

GESUNDHEITSWESEN AKTUELL 2016

BEITRÄGE UND ANALYSEN

herausgegeben von Uwe Repschläger,
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp

André Breddemann, Nikolaus Schmitt, Christine Blumenstein, Daniela Stahn
Effizienz der Arzneimittelpreise:
Kosten-Nutzen-Bewertung der neuen oralen Antikoagulanzen

AUSZUG aus:
BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2016 (Seite 232–257)

André Breddemann, Nikolaus Schmitt, Christine Blumenstein, Daniela Stahn

EFFIZIENZ DER ARZNEIMITTELPREISE: KOSTEN-NUTZEN-BEWERTUNG DER NEUEN ORALEN ANTIKOAGULANZIEN

Der Beitrag und seine Datenanalysen beschäftigt sich mit der Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) innovativer Arzneimittel. Im Artikel wird ein Vorschlag zur Auswahl wichtiger Arzneimittelinnovationen für eine KNB vorgestellt und eine KNB für die Arzneimittelinnovationen der oralen Antikoagulationstherapie (sogenannte NOAK) durchgeführt. Dabei werden die gesetzlichen Rahmenbedingungen und die Grundsätze gesundheitsökonomischer Evaluation berücksichtigt. Die Ergebnisse auf Basis der Versicherten der BARMER GEK zeigen, dass die KNB mittels Routinedaten der Krankenkassen durchgeführt werden kann. Damit steht eine Alternative zur bisherigen und ausschließlichen Basierung auf klinischen Studien der Hersteller zur Verfügung. Das Ergebnis der KNB für die NOAK-Arzneimittel zeigt ein sehr deutliches Ungleichgewicht zwischen Preis und Zusatznutzen dieser Wirkstoffe.

Einleitung und Ziele des Artikels

Sind die Preise für innovative Arzneimittel in Deutschland zu hoch? Das „Parlament der Ärzteschaft“ beantwortet diese Frage im Jahr 2016 mit einem „Ja“. Gefordert werden gesetzliche Nachbesserungen am Verfahren der Nutzenbewertung, die von den Krankenkassen übernommenen Kosten müssten sich am Nutzen orientieren. Zudem sollten Ärzte die Ergebnisse der Nutzenbewertung schnell für die Versorgungspraxis übermittelt bekommen (Bundesärztekammer 2016).

Die Pharmaindustrie hält dagegen. Die Preise von Arzneimitteln seien so kalkuliert, dass sie dem Innovationsgrad und den Kosten im Vergleich zur bisherigen Therapie entsprechen. Die heutigen Preise für Innovationen orientierten sich am Patientennutzen (Ärztezeitung 2016).

Die Orientierung am Nutzen des Arzneimittels als Basis für einen angemessenen Preis zieht sich als breiter Konsens durch die Parteien des Gesundheitswesens. Der Gesetzgeber hat dies instrumentell durch die Einführung der frühen Nutzenbewertung mit

anschließender Preisverhandlung im Jahr 2011 aufgegriffen. Diese Regelung löste die bis dahin völlig freie Preisbildung für patentgeschützte Arzneimittel ab und beschränkte diese auf das erste Jahr der Markteinführung. Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird nach zusätzlichem Nutzen für Patienten in Relation zur bisherigen pharmazeutischen Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) gesucht. Dies geschieht auf Basis eines Dossiers des Herstellers, der diesen Nutzen in wissenschaftlichen Studien belegen muss.

Das Verfahren hat sich etabliert, zeigt aber auch Schwächen: Zum Zeitpunkt der Bewertung liegen noch kaum Erfahrungen aus der therapeutischen Anwendung vor, daher muss der in klinischen Studien ermittelte Zusatznutzen nicht unbedingt in der Versorgungsrealität ankommen. Der Preis der zweckmäßigen Vergleichstherapie bildet die Basis für die Preisverhandlungen. Ist dieser bereits im Bezug zum Nutzen zu hoch, setzt sich der ineffiziente Preis immer weiter fort.

Zur Beantwortung der Eingangsfrage ist daher die sogenannte „Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln – (KNB)“ durchzuführen. Diese beantwortet die Effizienzfrage der Relation von Preis und Nutzen. In diesem Artikel wird ein Vorschlag zur Auswahl wichtiger Arzneimittelinnovationen für eine KNB vorgestellt und eine KNB für die Arzneimittelinnovationen der oralen Antikoagulationstherapie (sogenannte NOAK) durchgeführt. Die Ergebnisse haben die Autoren überrascht.

Grundlagen der Kosten-Nutzen-Bewertung Arzneimittel

Der Gesetzgeber hat die Kosten-Nutzen Bewertung für Arzneimittel gesetzlich normiert. In § 35 b SGB V werden folgende Grundsätze festgelegt:

- Die Bewertung erfolgt durch Vergleich mit den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den (Zusatz-)Kosten.
- Basis für die Bewertung sind die Ergebnisse klinischer Studien der frühen Nutzenbewertung und Versorgungsstudien, soweit sie mit dem G-BA vereinbart sind.
- Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer,

eine Verringerung der Nebenwirkungen und eine Verbesserung der Lebensqualität untersucht werden.

- Der G-BA beschließt die Ergebnisse der KNB. Dabei werden insbesondere der Zusatznutzen und die Therapiekosten bei Anwendung des jeweiligen Arzneimittels festgestellt.

Das Nähere zum Verfahren der KNB bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Verfahrensordnung (G-BA 2016a). Der G-BA beauftragt das IQWiG mit der Entwicklung der Methoden zur KNB. Die entwickelte Methode ist die „Analyse der Effizienzgrenze“. Zusätzlich wird in einer „Budget-Impact-Analyse“ auf einzelne Patienten bezogene Kosten-Nutzen-Bewertung auf die Gesamtzahl der Patienten mit derselben Erkrankung hochgerechnet (IQWiG 2016).

Allerdings wird die Kosten-Nutzen-Bewertung nicht routinemäßig als zweite Stufe der nutzenorientierten Preisverhandlungen für Arzneimittelinnovationen durchgeführt. Sie ist nur auf Antrag vorgesehen, quasi als letzte Eskalationsebene nach erfolglosen Preisverhandlungen inklusive Schiedsverfahren zwischen dem Spitzenverband der Krankenkassen und dem pharmazeutischen Hersteller im Rahmen der frühen Nutzenbewertung (Pharmazeutische Zeitung – PZ 2016). Bislang wurde die KNB nur einmal durchgeführt, für Antidepressiva. Der Bericht wurde im Oktober 2013 publiziert (IQWiG 2013).

Die gesetzlichen Grundlagen der KNB sind also gelegt. Statt ausnahmsweise sollte sie für relevante Arzneimittel regelhaft eingesetzt werden mit zeitlichem Abstand zur frühen Nutzenbewertung, damit Daten aus der Versorgungsrealität vorliegen. Neben klinischen Studien sind die Routineabrechnungsdaten der Krankenkassen eine effektive Grundlage der KNB. Das Verfahren könnte so deutlich beschleunigt werden und Grundlage für eine zweite Phase nutzenorientierter Preisverhandlungen bilden sowie Hinweise für die effiziente therapeutische Verwendung der Arzneimittel für Ärzte unter Berücksichtigung des realen Nutzens in der Versorgung liefern. Die KNB würde unabhängiger von der Bereitschaft der pharmazeutischen Unternehmer, zusätzliche Forschung zum Nutzen des Präparates in klinischen Studien vorzulegen und vorzufinanzieren. Die Evidenzlage der frühen Nutzenbewertung droht durch beschleunigte Zulassungsverfahren

und die Zunahme der Orphan Drugs tendenziell auszudünnen. Die Verwendung der Routinedaten kann dieser Tendenz in der zweiten Phase der Nutzenbewertung begegnen (Haas und Tebinka-Olbrich 2016).

