

Off-Label/Off-Limitation Use – Aktuelle Situation und neue Lösungsansätze

Yvonne Hummel
Sanitas Zürich

Zusammenfassung

In der Schweiz sind erstmalig regulatorische Vorgaben zum Off-Label/Off-Limitation Use mittels Art. 71 a/b KVV per 1. März 2011 eingeführt worden. Eine erste Revision trat per 1. März 2017 in Kraft (Art. 71 a-d KVV). Der Verordnungstext lässt trotz definierter Kriterien Interpretationsspielraum. Die Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte (SGV) hat Bewertungsmodelle zum medizinischen Nutzen bei Anwendung eines Arzneimittels im Rahmen eines Off-Label/Off-Limitation Use entwickelt, welche erstmals im Januar 2013 publiziert wurden. Eine Weiterentwicklung unter Einbezug der klinisch tätigen Ärzte und Ärztinnen zu einem neuen Modell konnte in diesem Jahr erreicht werden. Im Rahmen der Vertrauensärzte-Tagung vom 27.9.2018 wurde das neue «SGV OLUTool Onko» vorgestellt. Mit der zukünftigen Anwendung des «SGV OLUTool Onko» kann eine methodische Gleichbehandlung der Kostengutsprache gesuche im Rahmen eines Off-Label/Off-Limitation Use erreicht werden. Untenstehende Ausführungen sollen helfen, ein besseres Verständnis im Umgang mit Off-Label/Off-Limitation Use zu gewinnen.

Résumé

En Suisse, des dispositions réglementaires portant sur l'utilisation d'un médicament au delà des indications et limitations thérapeutiques prévues, dite « utilisation hors AMM » ou encore *off-label/off-limitation use* en anglais, ont été introduites pour la première fois aux articles 71a/b OAMal le 1^{er} mars 2011. Une première révision est entrée en vigueur le 1^{er} mars 2017 (art. 71 a-d OAMal). Le texte de l'ordonnance laisse une certaine marge d'interprétation en dépit des critères déterminés. La Société Suisse des médecins-conseils et médecins d'assurances (SSMC) a défini des modèles d'évaluation du bénéfice médical permettant de décider de l'utilisation hors AMM d'un médicament ; les premiers modèles ont été publiés en janvier 2013. Un nouveau modèle a été développé cette

année en partenariat avec des cliniciens ; la SSMC a présenté son « OLUTool Onko » lors du congrès des médecins-conseils qui s'est tenu le 27 septembre 2018. L'utilisation du modèle OLUTool Onko de la SSMC permettra désormais de traiter de manière homogène les demandes de prise en charge de coûts lors d'une utilisation *off-label/off-limitation* d'un médicament. Les explications suivantes vous aideront à mieux comprendre quel traitement apporter à ces utilisations hors AMM de médicaments.

Aktuelle versicherungsmedizinische Vorgaben betreffend 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 (entsprechend einem Off-Label/Off-Limitation-Use) besteht grundsätzlich keine Kostenübernahmepflicht durch die Krankenversicherer 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 (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).

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. In der Gesamtbetrachtung wird der klinisch therapeutische Nutzen aufgrund der Wirksamkeit unter Berücksichtigung der kurz- und langfristigen Toxizität bewertet.

Gemäss bundesgerichtlicher Rechtsprechung ist die Beurteilung hinsichtlich eines grossen therapeutischen 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 durch den Vertrauensarzt eine Wirksamkeitsüberprüfung in allgemeiner Weise sowie die Prüfung des konkreten Einzelfalls mit Berücksichtigung der klinischen Kontextfaktoren wie Comorbiditäten oder andere relevante Kriterien (bspw. ultraophan disease).

Die Bewertung hinsichtlich eines grossen therapeutischen Nutzens nach Art. 71a-d KVV durch den Vertrauensarzt 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 der klinisch relevante Nutzen beurteilt 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 (11,12). Damit ist die Nutzenbewertung einer Studie dann hoch, wenn ein klinisch relevanter Nutzen mit hohem Evidenzlevel ausgewiesen werden kann.

