

Nutzenbewertung für Off-Label-Medikamente

Der vertrauensärztliche Dienst von Helsana hat im Rahmen von Artikel 71 a/b der Krankenleistungs-Verordnung ein Ratingmodell entwickelt, das in Kooperation mit der Pharmaindustrie eine dem Patientennutzen angemessene Vergütung durch den Versicherer ermöglicht. Die Beurteilungskriterien und die Umsetzung werden nachfolgend aufgezeigt.

Beat Seiler^a, Robert Fries^b,
Hanspeter Honegger^c

a Dr. med., M.H.A.
Chefvertrauensarzt Helsana

b Dr. med.,
Vertrauensarzt Helsana

c Prof. Dr., ehemaliger Chefarzt
Onkologie/Hämatologie
Städtspital Triemli Zürich

In der obligatorischen Grundversicherung (OKP) gilt der Grundsatz, dass Medikamente nur dann vergütet werden, wenn sie in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt sind und die registrierte bzw. limitierte Indikation erfüllen. In den letzten Jahren kamen zunehmend mehr Medikamente zum Einsatz, die ausserhalb der SL liegen, lediglich im Ausland zugelassen sind oder in einer anderen als der zugelassenen Limitation/Indikation angewendet werden. Gerade in der Onkologie öffnet sich zunehmend eine Schere zwischen den klinischen Anforderungen des Arztes, den Ansprüchen des Patienten und der Vergütung der Medikamente aufgrund restriktiver oder fehlender Medikamentenzulassungen.

Regelung der Vergütung nach Art. 71 a und 71 b KVV

Mit den beiden Artikeln 71 a und 71 b der Krankenversicherungsverordnung (KVV) hat der Bundesrat auf den 1. März 2011 die vom Regelfall abweichende Vergütungspflicht festgelegt. Wird ein Medikament ausserhalb der SL, der Limitation oder generell ausserhalb der zugelassenen Indikation eingesetzt, so ist eine Vergütung aus der OKP nur dann möglich, wenn gewisse Kriterien erfüllt sind:

- Es besteht eine lebensbedrohliche Situation oder die Gefahr einer schweren, chronischen, gesundheitlichen Beeinträchtigung, oder das Medikament ist Teil eines Behandlungskomplexes.
- Wegen fehlender therapeutischer Alternative ist keine andere wirksame und zugelassene Behandlungsmethode verfügbar.

Zusätzlich wird verlangt, dass ein grosser therapeutischer Nutzen zu erwarten ist. Neu ist, dass die Vergütung nicht mehr aus einem Fixbetrag der SL oder der Pharmaindustrie besteht, sondern die Versicherer setzen die Höhe der Vergütung fest, die in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten Nutzen steht.

Herausforderung des Art. 71 a/b, KVV

Um dem Versicherer eine dem Nutzen angemessene Medikamentenvergütung zu ermöglichen,

muss der Vertrauensarzt primär die Frage nach dem grossen therapeutischen Nutzen beantworten, sekundär die graduelle Abstimmung des grossen Nutzens als Basis für die Vergütungshöhe. Die Herausforderung dabei besteht darin, dass eine Nutzenaussage oft aufgrund weniger Daten innerhalb einer kurzen Frist vorliegen sollte. Zudem sind Entscheidungen für die Versicherungsleistung im Einzelfall und in der Krankheitssituation zu treffen, und last but not least verändert sich die Studienlage oft innerhalb von Monaten. Rasche Anpassungen sind daher gefordert.

Umfassende Beurteilungen mit technologischen Assessments (HTA) [1], die auf umfassendem Datenmaterial beruhen und viele Monate an Zeit benötigen, sind in diesem Bereich nicht adäquat.

Konzept des neuen Nutzenmodells von Helsana

Das vorliegende Modell der Nutzenbewertung basiert aufgrund der Bestimmungen im Art. 71 a/b KVV auf einer Nutzeinschätzung ohne Vergleichsbewertung. Es erfolgt ein Rating von Medikamenten, für die keine wirksamen und zugelassenen Alternativen bestehen. Zudem dient das Ratingmodell für schwere, chronische oder tödlich verlaufende Leiden oder für den Einsatz im Rahmen von Therapiekomplexen.

Für den Aufbau und die Weiterentwicklung wurde der Transparenz Priorität eingeräumt, wie man zu einer wissenschaftlich fundierten Einschätzung

Tabelle 1

Konzept eines Modells des Vertrauensärztlichen Dienstes (VAD-Modell).

