

AMB 2008, 42, 57

„Cost-Sharing-Initiativen“ und „Risk-Share-Verträge“ zwischen pharmazeutischen Herstellern und Krankenkassen bzw. Kliniken

Im vergangenen Jahr wurden in Deutschland erstmals „Cost-Sharing-Initiativen“ bzw. „Risk-Share-Verträge“ zwischen pharmazeutischen Herstellern und Ersatzkrankenkassen initiiert. Grundlage dieser Verträge ist der § 130a Abs. 8 des SGB V, der vorsieht, dass „die Krankenkassen oder ihre Verbände mit pharmazeutischen Unternehmen Rabatte für die zu ihren Lasten abgegebenen Arzneimittel vereinbaren können“. Beteiligte pharmazeutische Hersteller (Roche und Novartis Pharma AG) sehen diese Verträge als Angebot der Kostenbeteiligung an die Kostenträger und als lernende Systeme, die sich entwickeln, beweisen und perfektioniert werden müssen. Von Seiten der beteiligten Krankenkassen (Deutsche Angestellten und Barmer Ersatzkasse) werden Verträge dieser Art als sinnvolle Instrumente der Kosteneinsparung dargestellt, die Vorteile in der Versorgung und Wirtschaftlichkeitspotenziale für die Solidargemeinschaft brächten. Nach Sicht der Ersatzkassen bedeuten diese Verträge eine „Win-Win-Situation“ für Kassen und pharmazeutische Hersteller. Wir bezweifeln allerdings, dass auch die Patienten zu den Gewinnern zählen, da sie im Rahmen dieser Verträge mit neu zugelassenen, kostenintensiven Arzneimitteln behandelt werden, bei denen eine Nutzen-Risiko-Abwägung häufig (noch) nicht möglich und deren Überlegenheit gegenüber dem etablierten medizinischen Standard nicht bewiesen ist. Wir sehen deshalb Rabattverträge dieser Art, ebenso wie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), sehr kritisch und unterstützen ausdrücklich die Stellungnahme der AkdÄ zu „Cost-Sharing-Initiativen“ und „Risk-Share-Verträgen“. Diese von der AkdÄ auf Bitte des Gemeinsamen Bundesausschusses und in Abstimmung mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung verfasste Stellungnahme drucken wir im Folgenden in leicht gekürzter und mit wenigen Anmerkungen der Redaktion versehener Form ab (vgl. 1).

Neben den seit dem Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes (GKV-WSG) am 1. April 2007 vermehrt zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Herstellern abgeschlossenen (nicht transparenten, Anm. der Red.) Rabattverträgen, insbesondere auf dem Generikasektor, bieten die pharmazeutischen Hersteller den

Krankenkassen und Kliniken in letzter Zeit zunehmend Modelle zur Kostenbeteiligung bei kostenintensiven, patentgeschützten Originalpräparaten in Form so genannter „*Cost-Sharing-Initiativen*“ oder „*Risk-Share-Verträge*“ an.

Im Rahmen von „*Cost-Sharing-Initiativen*“ vereinbaren die pharmazeutischen Hersteller mit Krankenkassen oder Kliniken eine Preisobergrenze für kostenintensive Arzneimittel. Die Roche Pharma AG bietet beispielsweise den Krankenkassen im Rahmen einer „*Cost-Sharing-Initiative*“ in der First-Line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms an, die Kosten für ihren monoklonalen Antikörper Bevacizumab (BE; Avastin®) für den Anteil zu übernehmen, der über einer Gesamtdosismenge von 10 g liegt und der Patientin innerhalb von 12 Monaten in Kombination mit Paclitaxel dokumentiert verabreicht wird. Als Begründung werden die Ergebnisse einer Phase-III-Studie (E2100) genannt, in der BE 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen in Kombination mit Paclitaxel eingesetzt und eine Verlängerung des progressfreien Überlebens im Vergleich zur alleinigen Gabe von Paclitaxel beobachtet wurde (2). Da die in der europäischen Erweiterung der Zulassung vom 28. März 2007 angegebene Dosierung von BE (10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen oder 15 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen) beim metastasierten Mammakarzinom doppelt so hoch ist wie bei der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (5 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen), wurde von Roche eine weitere klinische Studie (AVADO; Anm. der Red.: **Avastin** mit **Docetaxel** vs. Docetaxel) beim metastasierten Mammakarzinom in der Dosierung 5 mg/kg Körpergewicht initiiert. Die Ergebnisse dieser Studie werden jedoch nach Angaben des Herstellers frühestens Ende 2008 vorliegen. Inzwischen plant Roche Dosierung und Therapiedauer von BE bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom im Rahmen einer so genannten Nicht-Interventionellen Studie (NIS, entspricht Anwendungsbeobachtung) zu erfassen, um die Dosierung pro Patientin systematisch zu erheben und entsprechend der Formulierung von Roche in einem vertraulichen Informationsschreiben, den Patientinnen „eine moderne und hocheffektive Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zu erheblich reduzierten Erstattungskosten zu ermöglichen“. Die Rekrutierung von Patientinnen für diese NIS soll bis September 2009 andauern.

