

Nutzenbewertung von Studien

Nach welchen Vorgaben erfolgt die Erstattung?

In der Schweiz sind erstmalig regulatorische Vorgaben zum Off-Label/Off-Limitation-Use mittels Art. 71 a/b KVV per 1. März 2011 in Kraft getreten. Seither kann jährlich eine deutliche Zunahme der Kostengutsprache gesuche beobachtet werden. Eine erste Revision trat per 1. März 2017 in Kraft (Art. 71 a-d KVV). Der Verordnungstext lässt trotz definierter Kriterien Interpretationsspielraum. Untenstehende Ausführungen sollen helfen, ein besseres Verständnis im Umgang mit Off-Label/Off-Limitation-Use zu gewinnen.

+ En Suisse, pour la première fois, des exigences réglementaires relatives à l'utilisation Off-Label/Off-Limitation-Use sont entrées en vigueur avec l'article 71 a / b KVV le 1er mars 2011. Depuis lors, une augmentation significative des garanties de prise en charge peut être observée chaque année. Une première révision est entrée en vigueur le 1er mars 2017 (article 71 a-d KVV). Le texte du règlement laisse place à l'interprétation malgré des critères définis. Les remarques suivantes devraient aider à mieux comprendre l'utilisation Off-Label / Off-Limitation-Use.

Voraussetzung für eine Kostenübernahme von Arzneimitteln im Rahmen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) ist die Anwendung des Arzneimittels gemäss der Fachinformation durch die Zulassungsbehörde Swissmedic, sofern das Arzneimittel auch in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt ist und die Anwendung im Rahmen etwaiger SL-Limitationen erfolgt. Bei Anwendung eines Medikamentes ausserhalb der zugelassenen Fachinformation und/oder ausserhalb der SL-Limitation besteht grundsätzlich keine Kostenübernahmepflicht durch die Krankenkassensicherer im Rahmen der sozialen Krankenversicherung. Ausnahmsweise können die Kosten für ein Arzneimittel übernommen werden, sofern die **rechtlichen Voraussetzungen von Art. 71a-d der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV)** erfüllt sind. Voraussetzungen sind das Vorliegen eines Behandlungskomplexes oder einer Krankheit, die für die versicherte Person tödlich verlaufen oder schwere und chronische gesundheitliche Beeinträchtigungen nach sich ziehen kann, und wenn wegen fehlender therapeutischer Alternativen keine andere wirksame und zugelassene Behandlungsmethode verfügbar ist. In diesem Fall muss vom Einsatz des Arzneimittels ein **grosser therapeutischer Nutzen** erwartet werden können (Art. 71a Abs. 1 KVV). Die obligatorische Krankenpflegeversicherung übernimmt die Kosten des Arzneimittels nur auf besondere Gutsprache des Versicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes oder der Vertrauensärztin



Dr. med. Yvonne Hummel
Zürich

(Art. 71d Abs. 1 KVV). Bei Erfüllung der erwähnten Voraussetzungen bestimmt der Versicherer nach Absprache mit der Herstellerfirma die Höhe der Vergütung (Art. 71a Abs. 2 KVV). Dabei überprüft der Versicherer, ob die von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung **übernommenen Kosten in einem angemessenen Verhältnis zum therapeutischen Nutzen** stehen (Art. 71d Abs. 2 KVV). Je höher der Nutzen ist, desto höhere Kosten sind gerechtfertigt (BGE 136 V 395 E. 7.4). Gemäss bundesgerichtlicher Rechtsprechung ist die Beurteilung hinsichtlich eines hohen therapeutischer Nutzens sowohl in allgemeiner Weise als auch bezogen auf den konkreten Einzelfall durchzuführen (BGE 136 V 395 E. 6.4 und 6.5). Deshalb erfordert die Beurteilung des therapeutischen Nutzens eine Wirksamkeitsüberprüfung in allgemeiner Weise sowie die Prüfung des konkreten Einzelfalls mit Berücksichtigung der klinischen Kontextfaktoren wie Komorbiditäten oder andere relevanten Kriterien (bspw. orphan disease).

