

# Evidenzbasierte Nutzenbewertung: ein Modell zur Vergütung des Off Label Use in der Onkologie

Um die Beurteilung von Gesuchen um Off Label Use zu vereinheitlichen, gründeten die Schweizerische Gesellschaft der Vertrauensärzte und die SGMO eine Arbeitsgruppe. Im Rahmen dieser Gruppe entwickelte die SGMO eine evidenzbasierte Nutzenbewertung, basiert auf den Kosten, die bereits heute für ein Medikament vergütet werden, das die Lebensqualität um 80% verbessert bzw. das Leben um ein Jahr verlängert. Das Modell ist einheitlich anwendbar und schafft Transparenz.

Jürg Nadig

## Ausgangslage

Aufgrund der Vielzahl neuer Substanzen klafft in der Onkologie zwischen den zugelassenen Indikationen tumoraktiver Medikamente und dem Stand der Wissenschaft eine grosse Lücke. In der Praxis werden deshalb nicht selten Medikamente ausserhalb der zugelassenen Indikation aufgrund neuer Studien- daten zulasten der Obligatorischen Krankenpflege- versicherung (OKP) eingesetzt.

Um die Beurteilung von Gesuchen um Off Label Use (OLU) zu vereinheitlichen, gründeten die Schweizerische Gesellschaft der Vertrauensärzte (SGV) und die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) eine Arbeitsgruppe. Diese erarbeitet Empfehlungen für verschiedene häufige Indikationen und macht diese öffentlich zugänglich [1]. Mit diesem aufwendigen Prozess kann aber nur eine beschränkte Zahl Indikationen in nützlicher Frist bearbeitet werden.

## Ethischer Aspekt

Das Bundesgericht entschied im Myozyme-Urteil, die Behandlungskosten seien wegen fehlender Wirkung nicht zulasten der OKP zu übernehmen. Dennoch wird in der öffentlichen Debatte zum Myozyme-Urteil immer wieder behauptet, pro QALY (Quality Adjusted Life Years) dürften nur noch 100000 Franken bezahlt werden. Dagegen argumentieren Junod und Wasserfallen [2] zu Recht, bereits heute seien in der Spezialitätenliste (SL) Medikamente zugelassen, die deutlich mehr als 100000 Franken pro QALY kosteten. Daraus kann aber nicht der Schluss gezogen werden, im OLU könnten durch die Versicherer beliebig hohe Preise vergütet werden. Das Bundesgericht hielt vielmehr fest, Nutzen und Preis hätten in Relation zu stehen und verallgemeinerbar zu sein. Bedingt durch diesen Bundesgerichtsentscheid wurde Artikel 71 [3] der KVV ergänzt [4]. Mit der neuen Auflage der KVV,

## Evaluation de l'efficacité fondée sur les preuves – un modèle de rémunération pour l'utilisation off label en oncologie

Selon l'article 71 OAMal, les assureurs fixent le montant du remboursement des médicaments utilisés hors étiquette (Off Label Use). L'évaluation de l'efficacité fondée sur les preuves proposée ici par les auteurs pour rembourser l'utilisation off label de médicaments prend pour point de départ la question suivante: combien la société est-elle actuellement prête à payer pour le remboursement d'un médicament qui permet d'améliorer la qualité de vie des malades de 80%, et par là même de prolonger leur vie d'une année? De ces coûts, on déduit les frais de recherche et de marketing, le marketing étant inexistant dans le Off Label Use et les coûts de recherche et de développement déjà couverts par les indications autorisées. L'évaluation de l'efficacité fondée sur les preuves utilise les mêmes paramètres que ceux déjà utilisés pour évaluer l'indication off label dans les études servant à fixer la rémunération quantitative. Le modèle est simple et applicable de manière généralisée. Il crée la transparence dans la réglementation de la rémunération et, en tant que solution impliquant l'ensemble du secteur de la santé, peut être mis en œuvre dans toute la Suisse. Par ailleurs, il remplit les exigences de l'OAMal et des derniers arrêts du Tribunal fédéral.