In einer weiteren „Cost-Sharing-Initiative“ der Roche Pharma AG wird als „neuer Weg im Kostenmanagement“ Krankenkassen und Kliniken eine Kostenbeteiligung bei Nachweis einer tatsächlich verabreichten kumulativen Gesamtdosis von BE in dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet metastasiertes Nierenzellkarzinom angeboten und ein „Online-Dokumentationssystem“ zur Verfügung gestellt. Onkologen wurden von dem pharmazeutischen Hersteller direkt angeschrieben und zu einer „aktiven Beteiligung an der Kostendämpfung im Gesundheitssystem“ motiviert.

Bei den „*Risk-Share-Verträgen*“ zur Arzneimittelversorgung verpflichten sich die Krankenkassen, das Arzneimittel des pharmazeutischen Herstellers einzusetzen. Im Gegenzug bietet der pharmazeutische Hersteller eine „Geld-zurück-Garantie“ an, wenn das Arzneimittel nicht die gewünschte Wirkung zeigt.

Aktuell schloss die Novartis Pharma GmbH mit der Deutschen Angestellten Krankenkasse (DAK) und der Barmer Ersatzkasse (BEK) zwei Kooperationsverträge zur Arzneimittelversorgung ab, bei denen die Krankenkassen die Arzneimittelkosten von der Novartis Pharma GmbH zurückerstattet bekommen, wenn nicht der gewünschte Behandlungserfolg erzielt wird. Die Arzneimittelkosten werden laut dieser Verträge zu 100% erstattet, wenn

- unter einer Therapie mit Sandimmun[®] Optoral (Ciclosporin), Myfortic[®] (Mycophenolsäure) oder Certican[®] (Everolimus) (Re- und Parallelimporte sind nicht Bestandteil des Vertrages) nach einer Nierentransplantation der Patient das Spenderorgan verliert (DAK) oder
- unter einer Therapie mit Aclasta[®] (Zoledronat = ZA) sich dennoch eine durch Osteoporose bedingte Fraktur ereignet (DAK, BEK).

Weitere Voraussetzung ist, dass der fehlende Behandlungserfolg *innerhalb eines Jahres* nach Verabreichung der Arzneimittel eintritt (3).

Vordergründig erscheinen diese zwischen pharmazeutischen Herstellern und Krankenkassen oder Kliniken abgeschlossenen „Cost-Sharing-Initiativen“ und „Risk-Share-Verträge“ bei Therapien mit kostenintensiven, häufig neu zugelassenen, patentgeschützten Arzneimitteln zu Einsparungen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu führen und Patienten zulassungskonform den

raschen Zugang zu Spezialpräparaten mit in der Regel hohen Jahrestherapiekosten zu ermöglichen. Bei genauerer Betrachtung der Therapieergebnisse und der unerwünschten Wirkungen der oben beispielhaft genannten Wirkstoffe wird jedoch deutlich, dass die Direktverträge zwischen pharmazeutischen Herstellern und Krankenkassen bzw. Kliniken den Einsatz von in klinischen Studien nicht selten unzureichend geprüften Arzneimitteln propagieren, vermutlich nur marginale Einsparungen erzielen, dafür aber angeblich innovative und kostenintensive Arzneimittel mit erheblichem Risikopotenzial am Markt platzieren werden. Dies soll im Folgenden kurz am Beispiel der „*Cost-Sharing-Initiative*“ zu *BE* der Roche Pharma AG und dem „*Risk-Share-Vertrag*“ zwischen der DAK und Novartis Pharma GmbH zu *ZA* verdeutlicht werden.