Auswahl relevanter Arzneimittel für die Kosten-Nutzen-Bewertung

Die KNB basiert auf den Feststellungen der frühen Nutzenbewertung zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. So wird der prognostizierte Zusatznutzen der Therapie dahingehend untersucht, ob er auch in der Regelversorgung festgestellt werden kann. Der optimale Zeitpunkt des Beginns der KNB sollte drei bis fünf Jahre nach der Markteinführung des Arzneimittels liegen. Dann liegen genügend Informationen aus der Regelversorgung vor, um den realen Nutzen in der Versorgung zu bestimmen. Zudem können noch vor Patentablauf die Ergebnisse in weitere Preisverhandlungen zwischen Hersteller und Spitzenverband der Krankenkassen einbezogen werden, um den Erstattungspreis dem Versorgungsnutzen entsprechend anzupassen.

Das hier praktizierte Verfahren der KNB berücksichtigt die gesetzlichen Rahmenbedingungen und die Grundsätze guter gesundheitsökonomischer Evaluation (Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation, Schulenburg et al. 2007).

Das Verfahren der KNB ist zeit- und arbeitsintensiv und soll daher prioritär für relevante Innovationen im Arzneimittelmarkt angewendet werden. Die Priorisierung berücksichtigt zwei Dimensionen:

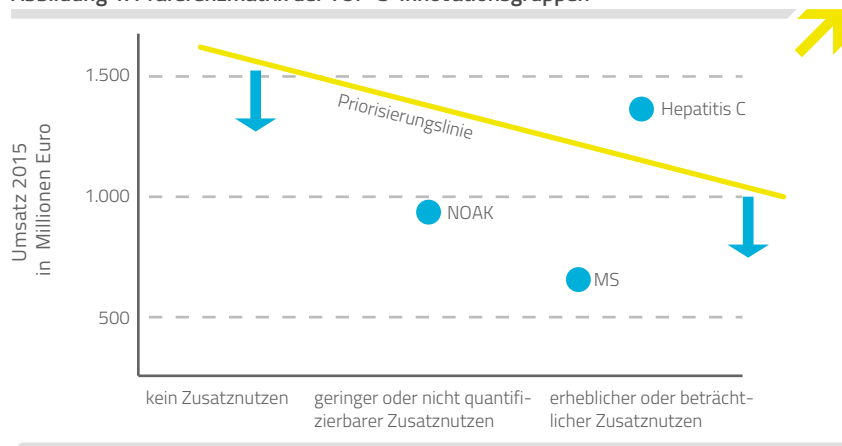
- Die Kosten der Therapie für die GKV. Je höher die investierten Mittel in eine neue Therapie sind, desto wichtiger ist die Antwort auf die Frage, ob diese Mittel effizient einem Zusatznutzen gegenüberstehen.
- Die Nutzenkategorie des Arzneimittels. Je höher die Nutzenkategorie, desto wichtiger ist es festzustellen, ob dieser Nutzen auch in der realen Versorgung beim Patienten ankommt.

Die Entscheidung zur Priorisierung der KNB wird mit einer Präferenzmatrix (Abbildung 1) vorgenommen. Auf der Y-Achse werden die Ausgaben der GKV im letzten Jahr für die

Wirkstoffe aufgeführt, die bis zum April 2016 ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung abschließend durchlaufen haben. Die X-Achse zeigt die Dimension des Zusatznutzens, die in diesem Verfahren zuerkannt wurde. In die Priorisierung werden auch Arzneimittel einbezogen, die keinen Zusatznutzen in der frühen Nutzenbewertung erzielten. Auch diese Arzneimittel lösen gegebenenfalls relevante Zusatzkosten in der GKV aus. Daher sind hier die in Studien zuvor nicht belegten Nutzendimensionen in der Realität zu untersuchen, da die Ergebnisse für die therapeutische Anwendung relevant sein können.

Die Arzneimittel werden zu Innovationsgruppen zusammengefasst, wenn das Indikationsgebiet und die Nutzendimensionen übereinstimmen oder vergleichbar sind. Dabei werden auch geeignete Arzneimittel aus dem Bestandsmarkt einbezogen, damit die therapeutisch relevanten Erkenntnisse der KNB auch für diese gelten und in ersten Preisverhandlungen berücksichtigt werden können. Die Präferenzmatrix für die 127 Wirkstoffe, zu denen ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung bis April 2016 abgeschlossen wurde, wird in einem Online-Anhang dieses Artikels zur Verfügung gestellt (www.barmer-gek.de/547317).

Abbildung 1: Präferenzmatrix der TOP-3-Innovationsgruppen



Quelle: eigene Darstellung

Die Auswahl der drei relevantesten Gruppen von Arzneimittelinnovation führt zu folgender Prioritätsauswahl für die KNB: Die Summe der Ausgaben für die Arzneimittel in den drei Innovationsgruppen betrug im Jahr 2015 etwa 2,9 Milliarden Euro. Dies ist ein Anteil von 61 Prozent an den Ausgaben für Arzneimittelinnovationen der GKV insgesamt (37 Prozent ohne Arzneimittel des Bestandsmarktes). So wurde eine Auswahl getroffen, die mit nur drei KNB-Verfahren Erkenntnisse zur Effizienz eines großen Teils des Umsatzes von Arzneimittelinnovationen liefern kann. Die Ergebnisse der zweiten Runde der Preisverhandlungen auf dieser Basis wirken durchgehend bis zum Patentauslauf der jeweiligen Substanz noch mehrere Jahre und darüber hinaus basisbildend für den Generikamarkt. Das zeigt die hohe wirtschaftliche Bedeutung der regelhaften KNB etwa im Vergleich zur im „Pharmadialog“ diskutierten Rückwirkung der Preisverhandlungen.

Tabelle 1: TOP-3 der Innovationsgruppen Arzneimittel nach Priorisierung durch die Präferenzmatrix für eine KNB

GKV gesamt AVP im Jahr 2015	MS		Hepatitis C		NOAK	
	Mio. Euro	Wirkstoffe	Mio. Euro	Wirkstoffe	Mio. Euro	Wirkstoffe
Bestands- markt bezie- hungsweise Vergleichs- therapie	1.146	Interferon beta 1-a, Interferon beta-1b, Natalizumab, Alemtuzumab, Teriflunomid, Glatirameracetat	32	Ribavirin, Interferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b	68	Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon)
Innovati- onsgruppe	637	Fingolimod*, Cannabinoide*, Fampridin, Dimethylfumarat, Peginterferon beta-1-a	1.345	Ledipasvir+Sofosbuvir*, Sofosbuvir*, Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir*, Daclatasvir*, Dasabuvir*, Simeprevir, Telaprevir*, Boceprevir*	929	Apixaban*, Edoxaban*, Rivaroxaban, Dabigatran,
gesamt	1.783		1.377		997	

* Wirkstoffe mit Zusatznutzen

Quelle: Ausgaben der GKV 2015 nach Apothekenverkaufspreis

Die Innovationsgruppe mit der höchsten Priorität ist Hepatitis C. Diese enthält zahlreiche Arzneimittel, die weniger als drei Jahre auf dem Markt sind, daher liegen nur wenige Daten der Regelversorgung vor. Zur beispielhaften Durchführung der KNB wird daher die zweite Priorität, die Gruppe der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK), ausgewählt.

Studienergebnisse und Entwicklungen der Therapie mit VKA und NOAK

Medizinische Anwendung der VKA und NOAK

Der Fokus der pharmazeutischen und klinischen Erforschung von Gerinnungshemmstoffen zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen konzentriert sich seit Jahren auf die Entwicklung neuer oral verfügbarer Substanzen. In der Folge wurden seit dem Jahr 2008 insgesamt vier neue Wirkstoffe zugelassen (die sogenannten neuen oralen Antikoagulanzen [NOAK], diese werden auch als direkte orale Antikoagulanzen [DOAKs] bezeichnet). Die Gruppe der NOAK umfasst aktuell die Wirkstoffe Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®).

Die neuen Wirkstoffe sind grundsätzlich nur für erwachsene Patienten erprobt und weisen ein breites Zulassungsspektrum auf (unter anderem die Prophylaxe venöser Thromboembolien [VTE] nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, die Behandlung von tiefen Venenthrombosen [TVT] und Lungenembolien [LE] sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE und die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern). Der Beitrag bezieht sich dabei ausschließlich auf die ökonomisch bedeutsamste Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern“.