Sofern alle Voraussetzungen von Art. 71 a-d KVV erfüllt sind, **legt der Versicherer die Höhe der Vergütung fest** (Art. 71a Abs. 2 KVV). Die zu übernehmenden Kosten müssen in einem angemessenen Verhältnis zum therapeutischen Nutzen stehen (Art. 71d Abs. 2 KVV). Zur Beurteilung des angemessenen Verhältnisses erfolgt einerseits eine Nutzenbewertung der angefragten Therapie sowie ein Vergleich mit Therapiealternativen (Medikamente sowie andere Therapiemethoden) bezüglich klinischer Relevanz wie auch der Kostenfolgen.

Ohne positive Kostengutsprache durch den Versicherer besteht keine Garantie der Kostenübernahme bei der Anwendung eines Medikamentes in einer Off Label/Off Limitation-Situation (8,9,10).

Die Kostenübernahme durch die Sozialversicherung bei Anwendung eines Arzneimittels im Rahmen eines Off-Label/Off-Limitation-Use entspricht einer Ausnahmeregelung im Einzelfall und ersetzt keine early access- oder compassionate use-Programme durch die Herstellerfirmen.

Versicherungsmedizinische Bewertungsmodelle – Neu «SGV OLUTool Onko»

Als Hilfsmittel zur Bewertung des therapeutischen Nutzens bei Anwendung eines Medikamentes im OLU-Einzelfall wurden durch die Vertrauensärzte und Vertrauensärztinnen bisher zwei Modelle verwendet: das 9-Feldermodell sowie das Mediscore-Modell. Beide Modelle sind über die Homepage der Schweizerischen Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte (SGV) publiziert. Eine Weiterentwicklung zu einem neuen Modell konnte unter Einbezug der klinisch tätigen Ärzte und Ärztinnen in diesem Jahr erreicht werden. Neu ist ein einziges Modell «**SGV OLUTool Onko**» entstanden, welches die beiden anderen Modelle ablösen wird.

Unter folgendem Link <http://www.vertrauensaeerzte.ch/expert-com/71kvv/updmay18/> sind Details dazu publiziert. Die SGV-Arbeitsgruppe hat sich zur Modellüberarbeitung am internationalen Umfeld (ESMO-MCBS, ua.) orientiert (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Das neue Modell bewertet einerseits die wissenschaftliche Publikation (=Wirksamkeit in allgemeiner Weise) wie auch die klinische Situation des Einzelfalls (Kontextfaktoren wie Comorbiditäten, ultraorphan disease, soziale Situation), womit die Zweckmässigkeit der angefragten Therapie im Einzelfall bewertet wird. Die Bewertung der wissenschaftlichen Publikation (nach Evidenz und klinisch relevantem Endpunkt) sowie die Einzelfallbeurteilung ergeben die Gesamtbeurteilung des zu erwartenden therapeutischen Nutzens. Wie bisher 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 gering bewertet. Bei Vorliegen einer Nutzenkategorie A und B wird aus versicherungsmedizinischer Sicht vom Vertrauensarzt ein grosser therapeutischer Nutzen erwartet. 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 (Comorbiditäten, 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. Der Vertrauensarzt überprüft nach allfällig durchgeführtem Therapieversuch, ob ein messbarer Effekt eingetroffen ist. Der Therapieversuch selbst stellt eine Nicht-Pflichtleistung der OKP dar. Ist der Therapieversuch erfolgreich, gilt dies als Hinweis für den zu erwartenden grossen Nutzen im Einzelfall und die Weiterbehandlung kann aus versicherungsmedizinischer Sicht als OKP-Pflichtleistung empfohlen werden. Die Vergütung der Weiterbehandlung ist Sache des Versicherers. 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), ein marginaler klinischer Nutzen gegenüber der Standardtherapie ausgewiesen wird oder Studien mit tiefem Evidenzlevel wie Phase I-Studien mit Studienziel Toxizität oder Pharmakokinetik, sehr kleine Fallzahlen, Case reports oder Single Arm-Studien mit kleiner Studienpopulation vorliegen. Bei Vorliegen einer nur marginalen wissenschaftlichen Datenlage kann die allgemeine Wirksamkeit des Arzneimittels aus vertrauensärztlicher Sicht nicht attestiert werden. Eine Behandlung mit einem Arzneimittel im Entwicklungsstadium (Forschungsphase) entspricht einem «compassionate use» (13). In diesen Situationen bestehen oft durch die Herstellerfirmen geführte «expanded access programs/early access programs» (EAP). Aufgrund qualitativer, wissenschaftlicher und regulatorischer Aspekte ist die Durchführung einer Behandlung mit einem Arzneimittel, welches sich in klinischer Entwicklung befindet, im Rahmen klinischer Studien

