

Kleine Anfrage

**der Abgeordneten Kathrin Vogler, Sabine Zimmermann (Zwickau),
Eva Bulling-Schröter, Katja Kipping, Harald Weinberg, Birgit Wöllert,
Pia Zimmermann und der Fraktion DIE LINKE.**

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

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).

Die Kosten einer Xarelto®-Therapie liegen rund 20-mal höher als bei etablierten Gerinnungshemmern (siehe BARMER GEK Arzneimittelreport 2014, 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/). 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).

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 Studienauswertung jedoch nicht berücksichtigt wurden, obwohl das Unternehmen den Angehörigen sogar Entschädigungen gezahlt hat (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) 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).

Wir fragen die Bundesregierung:

1. Inwiefern sieht die Bundesregierung angesichts der vom BfArM erfassten Meldungen zu teilweise dramatischen Nebenwirkungen und dem Verdacht einer hohen Zahl an Todesfällen Handlungsbedarf?
2. Wie häufig wurde Xarelto® 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?
3. Wie viel Geld haben die gesetzlichen Krankenkassen für Xarelto®, Pradaxa® und ältere Antikoagulantien pro Jahr seit Markteintritt der NOAK ausgegeben?
4. Wie viel kostet nach Kenntnis der Bundesregierung eine durchschnittliche Therapie mit Xarelto®, Pradaxa® und phenprocoumonhaltigen Generika pro Monat?

5. Liegt der Bundesregierung ein Vergleich der Nebenwirkungsprofile von NOAKs, wie Xarelto® oder Pradaxa®, mit älteren Präparaten, wie Phenprocoumon (Marcumar®), vor (falls ja, bitte die Ergebnisse zusammenfassen)?
6. a) Warum erhielt Xarelto® eine Zulassung, obwohl es – anders als bei phenprocoumonhaltigen Arzneimitteln wie Marcumar® – kein Gegenmittel gibt, das im Fall des Falles Blutungen stoppen kann?
b) Welche Erkenntnisse hat die Bundesregierung bezüglich notwendig gewordener Eingriffe zum Stopp der durch Xarelto® hervorgerufenen Blutungen?
7. Welche Überlegungen von internationalen Zulassungsbehörden, die Zulassung bzw. vorgeschriebenen Warnhinweise in Fachinformationen von Xarelto® zu modifizieren oder die Zulassung zu widerrufen, sind der Bundesregierung bekannt?

Welche diesbezüglichen Überlegungen werden im BfArM angestellt?

8. Sind der Bundesregierung Aussagen des Herstellers bekannt, denen zufolge auf ein Antidot von Xarelto® aufgrund der Halbwertszeit (laut Fachinformation fünf bis 13 Stunden bzw. 4,5 Stunden bei intravenöser Applikation) verzichtet werden könne (www.fachinfo.de/pdf/011277), und falls ja, welche Rückschlüsse zieht sie daraus?
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?
b) Welche Schlussfolgerungen zieht die Bundesregierung aus der Einschätzung der Arzneimittel-Kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ; 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?
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)?
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?
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 vom 21. Juni 2012 „FDA rejects wider use for J & J/Bayer’s Xarelto“)?

11. Wie viele Inspektionen der indischen Xarelto®-Studien haben bundesdeutsche oder europäische Institutionen unternommen?
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)?
13. Plant die Bundesregierung, Gesetze zu erlassen, welche die Verlagerung von Arzneimittelstudien in ärmere Länder erschweren?
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?
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)?
16. Liegen der Bundesregierung schon die Ergebnisse einer von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA durchgeführten Post-Zulassungsstudie vor (falls ja, bitte zusammenfassen)?
17. Inwiefern hat die Bundesregierung vor, das Risikoprofil der neuen Gerinnungshemmer im Rahmen des „Pharma-Dialogs“ mit der Industrie zu erörtern?
18. Welche Rückschlüsse zieht die Bundesregierung daraus, dass Xarelto® 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 Studiendaten und ein zu geringes Signifikanzniveau bemängelt wurde (www.fiercepharma.com/story/fda-advisory-panel-gives-jjs-xarelto-resounding-no-ac/2014-01-16)?
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®?
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?

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 Bestandsmarktarzneimitteln mit dem 14. Gesetz zur Änderung des SGB V nach Kenntnis der Bundesregierung auch die bereits laufenden Bewertungsverfahren abgebrochen werden?
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?

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?

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 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)?

Berlin, den 25. März 2015

Dr. Gregor Gysi und Fraktion