- Verfügt über einen Beurteilungsraster, der eine möglichst objektive und nachvollziehbare Beurteilung mit Fokus «therapeutischer Nutzen» von Studien und Patientensituationen erlaubt;
- Verfügt über einen Score, mit dem eine graduelle Abstufung des therapeutischen Nutzens beschrieben werden kann;
- Macht rasch eine aktuelle und klare Aussage zum medizinisch-therapeutischen Nutzen.

Korrespondenz:
Dr. med. Beat Seiler
Postfach
CH-8081 Zürich
Tel. 043 340 62 24
beat.seiler[at]helsana.ch

zung der Nutzen und Kosten eines konkreten Medikamentes kommt. Zur Operationalisierung im Alltag unterliegen dem Rating eindeutig definierte Kriterien, die für jedermann nachvollziehbar sind. Die Beurteilung soll möglichst objektiv und logisch erfolgen und eine klare Aussage zur Grösse sowie Abstufung des therapeutischen Nutzens schnell möglich machen (Tab. 1).

Das Konzept ist nach den Grundsätzen evidenzbasierter Medizin EBM [2] aufgebaut. Die Auswahl der Kriterien und deren Gewichtung sind wissenschaftlich abgestützt. Dabei waren insbesondere die Grundsatzarbeiten von Ocana und Tannock [3], Bhattacharya [4] und Simon [5] wichtig sowie die Beurteilungskriterien der FDA [6]. Einbezogen wurden jedoch auch zahlreiche spezifische Arbeiten zur

riger Chefarzt Onkologie/Hämatologie am Stadtspital Triemli in Zürich, das Modell entwickelt. Dank der Erfahrung von Professor Honegger beinhaltet das Score-System neben der wissenschaftlichen Basis auch ein Praxiselement, das beim Fokus «therapeutischer Nutzen» unabdingbar ist (Tab. 2).

Der Zeitaufwand für eine Nutzenbewertung beträgt bei Vorliegen der wissenschaftlichen Daten und des klinischen Berichtes 30 bis 60 Minuten. Detaillierte Angaben zum Rating, inklusive Score-Tabellen, sind im Buch des Verlages der Schweizerischen Gesellschaft für Gesundheitspolitik SGGP zusammengestellt [10].

Die Arbeitsgruppe war sich bewusst, dass bei seltenen Leiden oder austerapierten Situationen oft Medikamente zum Einsatz kommen, für die es in

Bei der Nutzen-Kosten-Bewertung geht es auch um normative Fragen. Ein gesellschaftlicher Konsens ist unumgänglich.

Frage der Nutzenbewertung wie diejenige von Amir [7], Baker [8] und Fayers [9]. Mit dem Einbezug der Patientensituation wird das Modell zu einem Instrument für die Einzelfallbeurteilung im Alltag.

Eine Stärke des Konzepts liegt darin, dass die Beurteilung kein spezifisches Fachwissen voraussetzt. Die momentan wichtigste und aussagekräftigste (randomisierte) wissenschaftliche Studie soll vom Fachexperten dem Vertrauensarzt vorgelegt werden. Jeder Arzt, der sich mit einer Studie auseinandersetzt, kann auch ein Rating durchführen und zu einer Nutzaussage kommen.

Das Score-System zur Nutzenbestimmung

Der vertrauensärztliche Dienst von Helsana hat zusammen mit Prof. Hanspeter Honegger, langjäh-

diesen Einzelindikationen keine Studiendaten gibt, die den wissenschaftlichen Massstäben genügen, um die Wirksamkeit eines Medikaments nachzuweisen. Die behandelnden Ärzte stützen sich bei deren Indikation auf Abstracts von Kongressberichten, Case Reports oder plausible Analogien von Wirkprinzipien.

Die Auswertung solcher Daten ergibt denn auch meistens nur wenige Score-Punkte (Kategorie C, siehe Abb. 1). Der Nachweis des nach Art. 71 KVV verlangten grossen therapeutischen Nutzens kann zum Zeitpunkt der Beurteilung nicht erbracht werden, und der Vertrauensarzt muss eine ablehnende Empfehlung zur Kostenübernahme abgeben. Um den betroffenen Patienten die Möglichkeit für eine vielleicht innovative und erfolgreiche Therapie dennoch zu ermöglichen, empfehlen wir in diesen Situationen einen Therapieversuch und dem Versicherer eine *Pay-for-Performance*-Vergütung. Dies sind jedoch Einzelfälle – bei der Mehrheit der Nutzenüberprüfung ist ein hoher und nachgewiesener therapeutischer Nutzen vorhanden (Kategorie A und B).