vorzuziehen. Die durch den Vertrauensarzt zugeordnete Nutzenkategorie A-D wird dem Versicherer pro Einzelfall weitergeleitet. Die Vergütungshöhe richtet sich nach der Nutzenkategorie.

In neuen «SGV OLUTool Onko» werden allgemeine Regeln (regulatorische Vorgaben, Anforderungen an Ärzte/-innen) sowie Regeln zur Studieninterpretation und -bewertung (Bonus/Malus, Studiendefizite) aufgeführt. Damit wird mehr Transparenz hinsichtlich der OLU-Einzelfallbeurteilung durch die Vertrauensärzte geschaffen. Um die diversen Aspekte im Einzelfall berücksichtigen zu können, ist ein Interpretationsspielraum notwendig. Deshalb werden auch weiterhin Unterschiede in den vertrauensärztlichen Bewertungen auftreten. Jedoch kann mit Anwendung eines einheitlichen Modells eine **methodische Gleichbehandlung** erreicht werden.

Das neue «SGV OLUTool Onko» wurde an der Vertrauensärzte-Tagung der SGV vom 27.9.2018 vorgestellt und wird seither allen Vertrauensärzten und Vertrauensärztinnen zur Anwendung im Rahmen der OLU-Einzelfallbeurteilung empfohlen. Das neue Tool kann über den Link abgerufen werden: http://www.vertrauensaerzte.ch/expertcom/71kvv/upd-may18/olutool_onko_2_0_2018_v_sep_18_deutsch.pdf

Deeskalation von onkologischen Behandlungen

Kostengutsprache gesuche zur Anwendung von Arzneimitteln im Rahmen einer deeskalierten onkologischen Therapie (bspw. Mammakarzinom im adjuvanten Setting, Bisphosphonate im Rahmen der Osteoprotektion) unterliegen denselben versicherungsmedizinischen Prüfkriterien wie im Rahmen von eskalierten, kombinierten oder neuen Therapien. In den beiden alten Bewertungsmodellen der SGV (9-Feldermodell, Mediscore) bestand ein hoher Interpretationsspielraum u. a. hinsichtlich der Bewertung von **single-arm Studien**. Dies führte zu unterschiedlichen Entscheidungen bezüglich Kostenübernahme durch die Versicherer. Im neuen «SGV OLUTool Onko» wurde für diese Studiendesigns explizit eine **eigene Bewertungskategorie** zugeordnet. Somit ist künftig

bei Anwendung des neuen «SGV OLUTool Onko» von einer einheitlicheren Beurteilung auszugehen.

Um mittelfristig bessere Evidenz zur Beantwortung offener klinischer Fragestellungen zu schaffen, ist eine **strukturierte Datenerfassung, -auswertung und -interpretation** der OLU-Einzelfälle notwendig. Dies könnte beispielsweise im Rahmen eines **Registers für OLU-Einzelfälle** erfolgen. Dazu sind aktuell politische Vorstösse im Parlament hängig.