Ausserhalb der zugelassenen Indikation und/oder SL-Limitation ist für eine Kostenübernahme im Rahmen der sozialen Krankenversicherung nicht nur die einfache Wirksamkeit eines Medikamentes gefordert, sondern es muss ein grosser therapeutischer Nutzen durch die Behandlung mit dem Arzneimittel erwartet werden können. Dabei stellt sich die Frage, welche Verbesserungen des Krankheitszustandes eines Patienten sich aufgrund des neuen Medikamentes erwarten lassen. Relevant für die Beurteilung ist deshalb der **klinische Nutzen** (clinical benefit, outcome). Aus onkologischer Sicht steht im Zentrum des klinischen Nutzens das Erreichen einer Lebensverlängerung oder einer Lebensverbesserung des Patienten (2). In der Gesamtbetrachtung von klinischen Studien wird der klinisch therapeutische Nutzen aufgrund der Wirksamkeit unter Berücksichtigung der kurz- und langfristigen Toxizität bewertet.

Wichtige **Kriterien zur Bewertung der Relevanz und Qualität der Studien** sind das Vorhandensein einer klinisch relevanten Fragestellung, ein gutes Forschungsdesign mit angemessener Methodik und Analyse sowie eine unverzerrte, vollständige und zugängliche Publikation (4). Dabei müssen die gesetzlich geregelten

wissenschaftlichen Anforderungen wie wissenschaftliche Integrität, wissenschaftliche Qualität und Einhaltung der anerkannten internationalen Regeln der Guten Praxis über die Forschung am Menschen (Good Clinical Practice, ICH-GCP Standards) gemäss Art. 10 des Bundesgesetzes über die Forschung am Menschen erfüllt sein (9,10).

Im Rahmen der sozialen Krankenversicherung muss die Wirksamkeit nach wissenschaftlichen Methoden nachgewiesen werden (Art. 32 Abs. 1 Satz 2 KVG). Gemäss Rechtsprechung lässt sich der **Beweis der Wirksamkeit** am zuverlässigsten mit dem klinischen Versuch führen, wobei die Wirkung einer Therapie nach naturwissenschaftlichen Kriterien objektiv feststellbar, der Erfolg reproduzierbar und der Kausalzusammenhang zwischen dem therapeutischen Agens und seiner Wirkung ausgewiesen sein muss. Für eine wissenschaftlich begründete Heilmethode ist wichtig, dass sie auf soliden experimentellen Unterlagen beruht, die den Wirkmechanismus bezeugen (BGE 133 V 115 E. 3.2.1). Die bundesgerichtliche Forderung der Reproduzierbarkeit des medizinischen Erfolges setzt voraus, dass ein medizinisches Resultat mehr als einmalig nachgewiesen wird. Bei einem Off-Label/Off-Limitation-Use von Arzneimitteln sind zumindest Zwischenergebnisse von (publizierten) klinischen Studien gefordert, die einen grossen therapeutischen Nutzen erwarten lassen und aufgrund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlich hohen therapeutischen Nutzen besteht. Gegen eine wissenschaftliche Anerkennung spricht das Vorliegen von offensichtlichen Widersprüchen beziehungsweise widersprüchlichen Meinungen von Fachexperten oder Fachärztegesellschaften (BGE 133 V 115 E. 3.1, BGE 134 V 231 E. 5.1).

Ist der allgemeine Wirksamkeitsnachweis hinsichtlich des hohen therapeutischen Nutzens erbracht, prüft der Vertrauensarzt, ob der Off-Label/Off-Limitation-Use (OLU) des Arzneimittels auch aufgrund der Umstände des **konkreten Behandlungsfalls** einen hohen therapeutischen Nutzen verspricht bzw. ob besondere Umstände auch beim Patienten diese Erwartung rechtfertigen lassen.