Die NOAK stehen prinzipiell als Alternative zu einer konventionellen oralen Therapie mit dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom® und weitere Generika) zur Verfügung. Im internationalen Umfeld außerhalb Deutschlands wird anstelle von Phenprocoumon der Vitamin-K-Antagonisten Warfarin intensiv eingesetzt. Viele internationale klinische Studien basieren daher auf Warfarin als Wirkstoff der

konventionellen Therapie. Da dieser Wirkstoff in Deutschland jedoch eine sehr untergeordnete Bedeutung hat, wird er im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Die Vitamin-K-Antagonisten werden im Folgenden mit „VKA“ abgekürzt.

Ziel der Therapie mit Antikoagulanzen ist die Hemmung der Blutgerinnung. Dadurch sollen Blutgerinnsel verhindert werden, die zu Schlaganfällen führen. Das Risiko dieser Therapie sind Blutungsereignisse, die durch die herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit des Blutes ärztlicher Behandlung bedürfen. Die ärztliche Entscheidung zur Verordnung der NOAK als Alternative zu Phenprocoumon sollte rational und unter Berücksichtigung der Leitlinien in Abhängigkeit von Patientenfaktoren (beispielsweise individuelle Unverträglichkeiten oder nicht stabil einstellbare INR-Zielwerte (INR „International Normalized Ratio“) unter der Therapie mit Phenprocoumon und auch unter Berücksichtigung des individuellen Risikos für Blutungskomplikationen) gestellt werden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ 2016 und European Heart Journal – Camm et al. 2012). Die Schlaganfallprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten ist bereits sehr effektiv (Hart, Pearce und Aguilar 2007), daher mussten die NOAK im Rahmen ihrer Zulassungsstudien primär unter Beweis stellen, dass sie gegenüber einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht unterlegen sind (Connolly et al. 2009; Patel et al. 2011; Granger et al. 2011; Giugliano et al. 2013). Im Falle von Apixaban und Edoxaban wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung darüber hinaus auch der Zusatz-Nutzen gegenüber Vitamin-K-Antagonisten untersucht. Im Ergebnis konnte diesen beiden NOAK ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen attestiert werden im Hinblick auf die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) gegenüber einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (G-BA 2016b).

In der Gesamtschau sind die NOAK im Hinblick auf die besonders therapie relevanten Endpunkte durchaus differenziert zu werten, so sind die Studienergebnisse zur Reduktion der Gesamtmortalität oder zur Reduktion von Schlaganfällen uneinheitlich. Als ein einheitlicher Effekt lässt sich jedoch aus den Zulassungsstudien der NOAK eine Reduktion von Blutungsereignissen (insbesondere Hirnblutungen) gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten feststellen.

Tabelle 2: Übersicht der Wirkstoffe und Markennamen der Antikoagulanzen

Klasse	Wirkstoff/Fertig- arzneimittelname	Markteinfüh- rung im Jahr	höchster attestierter Zusatznutzen (ZN)	Einnahmemodus
VKA	Phenprocoumon / Marcumar®, Falithrom® und weitere Generika	1952	Bestandsmarktpräparat	einmal täglich INR-adaptierte Dosis
NOAK	Rivaroxaban / Xarelto®	2008	Bestandsmarktpräparat	einmal täglich oral
NOAK	Apixaban / Eliquis®	2011	geringer ZN	zweimal täglich oral
NOAK	Dabigatran / Pradaxa®	2008	Bestandsmarktpräparat	zweimal täglich oral
NOAK	Edoxaban / Lixiana®	2015	geringer ZN	einmal täglich oral

Quelle: eigene Darstellung

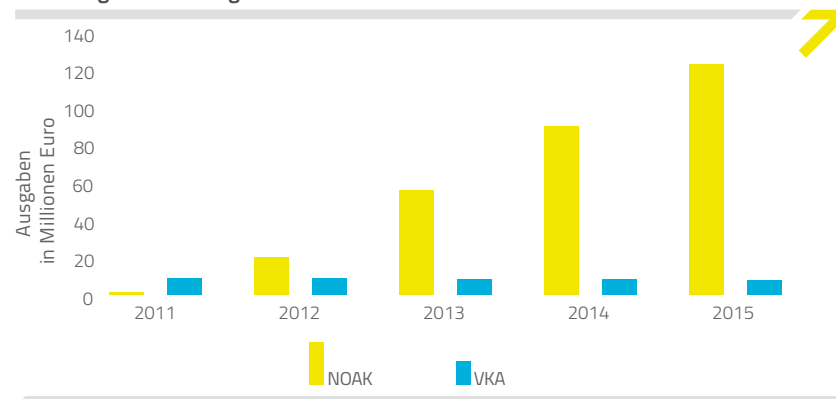
Ein wichtiger praktischer Unterschied in der klinischen Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten im Vergleich zu NOAK liegt in der Therapiesteuerung: Die Therapie mit Phenprocoumon wird über den sogenannten „INR“-Wert gesteuert. Der Zielbereich für die Therapie liegt bei fast allen Indikationen im INR-Bereich zwischen dem Wert 2 bis 3. Liegt der individuelle INR-Wert oberhalb des Zielbereichs, liegt eine Überdosierung vor et vice versa. Dieser Wert muss daher während der Therapie regelmäßig (mindestens alle drei bis vier Wochen) durch eine Blutgerinnungsdiagnostik kontrolliert werden (Fachinformation Marcumar 2016), um etwaige Dosisanpassungen vornehmen zu können. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban hingegen werden in festen Tagesdosen nach Indikation und eventuellen Anpassungen mithilfe von Patientenparametern wie Alter und Kreatinin-Wert dosiert, eine engmaschige Gerinnungsdiagnostik ist für die Therapiesteuerung nicht vorgesehen. Die Zusatzkosten für die ärztliche Leistung der INR werden bei der folgenden KNB berücksichtigt.

Mengen- und Ausgabenentwicklung der VKA und NOAK

Die ersten beiden Wirkstoffe der NOAK (Dabigatran und Xarelto) wurden bereits im Jahr 2008 in Deutschland zugelassen, also noch vor der Einführung der frühen Nutzenbewertung im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011. Seitdem entwickelt sich der Umsatz und Absatz (nach Packungen) dieser neuen Wirkstoffe rasant nach oben. Im Jahr 2015 erreichten die NOAK-Ausgaben für die

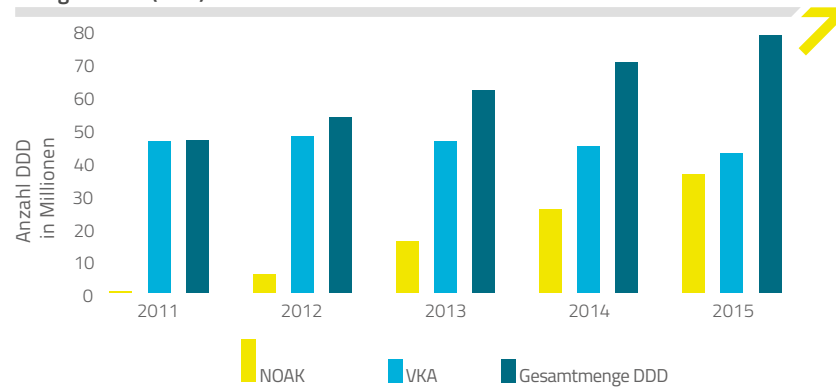
BARMER GEK insgesamt 123 Millionen Euro. Die gesamte Therapie der oralen Antikoagulanzen hatte im Jahr 2011 einen Anteil an den gesamten Arzneimittelausgaben der BARMER GEK von 0,2 Prozent. Dieser Anteil verdreizehnfachte sich nach nur vier Jahren auf 2,6 Prozent.