Korrespondenz:  
Dr. med. Jürg Nadig MAE  
Präsident der Schweizerischen  
Gesellschaft für Medizinische  
Onkologie  
Bannhaldenstrasse 7  
CH-8180 Bülach  
Tel. 044 862 73 00  
Fax 044 862 73 01  
juerg.nadig[at]hin.ch

Nutzen und Preis im Off-Label-Bereich in Relation zu setzen, wird den Vertrauensärzten und Versicherern vom Gesetz eine schwierige ethische Aufgabe in einem sensiblen Bereich übertragen. Mit der vorgeschlagenen evidenzbasierten Nutzenbewertung (EBN) kann in der Onkologie diese Nutzenfestlegung und Vergütung einfach, einheitlich und transparent erfolgen.

Die SL als Positivliste enthält die Medikamente, auf die der Versicherte bei einer bestimmten Indikation Anspruch hat. Der vom BAG festgelegte Preis deckt Forschung, Entwicklung und Marketing ab und berücksichtigt die Innovation. Dieser so festgelegte Preis erlaubt auch eine Steuerung der Forschungstätigkeit, indem innovative Therapien belohnt werden. Im OLU gelten aber andere Regeln: Die Vertrauensärzte haben den Nutzen der Behandlung zu beurteilen. Dabei sollen die Daten nicht die definitive Zulassung neuer Medikamente rechtfertigen, sondern im Einzelfall die Übernahme zulasten der OKP begründen. Deshalb postuliert der Gesetzgeber auch eine neue Vergütungsregelung. Die KVV gibt den Kostenträgern die Kompetenz, die Vergütung gemäss dem Nutzen festzusetzen. Damit wird die Aufgabe der Swissmedic und der Eidgenössischen Arzneimittelkommission (EAK) im Einzelfall des Off Label Use an die Vertrauensärzte und die Leistungsabteilung der Kostenträger delegiert. Idealerweise sollte ein neues Vergütungsmodell den Nutzen quantifizieren, damit er so in eine Vergütung übergeführt werden kann.

### Quantitative Bestimmung des Nutzens

Gemäss BGE muss der Nutzen im Off-Label-Bereich durch wissenschaftliche Studien belegt sein. In der Onkologie sind Lebensqualität und Lebensverlängerung die zentralen Parameter für die Nutzenabschätzung. In den publizierten Studien werden in der Regel Lebensverlängerung, Remissionsraten (komplette und partielle Remissionen (CR und PR), Stabilisierung (SD) und Progredienz (PD) sowie progressfreies Überleben (PFS) angegeben [5].

Einfach festzulegen ist die *Lebensverlängerung*. Sie wird in Monaten und Jahren gemessen. Für die Festlegung der Vergütung, d. h. die Anpassung des Basispreises (siehe unten) wird eine Lebensverlängerung um ein Jahr mit einem Faktor 1,0 gewichtet, dieser wird bei kürzerer Dauer entsprechend reduziert.

Schwieriger ist die Bestimmung der *Lebensqualität*. Im Off-Label-Bereich werden in der Regel Studien verwendet, die keine Lebensqualitätsmessungen enthalten. Auch wenn diese zur Verfügung stünden, würde dies die Nutzenfestlegung nicht wesentlich erleichtern, da daraus in der Regel nicht hervorgeht, wie viel die Behandlung zur Verbesserung der Alltags- oder Arbeitsfähigkeit beiträgt. Somit ist der Nutzen, der durch eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt wird, evidenzbasiert abzuschätzen. Dafür schlagen wir folgendes Vorgehen vor: Aus den vorhandenen Studien wird der Anteil Patienten errechnet, die mit der Behandlung eine objektivierbare Rückbildung oder Stabilisierung des Tumors (CR, PR oder SD) erreichen [6]. Der Beitrag zur Lebensquali-

## Der Staat bzw. die Gesellschaft hat bereits die Jahreskosten festgelegt, die man für ein Medikament zu zahlen bereit ist, wenn es zu einer «Heilung» führt.