Die Bewertung hinsichtlich eines grossen therapeutischen Nutzens nach Art. 71a-d KVV erfolgt im Einzelfall einerseits aufgrund der vorliegenden (publizierten) Studie sowie der Prüfung der klinischen Situation des einzelnen Patienten. Die dem Kostengutsprachege such beiliegende Studie belegt die allgemeine Wirksamkeit der angefragten medikamentösen Therapie. **Die Studie beantwortet die klinisch-wissenschaftliche Fragestellung mittels klinisch relevanter Studienendpunkte** (wie bspw. OS, PFS, DFS, DoR, median time to response), damit die Frage nach dem klinisch relevanten Nutzen beantwortet werden kann. Zur Bewertung der Studienevidenz wird analog der internationalen Richtlinien (ICH-Standards) einerseits die Arzneimittelentwicklungsphase (Phase I-IV) sowie die Zielsetzung der Studie wie bspw. Untersuchung der humanen Pharmakologie, therapeutisch-explorative Fragestellung, therapeutisch-confirmative Fragestellung oder Versorgungsforschung berücksichtigt (9). Damit ist die Nutzenbewertung einer Studie dann hoch, wenn ein klinisch relevanter Nutzen mit hohem Evidenzlevel ausgewiesen werden kann.

Als Hilfsmittel zur Bewertung der Studien werden durch die Vertrauensärzte aktuell zwei Modelle verwendet: das 9-Feldermodell sowie das Mediscore-Modell. Beide Modelle sind auf der Homepage der Schweizerischen Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte (SGV) publiziert. Für onkologische Behandlungen wird ein sehr hoher klinischer Nutzen mit einem OS-Benefit ≥ 12 Wochen, ein hoher klinischer Nutzen mit einem PFS-Benefit ≥ 12 Wochen und ein OS/PFS-Benefit < 12 Wochen als mittel bis tiefer klinischer Nutzen definiert. Ähnliche Vorgaben hinsichtlich eines relevanten klinischen Nutzens (meaningful clinical benefit) sind auch im ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 aufgeführt (3, 5, 6, 7, 8). Gesetzliche Vorgaben zur Verwendung der Modelle bestehen nicht. Sie dienen als **methodische Hilfsmittel** zur Interpretation und Bewertung des gesetzlich geforderten grossen therapeutischen Nutzens gemäss Art. 71a-d KVV. Aufgrund des weiterhin bestehenden Interpretations- und Ermessensspielraums können die Bewertungsergebnisse im Einzelfall dennoch unterschiedlich ausfallen.

Je nach klinischem Nutzen sowie Evidenzlevel erfolgt eine Zuordnung der Bewertung in die **vier Nutzenkategorien A-D**. Die Nutzenkategorie A wird als hoch, die Nutzenkategorie B als bedeutsam, die Nutzenkategorie C als Therapie mit Potential sowie die Nutzenkategorie D als mässig bis gering bewertet. Bei Vorliegen einer Nutzenkategorie A und B wird aus versicherungsmedizinischer Sicht vom Vertrauensarzt ein grosser therapeutischer Nutzen erwartet. Bei Vorliegen einer Nutzenkategorie D kann kein grosser therapeutischer Nutzen erwartet werden. Dies ist insbesondere der Fall, wenn keine klinisch relevanten Endpunkte in Studien untersucht wurden (bspw. ausschliesslich ORR, Laborwerte) oder Studien mit tiefem Evidenzlevel wie

Die Bewertungsergebnisse im Einzelfall dennoch unterschiedlich ausfallen.

Take-Home Message

- ◆ Die Kostenübernahme im Rahmen eines Off-Label/Off-Limitation-Use entspricht einer Ausnahmeregelung im Einzelfall und ersetzt keine early access- oder compassionate use-Programme.
- ◆ Im Rahmen der medikamentösen OLU-Behandlung muss ein grosser therapeutischer Nutzen erwartet werden können, welcher sich sowohl in allgemeiner Weise wie auch im Einzelfall rechtfertigen lässt.
- ◆ Es bestehen methodische Hilfsmittel (Nutzenbewertungsmodelle), welche durch die SGV weiterentwickelt werden (OLU Tool nononko in press).
- ◆ Je nach klinischem Nutzen sowie Evidenzlevel erfolgt eine Zuordnung der Bewertung in vier Nutzenkategorien A-D.
- ◆ Die Vergütungshöhe richtet sich nach der Nutzenkategorie im Sinne einer outcome-orientierten Abgeltung und wird vom Versicherer bestimmt.

