Bayern	6.458	6.809	7.180	7.706	7.397	6.848	6.606
	Berlin	1.293	1.445	1.574	1.997	2.086	2.035	2.137
	Brandenburg	570	635	715	786	796	835	931
	Bremen	176	225	221	240	216	212	229
	Hamburg	833	985	1.130	1.164	1.122	991	988
	Hessen	6.207	6.834	7.541	8.654	8.591	8.125	7.649
	Mecklenburg-Vorpommern	292	313	357	419	453	452	422
	Niedersachsen	5.285	5.806	6.357	6.746	6.510	6.032	5.963
	Nordrhein	6.409	7.059	7.380	7.961	7.795	7.583	7.473
	ohne Zuordnung	116	112	71	74	49	26	32
	Rheinland-Pfalz	6.364	6.687	6.671	7.064	6.855	6.354	6.140
	Saarland	1.208	1.424	1.775	2.303	2.547	2.573	2.640
	Sachsen	1.873	2.218	2.482	2.665	2.405	2.031	1.897
	Sachsen-Anhalt	457	499	504	525	491	466	446
	Schleswig-Holstein	1.010	1.163	1.305	1.442	1.532	1.351	1.538
Thüringen	500	566	580	657	650	604	565	
Westfalen-Lippe	4.681	5.039	5.694	6.427	6.696	6.573	6.608	

## GKV-Verordnungen in Packungen nach Krankenkassengruppen, 2008 - 2014

## Anlage 2

Quelle: INSIGHT Health

Substanzen	Kostenträger-Gruppen	J 2008		J 2009		J 2010		J 2011		J 2012		J 2013		J 2014	
		Verordnungen	Summe	Verordnungen	Summe	Verordnungen	Summe	Verordnungen	Summe	Verordnungen	Summe	Verordnungen	Summe	Verordnungen	Summe
Apixaban	Summe	3.417.905	3.550.040	3.732.355	4.056.096	4.952.903	5.917.889	6.922.870							
	Summe	0	0	0	189	2.445	114.627	552.602							
	AOK	0	0	0	83	883	46.438	226.195							
	BKK	0	0	0	16	368	12.790	63.707							
	IKK	0	0	0	6	125	5.159	24.873							
Dabigatran	KBS, LSV	0	0	0	19	225	8.359	43.262							
	VdEK	0	0	0	65	844	41.881	194.565							
	Summe	1.690	4.915	10.899	106.355	480.671	666.869	673.059							
	AOK	521	1.673	3.619	40.170	192.985	271.806	277.650							
	BKK	293	733	1.482	12.533	55.183	76.804	77.493							
Phenprocoumon	IKK	102	330	463	4.476	22.043	31.777	33.285							
	KBS, LSV	217	423	834	7.723	35.050	50.093	51.073							
	VdEK	557	1.756	4.501	41.453	175.410	236.389	233.558							
	Summe	3.367.224	3.482.246	3.642.448	3.848.871	3.925.871	3.745.911	3.679.042							
	AOK	1.411.762	1.456.867	1.513.145	1.589.840	1.619.051	1.518.733	1.491.411							
Rivaroxaban	BKK	476.100	486.769	506.165	485.754	487.384	469.272	460.550							
	IKK	187.553	177.232	190.729	208.108	215.977	210.443	208.154							
	KBS, LSV	298.834	289.044	299.654	314.246	318.106	303.645	294.695							
	VdEK	992.975	1.072.334	1.132.755	1.250.923	1.285.353	1.243.818	1.224.232							
	Summe	0	9.145	21.174	37.191	481.511	1.331.729	1.960.758							
Warfarin	AOK	0	3.400	7.641	13.165	197.314	552.079	819.625							
	BKK	0	1.194	2.935	4.994	55.585	151.840	224.692							
	IKK	0	535	1.255	2.247	24.271	67.741	101.188							
	KBS, LSV	0	789	1.905	2.938	35.787	98.086	142.750							
	VdEK	0	3.227	7.438	13.847	168.554	461.983	672.503							
Warfarin	Summe	48.991	53.734	57.834	63.490	62.405	58.753	57.409							
	AOK	17.468	18.946	20.145	21.943	21.534	19.891	19.550							
	BKK	7.459	8.091	8.709	8.399	8.156	7.757	7.638							
	IKK	2.553	2.556	2.812	3.151	3.210	3.123	3.081							
	KBS, LSV	3.635	3.638	3.898	4.268	4.097	3.822	3.724							
VdEK	17.876	20.503	22.270	25.729	25.408	24.160	23.416								

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.