Take home messages

- Die Kostenübernahme durch die Sozialversicherung bei Anwendung eines Arzneimittels 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.
- Die SGV-Bewertungsmodelle zum medizinischen Nutzen einer medikamentösen Therapie dienen als Hilfsmittel zur methodischen Gleichbehandlung im OLU-Einzelfall. Das Modell «SGV OLUTool Onko» löst die beiden anderen Modelle ab.
- Mittels systematischer Datenerfassung (bspw. Register) der OLU-Einzelfälle kann Evidenz zur Beantwortung offener klinischer Fragestellungen wie auch des Nutzens medikamentöser Therapien geschaffen werden.

Rechtsprechung	Kriterien	Alt (bisher)	Neu
Wirksamkeit in allgemeiner Weise (Studienrating)	Endpunkte	OS, PFS, ORR	OS, PFS, ORR, QoL
	Beurteilung der adjuvanten Therapien	nein	Ja
	Messgrößen der Endpunkte	Median OS, PFS, ORR	HR
	Differenzierung natürlicher Krankheitsverlauf (prognostic stratification)	Nein	ja
	Single arm studies	ja	ja
Zweckmässigkeit	Bewertung Einzelfall	implizit	explizit

Abb. 1 zeigt einen Vergleich der bisherigen Modelle (9-FM, Mediscore) versus neuem «SGV OLUTool Onko». Die Messgröße der Endpunkte besteht neu in der Hazard ratio (HR). Erstmals bestehen Vorgaben zur Bewertung von adjuvanten Therapien. Die Frage der Zweckmässigkeit der Anwendung eines Medikamentes im OLU-Einzelfall wird neu explizit bewertet.

Literatur

- 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
- Cherny N. I. et al, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1, Ann Oncol 28: 2340-2366, 2017
- Al-Shahi Salman R. et al, Increasing value and reducing wast in biomedical research regulation and management, Lancet Vol 383, January 11, 2014
- Del Paggio J. C. et al, Do Contemporary Randomized Controlled Trials Meet ESMO Thresholds for Meaningful Clinical Benefit?, Ann Oncol 28: 157-162, 2017
- Wild C. et al, Utilisation of the ESMO-MCBS in practice of HTA, Ann Oncol 27: 2134-2136, 2016
- 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
- Emmerich J. et al, France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use, NEJM 367: 1279-1281, 2012
- Eugster G., SBVR Soziale Sicherheit, Krankenversicherung, 2015
- Hummel Y., Nutzenbewertung von Studien: Nach welchen Vorgaben erfolgt die Rückerstattung? info@onkologie, Vol. 8, 6/2018: 34-36
- Blechta G.-P et al, Basler Kommentar zum Krankenversicherungs- und Krankenversicherungsaufsichtsgesetz (in press)
- 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

12. 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
13. Eidgenössisches Departement des Innern, Bundesamt für Gesundheit BAG, Handbuch betreffend der Spezialitätenliste, 2017

Abkürzungsverzeichnis

9-FM	9-Feldermodell
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BGE	Bundesgerichtsentscheid
DFS	Disease free survival/Krankheitsfreie Überlebenszeit
DoR	Duration of response/Zeitdauer des Therapieansprechens
ESMO-MCBS	European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale
HR	Hazard Ratio
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
KVV	Verordnung über die Krankenversicherung
OKP	Obligatorische Krankenpflegeversicherung
OLU	Off label/off limitation use
ORR	Overall response rate/Gesamtansprechrates
OS	Overall survival/Gesamtüberleben
PFS	Progression free survival/Überlebenszeit bis zur Progression
SGV	Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte/-innen
SL	Spezialitätenliste des Bundesamtes für Gesundheit

Korrespondenzadresse

Dr. med. Yvonne Hummel

Leiterin Vertrauensärztlicher Dienst

Sanitas Krankenversicherung

Jäggasse 3

Postfach 2010

8021 Zürich

Mail: yvonne.hummel@sanitas.com