Abbildung 2: Bruttoausgaben* der NOAK- und VKA-Arzneimittel bei der BARMER GEK



* ohne Rabatte und Zuzahlung
Quelle: BARMER GEK-Daten 2011 bis 2015

Abbildung 3: Mengenentwicklung der VKA- und NOAK-Arzneimittel in Tagesdosen (DDD) BARMER GEK

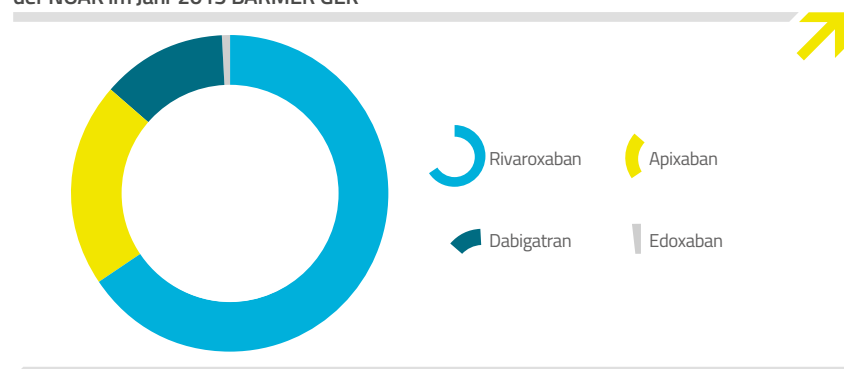


Quelle: BARMER GEK-Daten 2011 bis 2015

Ein wesentlicher Faktor dieser erheblichen Ausgabenausweitung liegt im hohen Preisniveau der NOAK begründet. So liegt der Preis der Tagestherapie im Jahr 2015 im Durchschnitt aller NOAK um das 19-Fache über dem der VKA (3,39 Euro gegenüber 18 Cent). Zudem steigt die Verordnungsmenge erheblich, während es keineswegs zu einem korrespondierenden Rückgang der Verordnungen von herkömmlichen VKA kommt. Für die BARMER GEK ergab sich allein im Jahr 2015 zum Vorjahr ein Zuwachs von 32 Prozent der NOAK-Patienten. Die Abnahme der Anzahl mit Vitamin-K-Antagonisten behandelter Patienten im gleichen Zeitraum betrug aber lediglich fünf Prozent (Grandt und Schubert 2016).

Die Marktanteile der Wirkstoffe in der NOAK-Therapie sind ungleich verteilt. Den höchsten Anteil an den Gesamtausgaben hat der Wirkstoff Rivaroxaban mit den Markennamen Xarelto® der Firma Bayer. Der Wirkstoff Edoxaban (Lixiana® von der Firma Daiichi Sankyo) wurde erst im Laufe des Jahres 2015 zugelassen und weist den geringsten Anteil in diesem Jahr auf.

Abbildung 4: Anteil der einzelnen NOAK-Wirkstoffe an den Gesamtausgaben der NOAK im Jahr 2015 BARMER GEK



Quelle: BARMER GEK-Daten 2015

Definition und Methodik der KNB-Datenanalyse

Auswahl der Population

Im Rahmen der folgenden Kosten-Nutzen-Bewertung werden Informationen zum Zusatznutzen beziehungsweise zur Wirksamkeit der Behandlung mit NOAK unter Alltagsbedingungen erforscht. Diese wird als „effectiveness“ bezeichnet im Unterschied zur sogenannten „efficacy“, also der Wirksamkeit unter besonders kontrollierten Studienbedingungen. Der Zusatznutzen wird vergleichend zu einer konventionellen Behandlung mit Phenprocoumon (im Folgenden VKA genannt) gewonnen. Dazu wurden die Abrechnungsdaten der BARMER GEK für den Zeitraum Januar 2013 bis Dezember 2015 anonym retrospektiv ausgewertet. Ambulante und stationäre Diagnosedaten wurden mit den ambulanten Arzneimittelverordnungsdaten auf Ebene der Versicherten verknüpft.

In einem ersten Schritt wurden alle Versicherten der BARMER GEK, die in den Jahren 2013 bis 2015 ausschließlich einen der zugelassenen Wirkstoffe als gerinnungshemmende Therapie verordnet bekamen, ausgewählt. Edoxaban wurde aufgrund seiner Zulassung erst im Jahr 2015 bei dieser Auswahl ausgenommen. Versicherte mit einem Wechsel der gerinnungshemmenden Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden ausgeschlossen. So sollen unterschiedliche Ergebnisse im Hinblick auf die Wirksamkeit der Therapie nicht durch Wechseleffekte der gerinnungshemmenden Therapie beeinflusst werden. Die vier zugelassenen ATC-Kodes zeigt die Tabelle 3.

Tabelle 3: Übersicht der ATC-Kodes VKA und NOAK

ATC-Kode	Wirkstoff	Gruppe
B01AA04	Phenprocoumon	VKA
B01AE07	Dabigatran	NOAK
B01AF01	Rivaroxaban	NOAK
B01AF02	Apixaban	NOAK

Darüber hinaus mussten die ausgewählten Arzneimittelpatienten in den drei Beobachtungsjahren 2013, 2014 und 2015 in jedem Jahr durchgängig eine Verordnungsmenge von mindestens 183 DDD (defined daily dose) pro Jahr aufweisen, um für die weitere

Analyse berücksichtigt zu werden. Bei den berücksichtigten Arzneimittelpatienten handelt es sich daher um Patienten, die dauerhaft eine gerinnungshemmende Therapie erhielten.

Es wurden zudem nur die Arzneimittelpatienten selektiert, für die die Diagnose Vorhofflimmern (Kodierung gemäß ICD-10-Kode I48.0, I48.1, I48.2, I48.9) in mindestens einem der Jahre 2013 bis 2015 ambulant oder stationär kodiert vorliegt.

Zusammenfassend wurde als Studienpopulation Versicherte ausgewählt, für die die Diagnose Vorhofflimmern besteht und für die eine kontinuierliche gerinnungshemmende Therapie mit ausschließlich einem der ausgewählten Wirkstoffe im Beobachtungszeitraum verordnet wurde.

Messung des Zusatznutzens

Um den Zusatznutzen auf Ebene der einzelnen Wirkstoffe beziehungsweise auf Ebene der beiden Wirkstoffgruppen VKAs und NOAKs zu untersuchen, wurden alle Versicherten der Studienpopulation, für die mindestens eine ambulante oder stationäre Diagnose gemäß ICD-10 I63.- (Hirnfarkt beziehungsweise ischämischer Schlaganfall) in mindestens einem der Jahre 2013 bis 2015 vorliegt, gezählt. Der mit Vorhofflimmern assoziierte Schlaganfall zählt zu den ischämischen Schlaganfällen, das bedeutet, der Schlaganfall ist Folge einer Durchblutungsstörung aufgrund einer Thrombembolie oder einer Stenose (Verengung) einer oder mehrerer hirnversorgenden Arterien – dementsprechend wurde der ICD10 I63.- „Hirnfarkt“ ausgewählt, um den (Zusatz-)Nutzen beziehungsweise die Wirksamkeit der gerinnungshemmenden Therapie darzustellen.

Zur Betrachtung der Risiken einer gerinnungshemmenden Therapie (Blutungsereignis) wurden zudem die Versicherten gezählt, für die mindestens eine ambulante oder stationäre Diagnose D68.3 (häorrhagische Diathese durch Antikoagulanzen und Antikörper ...) oder R58 (Blutung, anderenorts nicht klassifiziert) in mindestens einem der Jahre 2013 bis 2015 vorliegt.

Risikoklassifizierung

Da neben dem Vorhofflimmern weitere relevante Risikofaktoren existieren, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schlaganfalles erhöhen, ist es wichtig, dass das Schlaganfallrisiko der berücksichtigten Versicherten in den beiden Behandlungsgruppen VKA und NOAK beziehungsweise auch auf Ebene der einzelnen Wirkstoffe abgeschätzt und miteinander verglichen werden kann. Hierfür wurde der klinisch etablierte CHA2DS2-VASc-Score zur Risiko-Klassifikation für alle Versicherten der Studienpopulation kalkuliert. Dieser Score wird zur Abschätzung des Schlaganfallsrisikos bei Vorhofflimmern empfohlen und erlaubt es, die meisten Patienten mit Vorhofflimmern eindeutig einer Gruppe von Patienten mit einem hohen oder niedrigen Schlaganfallrisiko zuzuordnen. Der CHA2DS2-VASc-Score wird seit dem Jahr 2012 in den Leitlinien der European Society of Cardiology (Kirchhof et al. 2012) und seit dem Jahr 2014 auch von dem American College of Cardiology für die Therapie des Vorhofflimmerns empfohlen (American College of Cardiology – ACC 2014). Der Score wird aus sieben einfach verfügbaren klinischen Informationen beziehungsweise Diagnosen gebildet.