Message à retenir

- ◆ Le remboursement lié à une utilisation Off-Label/Off-Limitation-Use correspond à une dérogation au cas par cas et ne remplace pas les programmes d'accès anticipé ou d'utilisation compassionnelle.
- ◆ Dans le contexte du traitement par l'OLU, il faut s'attendre à un grand bénéfice thérapeutique, qui peut être justifié tant dans un cas général que dans un cas individuel.
- ◆ Il existe des outils méthodologiques (modèles d'évaluation des bénéfices) développés par le SGV (OLU Tool nononko sous presse).
- ◆ Selon l'avantage clinique et le niveau de preuve, l'évaluation est attribuée à quatre catégories de prestations A à D.
- ◆ Le montant de la rémunération dépend de la catégorie de prestations au sens d'une indemnisation axée sur les résultats et est déterminé par l'assureur.

Phase I-Studien mit Studienziel Toxizität oder Pharmakokinetik, sehr kleine Fallzahlen, Case reports oder Single Arm-Studien mit kleiner Studienpopulation vorliegen. Bei Vorliegen einer Nutzenkategorie C wird dem neuen Arzneimittel aufgrund der Studie ein gewisses Potential hinsichtlich grossem therapeutischem Nutzen attestiert. Oft liegen in dieser Situation noch immature wissenschaftliche Daten vor oder aber der klinische Nutzen ist nur geringfügig besser als die Standardtherapie. In diesen Situationen ist die klinische Situation des Patienten entscheidend. Nur wenn alle anderen Therapiealternativen ausgeschöpft sind sowie keine wesentlichen Kontraindikationen (Komorbiditäten, Performance Status, aussergewöhnliche Umstände) bestehen, kann im individuellen Fall ein Therapieversuch aus versicherungsmedizinischer Sicht empfohlen werden. Die Dauer des Therapieversuchs richtet sich nach der in der Studie publizierten Zeit bis zum Ansprechen (median time of response). Sollte diese in der Studie nicht publiziert sein, ist eine Empfehlung mit Begründung zur voraussichtlichen Dauer des Therapieversuchs durch den antragstellenden Arzt sehr hilfreich. Die Kosten des Therapieversuchs werden durch den Krankenversicherer üblicherweise

nicht übernommen. Bei erfolgreichem Therapieversuch entscheidet der Krankenversicherer über eine allfällige Kostenübernahme der weiterführenden Behandlung. Die durch den Vertrauensarzt zugeordnete Nutzenkategorie A-D wird dem Versicherer pro Einzelfall weitergeleitet. Bei Erfüllung der erwähnten Voraussetzungen bestimmt der Versicherer nach Absprache mit der Herstellerfirma die Höhe der Vergütung (Art. 71a Abs. 2 KVV). **Die Vergütungshöhe richtet sich nach der Nutzenkategorie.** Die Kostenübernahme im Einzelfall ist eine Verhandlungsfrage zwischen Versicherer und Herstellerfirma, worüber grundsätzlich Verschwiegenheit herrscht.

Dr. med. Yvonne Hummel

Fachärztin für Medizinische Onkologie und Innere Medizin FMH
Vertrauensärztin SGV, Leiterin Vertrauensärztlicher Dienst
Sanitas Krankenversicherung
Hauptsitz, Jägggasse 3, 8021 Zürich
yvonne.hummel@sanitas.com

Interessenskonflikt: Die Autorin hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Kipfer Beat, Witzmann Carsten, Revision Art. 71a/b KVV, SAEZ 2017; 98 (4):122-125
2. Cherny N. I. et al, A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), Ann Oncol 26: 1547-1573, 2015
3. Cherny N. I. et al, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1, Ann Oncol 28: 2340-2366, 2017
4. Al-Shahi Salman R. et al, Increasing value and reducing wast in biomedical research regulation and management, Lancet Vol 383, January 11, 2014
5. Del Paggio J. C. et al, Do Contemporary Randomized Controlled Trials Meet ESMO Thresholds for Meaningful Clinical Benefit?, Ann Oncol 28: 157-162, 2017
6. Wild C. et al, Utilisation of the ESMO-MCBS in practice of HTA, Ann Oncol 27: 2134-2136, 2016
7. Ellis L. M. et al, American Society of Clinical Oncology Perspective : Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes, JCO 32: 1277-1280, 2014
8. Emmerich J. et al, France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use, NEJM 367: 1279-1281, 2012
9. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, ICH Harmonised tripartite Guideline, General Considerations for clinical trials E8, 17.07.1997
10. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, ICH harmonized Guideline, Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2), 9.11.2016