Um diese beiden Aufgaben im Sinne der KVV umzusetzen, fragt das vorgeschlagene Modell für den OLU, wie viel die Gesellschaft bereits heute bereit ist, für ein Medikament zu bezahlen, das das Leben um ein Jahr verlängert. Mit dieser Fragestellung begrenzt das Leben den Preis und nicht der Preis das Leben. Das Leben bekommt so wieder das Primat über die Ökonomie. Mit dieser Betrachtungsweise können Patienten mit mehreren Krankheiten weiterhin mit einem zweiten Medikament behandelt werden. Es besteht so kein persönlicher «Globalbudgetrahmen», der bei Überschreitung zu einem Therapieabbruch führen müsste. Das vorgeschlagene Modell berechnet nicht die Kosten/QALY, sondern vergleicht vielmehr den Nutzen eines Medikamentes im OLU mit dem Nutzen eines bereits zugelassenen, modernen hochwirksamen zielgerichteten Medikamentes (Glivec bei der Chronisch myeloischen Leukämie).

tätsverbesserung von CR, PR und SD wird unterschiedlich gewichtet: Das Modell geht von der idealen Annahme aus, eine komplette Remission gehe mit einer normalen Lebensqualität einher, während der Beitrag einer PR oder SD zur Lebensqualität geringer ist. Eine CR (komplette Remission) wird mit 100% Lebensqualität gleichgesetzt, eine partielle Remission mit 75% und eine Stabilisierung mit 50% Lebensqualität, während eine Krankheitsprogredienz mit 0% bewertet wird. Dabei wird angenommen, dass die Lebensqualitätsverbesserung so lange anhält, wie die Tumorrückbildung oder Tumorstabilisierung nachweisbar ist. Deshalb wird die gewichtete Lebensqualität mit dem progressfreien Überleben (PFS) multipliziert. Damit steht für die Vergütung ein quantitativer Faktor im Wert zwischen 0 und 1,0 zur Verfügung. Dieser bildet den Nutzen (die Verbesserung der Lebensqualität) transparent ab.



Bei der Vergütung ist auch die Beurteilung des Einzelfalls neben der Nutzenbeurteilung aufgrund von Studiendaten einzubeziehen.

[8] (monatliche Therapiekosten 2000 Franken; Tageskosten: 67 Franken).

Beträgt die Lebensverlängerung weniger als ein Jahr, wird die Vergütung entsprechend angepasst: Sie beträgt dann nur einen entsprechenden Bruchteil dieses Betrages.

#### Medikamente mit Lebensqualitätsverbesserung ohne Lebensverlängerung

Bereits heute hat der Staat auch festgelegt, wie viel die Solidargemeinschaft bereit ist, für eine Lebensqualitätsverbesserung zu bezahlen: Die modernen Antiemetika vom Typ der 5 OH Tryptophan-Antagonisten erhöhen die Lebensqualität bei der cisplatinhaltigen Chemotherapie von 0 auf mindestens 80%. Dafür werden Tageskosten von 34 Franken zulasten der OKP vergütet. Auf 100% Lebensqualität bezogen, betragen die Tageskosten somit 42.50 Franken. Da es sich auch hier um Medikamente im Off Label Use handelt und somit die Forschungs- und Marketingkosten entfallen, können 55% des FAP als Maximalbetrag festgesetzt werden. Dies entspricht Tageskosten von 23.40 Franken oder einem Maximalbetrag

### «Das Modell ist im Interesse des Kranken innovationsfreundlich und vergütet neue Behandlungen mit hohem Nutzen grosszügig.»

Auch wenn diese Berechnungsart nicht beansprucht, die Wirklichkeit korrekt abzubilden, verwendet sie doch die zur Verfügung stehenden Studiendaten und schafft so ein plausibles Kosten-Nutzen-Modell mit transparenten und verallgemeinerbaren Rahmenbedingungen [7].

#### Festsetzung der Vergütung

##### Medikamente mit nachgewiesener Lebensverlängerung

Bereits heute hat die Preisfestsetzungsbehörde einen Preis für ein Medikament festgelegt, das zu einer über Jahre dauernden kompletten Remission führt. Glivec als modernes, zielgerichtetes Medikament mit bekanntem Wirkungsort kostet pro Monat 3600 Franken (Fabrikabgabepreis, FAP).

Der Staat bzw. die Gesellschaft hat somit bereits die Jahreskosten für ein Medikament festgelegt, den man bereit ist zu bezahlen, wenn es zu einer «Heilung» führt. In diesem Betrag sind Forschungs-, Entwicklungs- und Marketingkosten eingeschlossen. Diese fallen im OLU weitgehend weg, da für den OLU keine Werbung gemacht werden darf und die Forschungs- und Entwicklungskosten bei der ordentlichen Zulassung vergütet werden. So kann im Off-Label-Bereich die maximale Vergütung für ein Medikament mit einer Lebensverlängerung um 1 Jahr festgelegt werden. Sie liegt bei 55% des Glivecpreises

von 8500 Franken pro Jahr. Entsprechend dem Nutzen des Medikamentes in der untersuchten Off-Label-Indikation wird dieser Betrag mit dem – wie oben beschrieben – berechneten Faktor multipliziert. Wird die Lebensqualität während eines Jahres auf 100% erhöht, beträgt der Faktor 1,0 und es werden 8500 Franken pro Jahr für diesen Nutzen vergütet. Ist der Nutzen geringer, nimmt die Vergütung entsprechend ab.