Zusätzlich zum Geschlecht und dem Alter des jeweiligen Versicherten wurde das Vorhandensein relevanter, stationärer oder ambulanter Diagnosen untersucht (Tabelle 4). Jede Diagnose musste mindestens einmal innerhalb des Beobachtungszeitraums kodiert worden sein, um Berücksichtigung zu finden. Das Ergebnis ist ein Score des Schlaganfallrisikos für jeden Versicherten in der Studienpopulation zwischen 0 und 9.

Tabelle 4: Risikoklassifizierung gemäß CHA2DS2-VASc-Score bei Vorhofflimmern erstellt nach den aktualisierten Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zum Vorhofflimmern im Jahr 2012 (European Heart Journal – EHJ 2012)

ATC-Kode	Wirkstoff	Gruppe
C	Herzinsuffizienz	1 Punkt
H	Hypertonie	1 Punkt
A2	Alter ≥ 75 Jahre	2 Punkte
D	Diabetes mellitus	1 Punkt
S2	vorausgegangener Schlaganfall / TIA* / Embolie	2 Punkte
V	durchgemachter Herzinfarkt, paVK**	1 Punkt
A	Alter 65 bis 74 Jahre	1 Punkt
S	weibliches Geschlecht	1 Punkt

*TIA = transitorische ischämische Attacke, **paVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

Ökonomische Bewertung des Nutzens

Zur Gegenüberstellung von Kosten und Nutzen in der KNB müssen beide Dimensionen mit einem konkreten Geldbetrag bewertet werden. Dazu wurden für den Nutzen die jeweiligen monetären Zuschläge für die gesetzlichen Krankenkassen gemäß Klassifikationssystem des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs herangezogen. Dabei werden die ICD-Diagnosen I63.- und D68.3 sogenannten hierarchisch gegliederten Morbiditätsgruppen (HMG) zugeordnet. So führt die Diagnose I63.- in zwei mögliche HMG: zum einen in die HMG096 „zerebrale Ischämie oder nicht näher bezeichneter Schlaganfall“, welche einen Zuschlag von 2.097 Euro auslöst, und zum anderen in die HMG103 „nicht näher spezifizierte Spätfolgen zerebrovaskulärer Erkrankungen“, welche einen Zuschlag von 653 Euro auslöst.

Insgesamt kann also die isolierte Diagnose I63.- einen maximalen Zuschlag von 2.750 Euro auslösen. Die Diagnose D68.3 führt in die HMG046 „Hämophilie: Frauen ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation, Purpura und sonstige Gerinnungsstörungen“ und führt zu einem Zuschlag von 729 Euro. Die weitere Diagnose R58 für unspezifische Blutungsereignisse ist keine Morbi-RSA-relevante Diagnose, im Rahmen der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung wird jedoch vereinfachend der gleiche monetäre Wert wie bei der HMG046 zum Ansatz gebracht. Jede Diagnose eines Hirninfarktes wird also mit 2.750 Euro und jede Diagnose eines Blutungsereignisses mit 729 Euro bewertet. Dies ist der Maximalbetrag, den eine Krankenkasse als Zuweisung in einem Jahr erhalten kann, der Durchschnittsbetrag liegt deutlich niedriger.

Ein in der Literatur diskutierter weiter gefasster Nutzenbegriff, der beispielsweise auch den Nutzen anderer Sozialversicherungszweige einschließt, etwa der spätere Eintritt des Rentenbezugs, wird nicht gewählt. Ausschließlich die Krankenversicherung trägt die Zusatzkosten der Arzneimitteltherapie, daher muss sich die Effizienz des Preises alleine am Nutzen der Krankenversicherung messen lassen.

Ergebnisse der KNB für NOAK

Die Ergebnisse der Patienten in der Studienpopulation sind in der folgenden Tabelle für die einzelnen Wirkstoffe ausschließlich für das Jahr 2015 zusammengefasst. Die

Gesamttabelle für die drei Beobachtungsjahre 2013 bis 2015 wird in einem Online-Anhang zur Verfügung gestellt.

Tabelle 5: Ergebnistabelle gesamt für das Jahr 2015 auf Basis der einzelnen Wirkstoffe (Ausgaben Taxe sind Brutto-Umsätze ohne Abzug der Rabatte, Apothekenabschlag und Zuzahlung)

ATC-Kode	Wirkstoff	Gruppe	Ø Alter 2015	Anz. Versicherte	Taxe	DDD	Euro / Versicherte	DDD / Versicherte	CHA2DS2-VASc-Score (2015)
B01AA04	Phenprocoumon	VKA	74,6	60.279	2.986.083	16.465.786	50	273	4,0
B01AE07	Dabigatran	NOAK	75,6	5.308	6.187.192	1.570.819	1.166	296	4,0
B01AF01	Rivaroxaban	NOAK	76,2	15.502	17.744.604	4.975.719	1.145	321	3,9
B01AF02	Apixaban	NOAK	74,1	610	582.382	202.685	955	332	3,8
gesamt 2015			75,0	81.699	27.500.261	23.215.009	337	284	3,9

Quelle: BARMER GEK-Daten 2015

Insgesamt besteht die Studienpopulation aus 81.699 Versicherten – diese verteilen sich zu 26 Prozent auf die NOAK-Gruppe (21.420 Versicherte) und zu 74 Prozent (60.279 Versicherte) auf die VKA-Gruppe. Der Mittelwert des Alters in der Gesamtpopulation beträgt 75 Jahre, wobei das geringste Alter in der Apixaban-Gruppe mit 74,1 Jahren und das höchste Alter in der Rivaroxaban-Gruppe (mit 76,2 Jahren) zu verzeichnen ist. Der Mittelwert des CHA2DS2-VASc-Scores in der Gesamtpopulation liegt bei 3,9 Punkten, wobei der geringste Punktwert in der Apixaban-Gruppe mit 3,8 Punkten und der höchste Punktwert in der Phenprocoumon- und in der Dabigatran-Gruppe jeweils 4,0 Punkte beträgt. Der Morbiditäts-Score ist somit in allen Gruppen der Studienpopulation nahezu gleich hoch.

Statistische Untersuchungen (die im Online-Anhang – www.barmer-gek.de/547317 – verfügbar sind) zeigen, dass sich die Mittelwerte der Risikoscores von Phenprocoumon und Dabigatran statistisch signifikant nicht unterscheiden (beide betragen 4,0 Punkte), dagegen ist der Unterschied zwischen den Mittelwerten von Phenprocoumon (4,0 Punkte) zu Rivaroxaban (3,9 Punkte) und Apixaban (3,8 Punkte) statistisch signifikant. Weiterhin beträgt der Mittelwert der Tagesdosen der Gesamtpopulation 284 DDD – dabei ist die geringste Anzahl der DDD in der Phenprocoumon-Gruppe mit 273 DDD und die höchste Anzahl der DDD in der Apixaban-Gruppe mit 332 DDD vorzufinden.

Die zentralen Ergebnisse zum Zusatznutzen, die Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens eines Hirninfarktes gemäß ICD-10 I63.- und von Blutungsereignissen gemäß ICD-10 D68.3 und R58 sind in den folgenden zwei Tabellen und Abbildungen dargestellt. Dies sind die Gesamtergebnisse des Beobachtungszeitraums 2013 bis 2015.