Die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erteilte Zulassung für *BE* in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom beruht auf dem Nachweis einer Verlängerung des progressfreien Überlebens um 5,9 Monate, vorwiegend bei Frauen im Alter ≤ 65 Jahre, gegenüber einer alleinigen Gabe von Paclitaxel. Das als primärer Endpunkt in der für die Zulassungserweiterung von *BE* entscheidenden Studie (E2100) gewählte „Progressfreie Überleben“ ist jedoch ebenso wenig wie die höhere Ansprechrate ein geeigneter Parameter, um den Nutzen dieser Therapiestrategie zu belegen. Eine Verlängerung des Überlebens durch die Kombinationstherapie konnte nicht gezeigt werden und die Lebensqualität unterschied sich in den beiden Therapiearmen nicht signifikant. Eine wissenschaftliche Begründung für die hohe Dosierung von *BE*, die sowohl Toxizität als auch Kosten dieser Therapie deutlich erhöht, fehlt. Verschiedene unerwünschte Ereignisse wie Infektionen, Fatigue, arterielle Hypertonie, zerebrovaskuläre Ischämie, Kopfschmerzen und Proteinurie traten unter der Kombinationstherapie signifikant häufiger auf als unter Paclitaxel. Etwa 23% der Patientinnen beendeten die Therapie mit Paclitaxel plus *BE* vorzeitig wegen Toxizität oder anderer Komplikationen, und die mediane Dauer der kombinierten Behandlung betrug nur 7,1 Monate. Die in der „*Cost-Sharing-Initiative*“ vorgegebene Gesamtdosismenge von 10 g wurde somit von den meisten Patientinnen nicht erreicht. Zusammenfassend handelt es sich bei der Kombination von *BE* mit Paclitaxel zur First-Line-Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs nicht um „einen der größten Fortschritte bei der Brustkrebstherapie der letzten

Dekade“ (vertrauliches Informationsschreiben der Roche Pharma AG), sondern um eine toxische und sehr teure Therapiestrategie, deren Überlegenheit hinsichtlich Nutzen und Sicherheit im Vergleich zu etablierten medikamentösen Therapieformen beim metastasierten Mammakarzinom nicht bewiesen ist. Deshalb hat auch ein unabhängiges Beratergremium der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) anhand der vorliegenden Studien keine eindeutige Evidenz für ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis gesehen und sich gegen eine Zulassung von BE beim Mammakarzinom in den USA ausgesprochen (Anm. der Red.: Trotz dieses negativen Votums hat die FDA im Februar 2008 die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des metastasierten Mammakarzinoms mit BE erteilt.).

Für das in dem „Risk-Share-Vertrag“ zwischen der DAK und Novartis eingesetzte ZA fehlen vergleichende Studien („Head-to-head“), die eine bessere Wirksamkeit oder Verträglichkeit gegenüber der Standardtherapie der postmenopausalen Osteoporose, den oralen Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat, Ibandronat), belegen. Vorläufige Ergebnisse zur Therapie mit ZA sprechen sogar für eine höhere Nephrotoxizität im Vergleich zu oralen Bisphosphonaten und ein höheres Risiko für das Auftreten von Kiefernekrosen, analog den Beobachtungen zu ZA bei Tumorpatienten, auch bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose (4, 5). Darüber hinaus ist die vom pharmazeutischen Hersteller proklamierte Kostenersparnis fraglich. In der im Vergleich zu Plazebo durchgeführten Zulassungsstudie für ZA zeigten nur 8,4% der Anwenderinnen eine klinisch auffällige Fraktur innerhalb eines Jahres (6). Selbst wenn für diese Frauen gemäß dem „Risk-Share-Vertrag“ die Kosten vom pharmazeutischen Hersteller der Krankenkasse ersetzt werden müssen, übersteigen die Mehraufwendungen der Krankenkasse für den Einsatz von ZA die Verordnungskosten von oralen Bisphosphonaten.

