

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



## **Stellungnahme**

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

Berlin, den 08.05.2008

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Neben den seit dem Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes (GKV-WSG) am 1. April 2007 vermehrt zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Herstellern abgeschlossenen 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 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 Avastin® 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen in Kombination mit Paclitaxel eingesetzt und eine Verlängerung des Progressfreien Überlebens im Vergleich zur alleinigen Gabe von Paclitaxel beobachtet wurde (1). Da die in der europäischen Erweiterung der Zulassung vom 28. März 2007 angegebene Dosierung von Avastin® (10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen oder 15 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen) beim metastasierten Mammakarzinom doppelt so hoch ist wie bei der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (5 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen), wurde von Roche eine weitere klinische Studie (AVADO) 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 Avastin® 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 Avastin® 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) 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 (2).

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 die ärztliche Therapiefreiheit beeinträchtigen, der Einsatz von in klinischen Studien nicht selten unzureichend geprüften Arzneimitteln propagiert wird, vermutlich nur marginale Einsparungen erzielt, dafür aber angeblich innovative und kostenintensive Arzneimittel mit erheblichem Risikopotenzial am Markt platziert werden. Dies soll im Folgenden kurz am Beispiel der **„Cost-Sharing-Initiative“ zu Avastin® der Roche Pharma AG** und dem **„Risk-Share-Vertrag“ zwischen der DAK und Novartis Pharma GmbH zu Aclasta®** verdeutlicht werden.

Die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erteilte Zulassung für Avastin® 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  $\leq 65$  Jahre, gegenüber einer alleinigen Gabe von Paclitaxel. Das als primärer Endpunkt in der für die Zulassungserweiterung von Avastin® 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 Avastin®, 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 Avastin® 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 Avastin® 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 Avastin® beim Mammakarzinom in den USA ausgesprochen.

Für das in dem „Risk-Share-Vertrag“ zwischen der DAK und Novartis eingesetzte Aclasta® 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 Aclasta® sprechen sogar für eine höhere Nephrotoxizität im Vergleich zu oralen Bisphosphonaten und ein höheres Risiko für das Auftreten von Kiefernekrosen, analog den Beobachtungen zu Zoledronat bei Tumorpatienten, auch bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose (3;4). Darüber hinaus ist die vom

pharmazeutischen Hersteller proklamierte Kostenersparnis fraglich. In der im Vergleich zu Placebo durchgeführten Zulassungsstudie für Aclasta<sup>®</sup> zeigten nur 8,4 % der Anwenderinnen eine klinisch auffällige Fraktur innerhalb eines Jahres. 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 Aclasta<sup>®</sup> die Verordnungskosten von oralen Bisphosphonaten. Wissenschaftliche Evidenz für Zusatznutzen gegenüber der Standardtherapie und Sicherheit eines Arzneimittels wie Aclasta<sup>®</sup>, dürfen nicht durch Werbeslogans wie „das erste Medikament mit Geld-zurück-Garantie“ ersetzt werden. Zudem ist es medizinisch fragwürdig und auch unethisch, wenn Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose eine Erfolgsgarantie versprochen wird, um Marktanteile des Arzneimittels zu steigern. Durch diese unseriöse Marketingstrategie können den Krankheitsverlauf bestimmende Faktoren, wie patientenindividuelle Disposition, Alter sowie Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Behandlungen, in den Hintergrund gedrängt und derzeit noch unbekannt Risiken generiert werden.

Die Arzneimittelhersteller versuchen mit den oben genannten Vertragsangeboten Marktanteile in Bereichen zu gewinnen, in denen sie häufig in starker Konkurrenz zu anderen „innovativen“ Arzneimitteln stehen oder ihren neuen Wirkstoff gegenüber bereits etablierten Arzneimitteln durchsetzen wollen. Sie versuchen mit dieser Marketingstrategie die Kassen, Krankenhäuser und letztlich Ärzte und auch 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 Avastin<sup>®</sup> bzw. „Geld-zurück-Garantie“ bei Therapieversagen von Aclasta<sup>®</sup>) 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 (5). 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 (siehe Bilanz Roche für das Jahr 2007).