Häufigkeit eines Schlaganfalls

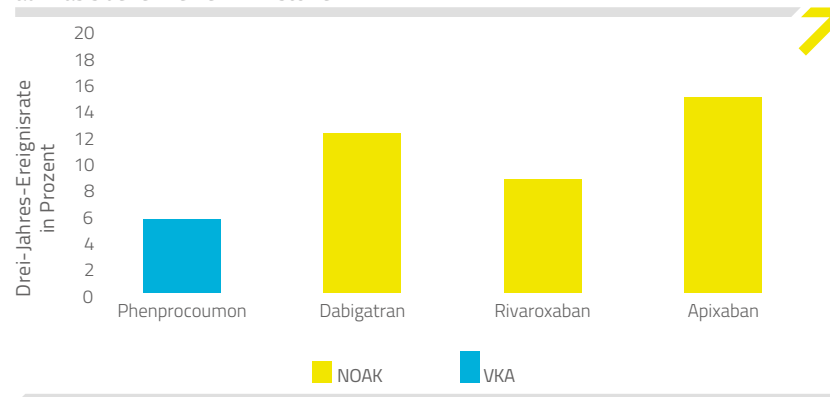
Auftretens eines Hirninfarktes: In der Studienpopulation wurde für insgesamt 6.957 Versicherte der ICD-10 I63.- kodiert, wobei in der NOAK-Gruppe 2.646 Versicherte und in der VKA-Gruppe 4.311 Versicherte betroffen waren. Hieraus resultiert eine Drei-Jahres-Ereignisrate (relative Häufigkeit) von 12,35 Prozent in der NOAK-Gruppe und von 7,15 Prozent in der VKA-Gruppe. Die Differenz der Ereignisraten zwischen beiden Gruppen beträgt somit 5,2 Prozentpunkte zugunsten der VKA-Gruppe. Die wirkstoffspezifische Aufgliederung innerhalb der Gruppe der NOAK zeigt unterschiedliche Ereignisraten, die jedoch bei jedem Wirkstoff deutlich über der Vergleichstherapie liegen. So liegt die Ereignisrate von Rivaroxaban bei elf Prozent, bei Apixaban bei 19 Prozent. Der CHA2DS2-VASc-Score bei den Versicherten mit einem kodierten Hirninfarkt war mit 4,9 Punkten im Durchschnitt 1,0 Punkte höher als in der Gesamtpopulation (3,9 Punkte), wobei in der wirkstoffspezifischen Betrachtung bis auf Apixaban (4,8 Punkte) alle weiteren Wirkstoffe einen identischen durchschnittlichen Punktwert von 4,9 aufweisen.

Tabelle 6: Ergebnistabelle Schlaganfall (ICD I63.-) für das Jahr 2015 auf Basis der einzelnen Wirkstoffe

ATC-Kode	Wirkstoff	Gruppe	Ø Alter 2015	Anz. Versicherte	Taxe	DDD	Euro / Versicherte	DDD / Versicherte	CHA2DS2-VASc-Score (2015)
B01AA04	Phenprocoumon	VKA	74,9	4.311	208.853	1.150.041	48	267	4,9
B01AE07	Dabigatran	NOAK	76,5	822	976.134	245.327	1.188	298	4,9
B01AF01	Rivaroxaban	NOAK	77,6	1.708	1.944.803	541.589	1.139	317	4,9
B01AF02	Apixaban	NOAK	75,2	116	111.815	39.130	964	337	4,8
gesamt 2015			75,8	6.957	3.241.606	1.976.086	466	284	4,9

Quelle: BARMER GEK-Daten 2015

Abbildung 5: Drei-Jahres-Ereignisrate Diagnose I63.- (Hirninfarkt) auf Basis der einzelnen Wirkstoffe



Quelle: BARMER GEK-Daten 2013 bis 2015

Häufigkeit von Blutungsereignissen

Auftreten von Blutungsereignissen: In der Gesamtpopulation wurde für insgesamt 14.819 Versicherte der ICD-10 D68.3 beziehungsweise R58 kodiert, wobei in der NOAK-Gruppe 2.291 Versicherte und in der VKA-Gruppe 12.528 Versicherte betroffen waren. Hieraus resultiert eine Drei-Jahres-Ereignisrate (relative Häufigkeit) von rund elf Prozent in der NOAK-Gruppe und von rund 21 Prozent in der VKA-Gruppe. Die Differenz der Ereignisraten zwischen beiden Gruppen beträgt somit 10,08 Prozentpunkte zugunsten der NOAK-Gruppe. Die wirkstoffspezifische Betrachtung innerhalb der Gruppe der NOAK zeigt wiederum deutliche Unterschiede. So liegt die Ereignisrate von Apixaban bei 6,7 Prozent, bei Rivaroxaban hingegen bei 11,5 Prozent. Der CHA2DS2-VASc-Score bei den Versicherten mit einem kodierten Blutungsereignis war mit 4,3 Punkten im Durchschnitt 0,4 Punkte höher als in der Gesamtpopulation (3,9 Punkte), wobei in der wirkstoffspezifischen Betrachtung bis auf Rivaroxaban (mit 4,4 Punkten) alle weiteren Wirkstoffe einen identischen durchschnittlichen Punktwert von 4,3 Punkten aufweisen.

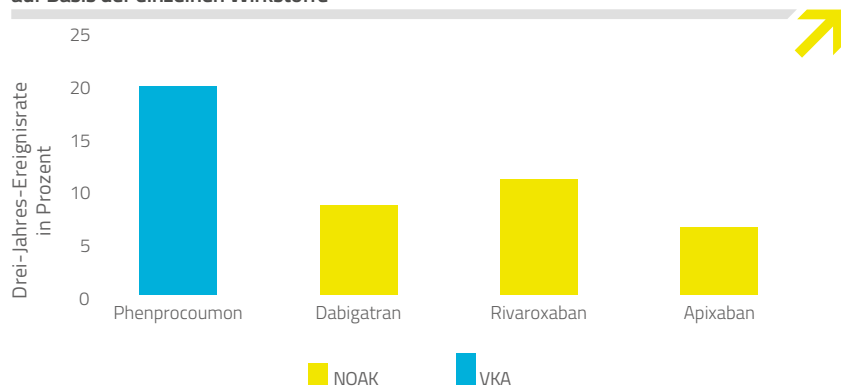


Tabelle 7: Ergebnistabelle Blutungsereignisse (ICD D68.3 oder R58) für das Jahr 2015 auf Basis der einzelnen Wirkstoffe

ATC-Kode	Wirkstoff	Gruppe	Ø Alter 2015	Anz. Versicherte	Taxe	DDD	Euro / Versicherte	DDD / Versicherte	CHA2DS2-VASc-Score (2015)
B01AA04	Phenprocoumon	VKA	75,5	12.528	612.014	3.372.081	49	269	4,3
B01AE07	Dabigatran	NOAK	77,0	473	550.843	135.784	1.165	287	4,3
B01AF01	Rivaroxaban	NOAK	78,0	1.777	2.017.183	554.110	1.135	312	4,4
B01AF02	Apixaban	NOAK	73,7	41	38.804	12.910	946	315	4,3
gesamt 2015			75,8	14.819	3.218.845	4.074.885	217	275	4,3

Quelle: BARMER GEK-Daten 2015

Abbildung 6: Drei-Jahres-Ereignisrate Blutungsereignisse (D68.3 oder R58) auf Basis der einzelnen Wirkstoffe



Quelle: BARMER GEK-Daten 2013 bis 2015

Die Ergebnisse im Hinblick auf das Auftreten eines Hirninfarktes und Blutungsereignissen bezogen auf die Gesamtpopulation verhalten sich gegenläufig. Eine niedrige Ereignisrate beim Hirninfarkt korreliert mit einer höheren Ereignisrate bei den Blutungsereignissen.

Die VKA-Gruppe weist – bei sehr geringen Unterschieden im CHA2DS2-VASc-Score zur NOAK-Gruppe – deutlich weniger Hirninfarkte, dafür aber deutlich mehr Blutungsereignisse auf. Bei der Betrachtung der Ereignisraten innerhalb der NOAK-Gruppe sind deutliche Unterschiede erkennbar, wobei auch hier niedrige Ereignisraten beim

Hirninfarkt mit hohen Ereignisraten bei den Blutungsereignissen korrelieren. So weist Apixaban die mit Abstand höchste Hirninfarkt-Ereignisrate, aber auch die mit großem Abstand geringste Blutungsereignisrate auf.