Zweifelsohne liessen sich auch andere Medikamente oder ein ganzer Warenkorb zur Festsetzung des Basispreises verwenden. Die beiden hier ausgewählten Medikamente bilden je einen relevanten Nutzen in der Onkologie ab: die Lebensverlängerung bzw. die Lebensqualitätsverbesserung. Dieser Vergütungsrahmen trägt der Entscheidungsunsicherheit im OLU Rechnung, müssen doch sehr oft auf unsicherer Datenbasis Ausnahmen im Einzelfall bewilligt werden. Das BG verlangt zudem, dass die Vergütung verallgemeinerbar sei. Von den beiden Medikamenten kann angenommen werden, dass die Preise in der SL dieser Forderung nachkommen. Leistet eine neue Substanz gleich viel wie Glivec, wird bereits Monate bis Jahre vor der definitiven Preisfestsetzung gleich viel vergütet wie für Glivec. Es liegt dann an der Zulassungsbehörde, den Preis für die SL festzulegen. So wird der spätere Listenpreis nicht präjudiziert und der Anreiz zur Registrierung dieser Indikation bleibt erhalten. Würde eine so hohe Ver-

gütung pro QALY festgelegt, wie sie Wasserfallen et al. für die Primärprävention einer koronaren Herzkrankheit erwähnen, gäbe es keinen finanziellen Anreiz, ein Medikament registrieren zu lassen.

### Übereinstimmung mit dem Einzelfall

Neben der allgemeinen Nutzenbeurteilung aufgrund der Studiendaten ist die Beurteilung des Einzelfalls in die Vergütung mit einzubeziehen. Diese erfolgt nach einem Scoresystem:

Deckt sich der zu beurteilende Einzelfall vollständig mit den Einschlusskriterien der vorhandenen Studie(n), werden 100% der Monatskosten vergütet. Deckt sich der Einzelfall lediglich weitgehend mit der Studienpopulation, werden 75% der Monatskosten übernommen. Deckt sich der Einzelfall nur aufgrund von Analogieschlüssen, wird das Medikament initial durch die Industrie gratis zur Verfügung gestellt. Die Kostenübernahme erfolgt bei Therapieerfolg nach einer vorher festgelegten Zeitspanne

### Notfallmässiger Einsatz von Medikamenten

Einer besonderen Regelung bedarf der notfallmässige Einsatz eines Medikamentes im Off-Label-Bereich. In sehr seltenen Fällen muss ein Medikament im Off Label Use notfallmässig innerhalb 24 Stunden eingesetzt werden können. Für diese aussergewöhnlichen Fälle soll der Hersteller die Medikamente für den Therapiestart zur Verfügung stellen. Die Beurteilung einer Übernahme durch die OKP erfolgt dann auf dem ordentlichen Weg gemäss dem hier skizzierten Modell.

### Was leistet dieses Modell?

Das vorgeschlagene Modell beurteilt im OLU den Nutzen aufgrund der vorhandenen Evidenz und verknüpft ihn quantitativ und transparent mit der Vergütung. Im ordentlichen Zulassungsverfahren werden die Kosten für Forschung, Entwicklung und Marketing durch die offizielle Preisfestsetzung abgegolten. Somit fallen diese Kosten im OLU weg. Das Modell ist im Interesse des Kranken innovationsfreundlich und vergütet neue Behandlungen mit hohem Nutzen grosszügig. Das Modell bewertet die zwei zentralen Elemente des Behandlungsnutzens in der Onkologie: Die Lebensverlängerung und die Lebensqualitätsverbesserung. Diese lassen sich aus den Studien, die zur Begründung eines OLU dienen, einfach gewinnen und für eine evidenzbasierte quantitative Nutzenbewertung verwenden. Durch den klar definierten Bewertungsrahmen schafft das Modell Rechtssicherheit für die Pharmaindustrie, die Versicherer und die Verwaltung.