Für die verordnenden Ärzte bleiben auch bei leitlinien- und zulassungsgerechter Verordnung und Zusicherung der Krankenkassen, für die im Rahmen von Risk-Share-Verträgen verordneten Arzneimittel keine Wirtschaftlichkeitsprüfung im Einzelfall zu veranlassen, Unklarheiten (2):

1. Die Arzneimittelkosten gehen bei der Verordnung in voller Höhe in das Ausgabevolumen der verordnenden Ärzte ein. Wie die vom Arzneimittelhersteller zurückerstatteten Arzneimittelkosten dem Budget der verordnenden Ärzte bzw. den medizinischen Abteilungen im Krankenhaus wieder gutgeschrieben werden, ist nicht geregelt.
2. Aus rechtlicher Sicht kann keine Krankenkasse und keine Kassenärztliche Vereinigung Regressfreiheit zusichern. Prüfungen jeglicher Art liegen in der Zuständigkeit der autonomen Prüfungsgremien.
3. Die Krankenkassen können an die verordnenden Ärzte trotzdem Fragen zu der leitlinien- und zulassungsgerechten Verordnung stellen und bei negativem Ergebnis eine Wirtschaftlichkeitsprüfung anordnen.

Verträge, wie sie zur Zeit zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Herstellern mit so genannten „Geld-zurück-Garantien“ bei Versagen einer Therapie abgeschlossen werden, sind unethisch und intransparent. Die pharmazeutischen Hersteller verfolgen damit in erster Linie das Ziel, angeblich innovative Arzneimittel am Markt zu platzieren, über Deutschland als Referenzland europaweit die Preisfestsetzung zu beeinflussen und somit ihren Gewinn zu maximieren. Sie suggerieren den Kassen, Krankenhäusern und verordnenden Ärzten sowie Patienten einen günstigen Zugang zu „Innovationen“ und lassen sicherheitsrelevante Aspekte ebenso außer Acht wie Kosten-Nutzen-Bewertungen. Ärzte werden in ihrem Ordnungsverhalten beeinflusst und Patienten nicht überschaubaren Risiken ausgesetzt. Letztendlich fördern diese Initiativen nur die Hochpreispolitik und zunehmende Monopolstellung weniger pharmazeutischer Hersteller. Darüber hinaus ist der Ärzteschaft nicht zuzumuten, sich ständig ändernde Preisangaben, die wegen spezieller Vorgaben für „Cost-Sharing-Initiativen“ bzw. „Risk-Share-Verträge“ oft auch noch kassenspezifisch sind,

zu verfolgen. Aus medizinischer Sicht trägt immer der Arzt die Verantwortung für die Auswahl des Wirkstoffes und die Dosierung als unabdingbaren Bestandteil der Therapiefreiheit. Die Verordnung eines bestimmten Präparates muss aus patientenindividuellen Gründen jederzeit möglich sein und darf nicht durch als „neue Wege im Kostenmanagement“ deklarierte Marketingstrategien beeinflusst werden.

### **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. Miller K, Wang M, Gralow J et al.: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007; 357: 2666-2676.
2. KV Bayerns: "Risk-Share-Verträge" zur Arzneimittelversorgung. Verordnung aktuell, Oktober 2007.
3. Novartis Pharma: Fachinformation "Aclasta® 5 mg Infusionslösung". Stand: August 2007.
4. Carstos VM, Zhu S, Zavras AI: Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. J Am Dent Assoc 2008; 139: 23-30.
5. Garber AM, McClellan MB: Satisfaction guaranteed--"payment by results" for biologic agents. N Engl J Med 2007; 357: 1575-1577.