Berechnet man nun die monetäre Bedeutung der beobachteten Ereignisraten (Hirninfarkt = 2.750 Euro, Blutungsereignis = 729 Euro), so lassen sich a) die Zusatzkosten einer NOAK-Therapie gegenüber einer VKA-Therapie in ein Verhältnis zum b) monetären Zusatznutzen einer NOAK-Therapie stellen:

A) Zusatzkosten einer NOAK-Therapie gegenüber einer VKA-Therapie

Zusammengefasst betragen die Zusatzkosten der NOAK-Therapie im Vergleich zur VKA-Gruppe insgesamt 23.234.597 Euro. Diesem Ergebnis liegt die folgende Berechnung zugrunde: Die NOAK-Gesamtmenge (die Summe der DDD von Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban) im Jahr 2015 beträgt 6.749.223 DDD, hieraus resultieren Gesamtausgaben für die NOAK (Taxe) von 24.514.178 Euro. Somit betragen die durchschnittlichen DDD-Kosten in der Gruppe der NOAK 3,63 Euro je DDD. In der VKA-Gruppe betragen die durchschnittlichen DDD-Kosten hingegen nur 0,18 Euro je DDD (die DDD-Gesamtmenge beträgt 16.465.786 DDD bei Gesamtausgaben von 2.986.083 Euro). Da im Gegensatz zur NOAK-Therapie während einer VKA-Therapie eine regelmäßige Blutgerinnungsdiagnostik (mindestens alle drei bis vier Wochen) erforderlich ist, müssen die hieraus resultierenden Kosten bei der Betrachtung der NOAK-Zusatzkosten zum Abzug gebracht werden. Ausgehend von 17 Messungen der Blutgerinnung pro Patient und Jahr resultieren hieraus Kosten von 10,20 Euro pro Patient und Jahr. Diese Kosten wurden den Beschlüssen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung für Apixaban und Edoxaban entnommen. Bezogen auf die 60.279 Patienten in der VKA-Gruppe summieren sich die Kosten der INR-Messung auf 614.845 Euro im Jahr 2015 (hierdurch „erhöhen“ sich die Kosten der VKA auf 0,22 Euro). In Tabelle 8 werden daher die Zusatzkosten, die mit der NOAK-Therapie im Vergleich zu einer Therapie mit VKA entstehen, wie folgt kalkuliert: Unter Berücksichtigung der erforderlichen INR-Messungen bei den VKA resultieren in der Gruppe der VKA durchschnittliche Jahrestherapiekosten von rund 60 Euro pro Patient. In der NOAK-Gruppe entstehen hingegen durchschnittliche Kosten pro Patient und Jahr in Höhe von 1.144 Euro. Setzt man nun die Jahreskosten der VKA für die Berechnung der

„fiktiven“ Kosten der NOAK bei Preisgleichheit an (das bedeutet ebenfalls 60 Euro pro Jahr und Patient), dann würde die Versorgung der 21.420 NOAK-Patienten noch Ausgaben in Höhe von 1,28 Millionen Euro verursachen. Somit betragen die „Zusatzkosten“ der NOAK insgesamt 23,23 Millionen Euro innerhalb eines Jahres (2015).

Tabelle 8: Zusatzkosten der NOAK-Therapie in der Studienpopulation

	Anzahl Patienten	Jahreskosten Arzneimittel (Euro)	Menge DDD 2015	Kosten INR Messung p.a. (10,20 € je Pat.)	Preis pro DDD	Ø Preis je Patient pro Jahr (Euro)	Summe pro Jahr (Euro)
VKA	60.279	2.986.083	16.465.786	614.845	0,22	59,74	3.600.928
NOAK	21.420	24.514.178	6.749.223	n.a.	3,63	1.144,45	24.514.178
fiktive Kosten NOAK bei Preisgleichheit inkl. INR-Messung zu VKA	21.420					59,74	1.279.581
Zusatzkosten NOAK (NOAK-Kosten minus der fiktiven Kosten der NOAK)							23.234.597

Quelle: BARMER GEK-Daten 2015

B) Monetärer Zusatznutzen einer NOAK-Therapie

Der monetäre Zusatznutzen muss jeweils separat für die beiden Ereignisse „Hirnfarkt“ und „Blutungsereignisse“ kalkuliert werden. Wie bereits dargestellt, beträgt die Drei-Jahres-Ereignisrate zu den Blutungsereignissen in der VKA-Gruppe 20,78 Prozent, wobei 12.528 Versicherte betroffen waren. Überträgt man die Drei-Jahres-Ereignisrate aus der NOAK-Gruppe (10,7 Prozent) auf die VKA-Gruppe, so hätten insgesamt 6.078 Blutungsereignisse vermieden werden können. Hieraus resultiert ein monetärer Zusatznutzen von 4.430.969 Euro bezogen auf drei Jahre zugunsten der NOAK-Gruppe (bei einer Jahresbetrachtung unter der vereinfachenden Annahme der Gleichverteilung der Ereignisse resultiert ein jährlicher monetärer Zusatznutzen von 1.476.990 Euro).

Tabelle 9: Monetärer Zusatznutzen der NOAK-Therapie bei Blutungsereignissen in der Studienpopulation

Anzahl der Versicherten in der VKA-Gruppe	60.279
Blutungsereignisse in der VKA-Gruppe	12.528
Drei-Jahres-Ereignisrate (Prozent)	20,78
Anzahl der Ereignisse bei einer Ereignisrate von 10,7 Prozent	6.450
Anzahl der vermeidbaren Blutungsereignisse	6.078
monetärer Wert eines Blutungsereignisses	729 Euro
monetärer Zusatznutzen der NOAK in drei Jahren	4.430.969 Euro
monetärer Zusatznutzen der NOAK bezogen auf ein Jahr	1.476.990 Euro

Quelle: BARMER GEK-Daten 2013 bis 2015

Die Drei-Jahres-Ereignisrate zu den „Hirnfarkten“ in der NOAK-Gruppe beträgt 12,35 Prozent, wobei 2.646 Versicherte betroffen waren. Überträgt man die Drei-Jahres-Ereignisrate aus der VKA-Gruppe (7,15 Prozent) auf die NOAK-Gruppe, so hätten insgesamt 1.114 Hirnfarkte vermieden werden können. Hieraus resultiert ein monetärer Zusatznutzen von 3.064.793 Euro bezogen auf drei Jahre zugunsten der VKA-Gruppe (bei einer Jahresbetrachtung unter der vereinfachenden Annahme der Gleichverteilung der Ereignisse resultiert ein jährlicher monetärer Zusatznutzen von 1.021.598 Euro).

Tabelle 10: Monetärer Zusatznutzen der VKA-Therapie bei Hirnfarkten in der Studienpopulation

Anzahl der Versicherten in der NOAK-Gruppe	21.420
Hirnfarkte in der NOAK-Gruppe	2.646
Drei-Jahres-Ereignisrate (Prozent)	12,35
Anzahl der Ereignisse bei einer Ereignisrate von 7,15 Prozent	1.532
Anzahl der vermeidbaren Blutungsereignisse	1.114
monetärer Wert eines Blutungsereignisses	2.750 Euro
monetärer Zusatznutzen der VKA in drei Jahren	3.064.793 Euro
monetärer Zusatznutzen der VKA bezogen auf ein Jahr	1.021.598 Euro

Quelle: BARMER GEK-Daten 2013 bis 2015

Die monetäre Zusatzkosten-Zusatznutzen-Bilanz der NOAK-Gruppe ist abschließend in der Tabelle 11 dargestellt – die Bilanz liegt bei minus 22,8 Millionen Euro.