Mit dem vorgeschlagenen Modell wird die Nutzen- und Vergütungsfestsetzung vereinfacht, vereinheitlicht und transparent. Das Modell erlaubt eine rasche und nachvollziehbare Umsetzung. Die Bewertung erfolgt aufgrund aktueller Studiendaten und erlaubt eine flexible Vergütungsgestaltung: Zeigen

neue Studien bessere Resultate, kann die Vergütung umgehend angepasst werden. Die zeitliche Verzögerung zwischen Publikation der Befunde und möglichem Einsatz beim Patienten wird zugunsten des Patienten und der Pharmafirmen verkürzt. Die Vergütung ist für alle Versicherungsnehmer einheitlich geregelt. Sie basiert auf einer evidenzbasierten Nutzenbewertung und nicht auf intransparenten Basarpreisen. Damit setzt das Modell die Forderungen von KVV 71 sowie des BGE zum Myozyme-Entscheid um.

### Referenzen

- 1 Nadig J, Kroner T, Zollikofer J. Off Label Use in der Onkologie: keine maximale, sondern optimale Medizin. Schweiz Ärztezeitung. 2011;92(14): 544–5.
- 2 Wasserfallen JB, Junod V. Rationierung der Behandlungen: Was bedeutet der Bundesgerichtsentscheid «Myozyme»? Schweiz Ärztezeitung. 2011(92):1751–4.
- 3 KVV Art. 71: Die zu übernehmenden Kosten müssen in einem angemessenen Verhältnis zum therapeutischen Nutzen stehen. Der Versicherer bestimmt die Höhe der Vergütung. Der in der Spezialitätenliste aufgeführte Preis gilt als Höchstpreis.
- 4 In diesem Kontext meint Off Label Use alle Bereiche der «Anwendung im Einzelfall», also auch «Off Limitation Use», «Hors-liste-Arzneimittel» und «Unlicensed Use».
- 5 Lebensverlängerung: Um wie viele Monate/Jahre verlängert sich im Mittel das Überleben mit der Behandlung X im Vergleich zum Spontanverlauf oder zur Standardtherapie? Remissionsrate: Prozentsatz von Patienten, bei denen es unter der Behandlung zu einer Tumorrückbildung kommt; Dabei wird zwischen kompletter (CR) und partieller Remission (PR) unterschieden. CR: Als *komplette Remission* bezeichnet man den Status, in dem nach erfolgter Therapie weder klinische, radiologische noch sonstige Zeichen der Krankheit über einen bestimmten Zeitraum (z. B. 6 Monate) vorliegen. PR: *partielle Remission*: Tumolvolumen um mehr als 50% vermindert; *Stabile Erkrankung* (SD): Änderung des Volumens um weniger als 25%; *Progression* (PD): Wachstum des Tumors um mindestens 25%.
- 6 Liegen mehrere Studien vor, werden die in jeder Studie eingeschlossenen Patienten addiert. Ebenfalls addiert werden die Patienten in den verschiedenen Ansprech-kategorien. Die unterschiedlichen PFS werden gemäss der Anzahl Studienteilnehmer gewichtet und durch die Gesamtzahl der Teilnehmer dividiert.
- 7 Es gibt Studien, bei denen der Einsatz eines zusätzlichen Medikamentes zu einer Standardtherapie eine Verlängerung des PFS und einen Anstieg der Ansprechrate gegenüber der Standardtherapie bewirkt. In diesen Fällen soll lediglich der Zusatznutzen (Zusätzliche CR/PR/SD und Verlängerung des PFS gegenüber dem Standard) für die Vergütungsfestlegung verwendet werden.
- 8 2010 beliefen sich die Kosten für Forschung und Entwicklung bei Novartis auf 9 Milliarden US-Dollar, die Marketing- und Verkaufskosten auf 13,3 Milliarden US-Dollar bei einem Gesamtumsatz von 40 Milliarden Franken. Somit sind 44% des FAP für Forschungs- und Marketingkosten, die beide im Off-Label-Bereich wegfallen. Diese Reduktion kann kleiner sein, wenn es sich um Generika handelt, bei denen im FAB keine Forschungskosten mehr enthalten sind.