Die Arzneimittelhersteller versuchen mit den oben genannten Vertragsangeboten Marktanteile zu gewinnen. Sie versuchen mit dieser Marketingstrategie, die Kassen, Krankenhäuser und letztlich Ärzte und Patienten an ihr Präparat zu binden. Diese Vorgehensweise gefährdet die Patientensicherheit, da hinsichtlich Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen, unerwünschter Wirkungen und langfristiger Sicherheit noch nicht ausreichend untersuchte Arzneimittel aufgrund finanzieller Anreize (z.B. Übernahme der Kosten bei allerdings nur selten erreichter Gesamtdosismenge von

10 g BE bzw. „Geldzurück-Garantie“ bei Therapieversagen von ZA) bevorzugt verordnet werden könnten. Kostenintensive Wirkstoffe sollen dadurch kostengünstige, in ihrem Nutzen und Risiken gut charakterisierte Wirkstoffe verdrängen und den pharmazeutischen Herstellern neue Marktanteile und höhere Gewinne verschaffen.

Unklar bleibt darüber hinaus, wie bei „Risk-Share-Verträgen“ der Erfolg einer Therapie gemessen werden soll (7). Eindeutig definierte, evidenzbasierte klinische, bildgebende oder Laborparameter für die jeweilige Arzneimitteltherapie fehlen häufig. Faktoren, die das Ansprechen auf eine Arzneimitteltherapie beeinflussen können, wie z.B. Komedikation und patientenspezifische Charakteristika werden bei derartigen Verträgen nicht adäquat berücksichtigt. Zusätzlich entstehen für Ärzte, Krankenhäuser und Krankenkassen für die nachträgliche Erfassung, die Dokumentation und die Rechnungsstellung der „erfolglosen“ Arzneimitteltherapie Kosten und bürokratischer Aufwand, die in keinem Verhältnis zu den nicht vorhersagbaren Einsparungen infolge „Geld-zurück-Garantie“ für die Patienten stehen. Für den pharmazeutischen Hersteller dominieren dagegen eindeutig die Vorteile in Form von Beibehaltung hoher Arzneimittelpreise, Etablierung neuer Arzneimittel auf dem Markt und hoher Gewinne.

Fazit: Aus Sicht der AkdÄ sind „Cost-Sharing-Initiativen“ und „Risk-Share-Verträge“ ungeeignete Maßnahmen, um Patienten frühzeitig nach Zulassung den Zugang zu angeblich innovativen, in klinischen Studien jedoch häufig unzureichend geprüften Arzneimitteln zu ermöglichen oder offene Fragen zur Verordnung dieser Arzneimittel (z.B. Dosierung) bzw. zu den Risiken zu beantworten. Sie eignen sich ebenso wenig als Instrumente zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen. Anstelle der vorwiegend unter Marketingaspekten veranlassten Nicht-Interventionellen Studien benötigen Ärzte, die neue Arzneimittel verordnen, nach Marktzulassung unabhängig von kommerziellen Interessen des pharmazeutischen Herstellers geplante, durchgeführte und ausgewertete kontrollierte klinische Studien, in denen der für Patienten relevante Zusatznutzen und die Risiken im Vergleich zum medizinischen Standard untersucht werden. Nur anhand der in diesen Studien erhobenen Ergebnisse können Patienten evidenzbasiert, objektiv und unabhängig über neue medikamentöse Therapien informiert werden. Als sinnvolle kostendämpfende Maßnahmen bei teuren neuen

Arzneimitteln sind die staatliche Festsetzung von Höchstpreisen bzw. Erstattung von Arzneimitteln auf der Basis ihres Nutzens besser geeignet als individuelle, zwischen pharmazeutischen Herstellern und einzelnen Kassen oder Krankenhäusern abgeschlossene „Cost-Sharing-Initiativen“ bzw. „Risk-Share-Verträge“.

Literatur

1. Newsletter der AkdÄ 2008/121. <http://www.akdae.de/49/2008-121.html>
2. Miller, K., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, **357**, 2666.
3. KV Bayerns: "Risk-Share-Verträge" zur Arzneimittelversorgung. Verordnung aktuell, Oktober 2007.
4. Novartis Pharma: Fachinformation "Aclasta[®] 5 mg Infusionslösung". Stand: August 2007.
5. Carstos, V.M., et al.: J. Am. Dent. Assoc. 2008, **139**, 23.
6. Black, D.M., et al. (HORIZON Pivotal Fracture Trial = **H**ealth **O**utcomes and **R**educed Incidence with **Z**oledronic acid **O**Nce yearly): N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 1809.
7. Garber, A.M., und McClellan, M.B.: N. Engl. J. Med. 2007, **357**, 1575.