Tabelle 11: Monetäre Zusatzkosten-Zusatznutzen-Bilanz der NOAK-Therapie

monetärer Zusatznutzen (Blutungsereignisse) der NOAK für ein Jahr	1.476.990 €
monetärer Zusatznutzen (Hirninfarkte) der VKA für ein Jahr	./ 1.021.598 €
Zwischensaldo monetärer Zusatznutzen NOAK	455.392 €
Zusatzkosten der NOAK bezogen auf das Jahr 2015	-23.234.597 €
Saldo: Zusatzkosten-Zusatznutzen-Bilanz der NOAK-Therapie für 2015	-22.779.205 €

Quelle: BARMER GEK-Daten 2013 bis 2015

Tabelle 12: Berechnung des effizienten Preises je DDD der NOAK-Therapie in der Studienpopulation

monetärer Zusatznutzen je DDD (455.392 Euro/6.749.223 DDD)	0,07 Euro je DDD
Durchschnittspreis der VKA Therapie je DDD (inklusive INR Messung)	0,22 Euro je DDD
effizienter, nutzenadäquater Preis pro DDD NOAK	0,29 Euro je DDD
Preisabstand des Durchschnittspreises je DDD NOAK 2015 (3,63 Euro)	-3,34 Euro je DDD
Preisabstand zum effizienten Preis (Prozent)	1.252 %

Quelle: BARMER GEK-Daten 2013 bis 2015

Abschließend lässt sich vor dem Hintergrund der durchgeführten exemplarischen Kosten-Nutzen-Bewertung daher folgern: Um im Vergleich zu den VKA einen nutzenadäquaten Preis aufzuweisen, müssten die DDD-Kosten der NOAK von durchschnittlich 3,63 Euro auf 0,29 Euro radikal abgesenkt werden.

Fazit

Die Eingangsfrage, ob innovative Arzneimittel in Deutschland zu teuer sind, kann somit für den Ausschnitt der Arzneimittel der neuen oralen Antikoagulanzen klar mit Ja beantwortet werden. Als Ergebnis dieser KNB ist die Effizienz des höheren Preises im Vergleich zum zusätzlichen Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben. Die Therapie mit NOAK zeigt insgesamt einen positiven Zusatznutzen. Das Ausmaß erreicht jedoch bei Weitem nicht die Ausgaben für den je Tagesdosis im Schnitt 19-fach höheren Preis. Der festgestellte Zusatznutzen in der untersuchten Indikation würde einen effizienten Preisabstand von plus 32 Prozent (29 Cent zu 22 Cent je DDD unter Berücksichtigung der Kosten für die INR-Messung) rechtfertigen. Sollte

der Preis auf dieses Niveau für die gesamten NOAK gesenkt werden, würde die BARMER GEK auf Basis der Verordnungsmenge 2015 etwa 110 Millionen Euro pro Jahr weniger ausgeben. Die GKV insgesamt würde ab Wirksamkeit des neuen Preises jedes Jahr etwa 900 Millionen Euro zuzüglich der fortgesetzten erheblichen Mengenentwicklung sparen. Die gesamten Arzneimittelausgaben aller Kassen würden hierdurch um etwa drei Prozent sinken.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass die KNB auf Basis von Routinedaten wichtige Hinweise für die Versorgungspraxis auf Basis des realisierten Zusatznutzens geben kann. Der in klinischen Studien gezeigte Zusatznutzen konnte im Hinblick auf die Vermeidung von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern nicht bestätigt werden. Demgegenüber bestätigen die Ergebnisse der Versorgungspraxis einen Vorteil bei der Verringerung von Blutungsereignissen.

Die gewählte Vorgehensweise kann sicherlich variiert werden. Die Ergebnisse basieren auf dem Anteil der Versicherten der BARMER GEK (etwa zwölf Prozent) und müssten für die gesamte Population der GKV berechnet werden. Es wurde aber gezeigt, dass die KNB mittels Routinedaten der GKV durchgeführt werden kann und insofern eine Alternative zur bisherigen ausschließlichen Basierung auf klinischen Studien der Hersteller besteht. Dies macht die KNB unabhängig von der bereitwilligen Zuarbeit pharmazeutischer Hersteller und somit das Verfahren effektiver.

Die regelhafte Anwendung für wesentliche Arzneimittelinnovationen ist mit einer Priorisierung und Gruppierung auf wenige relevante Gruppen begrenzt. Die regelhafte Anwendung der KNB wird auch von wissenschaftlicher Seite gefordert. Die gesetzlichen und methodischen Grundlagen sind bereits gelegt. Erforderlich sind nur kleine gesetzgeberische Verbesserungen in § 35 b SGB V.

Literatur

- American College of Cardiology – ACC (2014): American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. In: *J Am Coll Cardiol* (64) 21. S. 2246–2280.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ (2016): Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/ (Download am 17. Juni 2016).
- ÄrzteZeitung (2016): Arzneimittelpreise bemessen sich nach dem Nutzen. www.aerztezeitung.de/praxis_wirtschaft/rezepte/article/911760/vfa-chef-interview-preise-richten-nach-nutzen.html?sh=1&h=313668582 (Download am 17. Juni 2016).
- Bundesärztekammer (2016): Ärzteschaft fordert Nachbesserung gesetzlicher Regelungen gegen ausufernde Arzneimittelpreise. www.bundesaerztekammer.de/presse/pressemitteilungen/news-detail/aerzteschaft-fordert-nachbesserung-gesetzlicher-regelungen-gegen-ausufernde-arzneimittelpreise/ (Download am 17. Juni 2016).
- Camm, J. A. et al. (2012): Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. In: *European Heart Journal* (2012) 33. S. 2719–2747.
- Connolly, S. J. et al. (2009): Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. In: *N Engl J Med* 2009 361 (12). S. 1139–1151.
- G-BA (2016a): Verfahrensordnung des G-BA. www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/ (Download am 17. Juni 2016).
- G-BA (2016b): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Edoxaban. www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/180/#tab/beschluesse (Download am 17. Juni 2016).
- Fachinformation Marcumar (2016): Angabe zur Blutgerinnungsdiagnostik gemäß Fachinformation von Marcumar® (enthält den Wirkstoff Phenprocoumon). www.harryreuer.de/dokumente/Marcumarinfo.pdf (Download am 17. Juni 2016).
- Giugliano, R. P. et al. (2013): Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. In: *N Engl J Med* 2013 369 (22). S. 2093–2104.

- Grandt, D. und I. Schubert (Hrsg.) (2016): BARMER GEK Arzneimittelreport 2016. Berlin. S. 39. <https://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Infothek/Studien-und-Reports/Arzneimittelreport/Arzneimittelreport-2016/Arzneimittelreport-2016.html> (Download am 17. Juni 2016).
- Granger, C. B. et al. (2011): Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. In: *N Engl J Med* 2011 365 (11). S. 981–992.
- Haas, A. und A. Tebinka-Olbrich (2016): Kommt die frühe Nutzenbewertung zu spät? In: *Gesundheits- und Sozialpolitik* 2. S. 7–14.
- Hart, R. G., L. A. Pearce und M. I. Aguilar (2007): Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. In: *Ann Intern Med* 2007 146 (12). S. 857–867.
- IQWiG (2016): Methodenpapier KNB. www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier/kosten-und-nutzen-in-der-medizin.3024.html (Download am 17. Juni 2016).
- IQWiG (2013): Erste KNB abgeschlossen. www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/iqwig-erste-kosten-nutzen-bewertung-abgeschlossen.3758.html (Download am 17. Juni 2016).
- Kirchhof, P., A. Goette, D. Gulba, G. Hindricks und S. Hohnloser (2012): Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. In: *Der Kardiologe* 6. S. 12–27.
- Patel, M. R. et al. (2011): Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. In: *N Engl J Med* 2011 365 (10). S. 883–891.
- Pharmazeutische Zeitung – PZ (2016): Pharmazeutische Zeitung – Kosten-Nutzen-Bewertung. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=55415 (Download am 17. Juni 2016).
- Schulenburg, J.-M. Graf von et. al. (2007): Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation – dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/tw_pflegerempfehlungen.pdf (Download am 17. Juni 2016).
- Ulrich, V. und D. Cassel (2016): Arzneimittel und ihre Bewertung: Sparen wir am falschen Ende? In: *Gesundheits- und Sozialpolitik* 2. S. 28–35.