VAD-Modell

Das Modell unterscheidet die Handlungsfelder «Pharma» mit der Studienbewertung, «Vertrauensarzt» mit der Nutzenadaption aus der Einzelfallbewertung und «Versicherer» mit der Vergütungsbestimmung (Abb. 1).

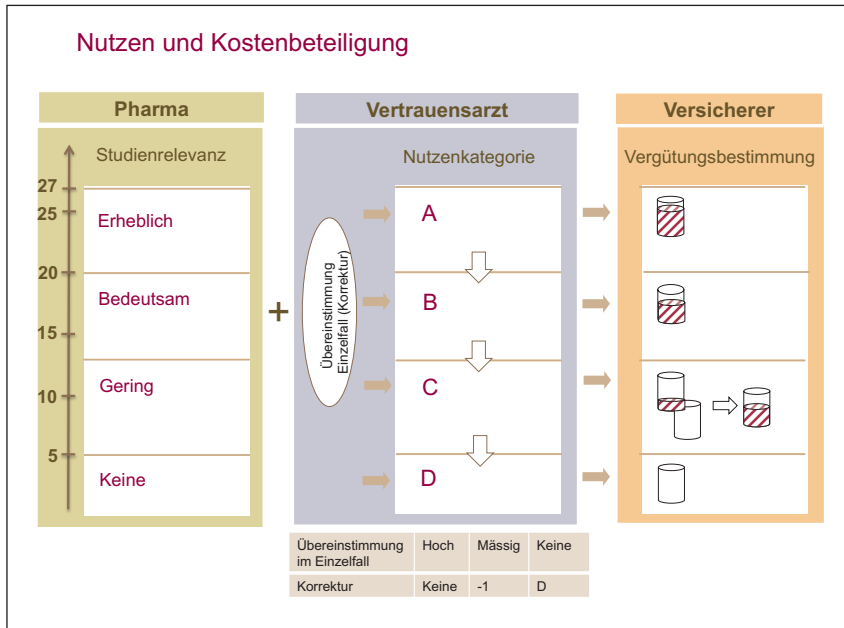
Modelle zur Kosten-Nutzen-Bewertung

Die Kosten-Nutzen-Analyse gilt als ökonomische Standardmethode. Die Bewertung des Nutzens wird erreicht, indem sie die individuelle Zahlungsbereitschaft der Bürger für die Leistung ermittelt. Ein anderer Ansatz ist die Kosten-Nutzwert-Analyse.

Tabelle 2
Beurteilungskriterien:

VAD-Modell	Kriterien für die Beurteilung
Studien-Relevanz	– Wirkungsmechanismus (Target) – Studien-Evidenz für die Wirkung
– Erheblich	– Overall survival (OS) und Hazard Ratio (HR)
– Bedeutsam	– Progression Free Survival (PFS)/Progression Free Rate (PFR) und HR
– Gering	– Response Rate (RR)
– Keine	– p-Wert – Vertrauen in die Studie – Begleitende Aufwendungen, Lebensqualität
Übereinstimmung Patient-Medikamentenstudie	– Übereinstimmung Klinik – Übereinstimmung Medikament – Klinischer Benefit
– Hoch	
– Mittel	
– Keine	

Abbildung 1
Nutzenbewertung und Kostenvergütung.



Der Nutzwert beschränkt sich hier zunächst allein auf die Lebensqualität und -dauer. Das bekannteste Nutzenmass sind die «qualitätsbereinigten Lebensjahre» (QALYs für Quality-Adjusted Life Years). Für die Aufnahme in den Leistungskatalog werden dann Schwellenwerte festgelegt. So empfiehlt das National Institute for Health Service (NICE) in Grossbritannien bei Kosten über 30000 Britischen Pfunden in der Regel keine Aufnahme.

Das kürzlich in der SÄZ publizierte Modell von J. Nadig [11] verknüpft die Nutzenbewertung und die Kassenvergütung in einer pragmatischen Anwendung des Modells der Kosten-Nutzen-Analyse (Zahlungsbereitschaft) sowie Elemente der Kosten-Nutzwert-Analyse (Lebensqualität und -dauer). Als Basis der maximalen Vergütung setzt dieses Modell den Fabrikabgabepreis (FAP) von Glivec und 50H Tryptophanantagonisten und subtrahiert davon die Forschungs-, Entwicklungs- und Marketingkosten. Offen ist, ob sich dieses Modell umsetzen lässt und die notwendige Akzeptanz bei Versicherern, Patienten, Vertrauensärzten und Pharmaindustrie finden wird.

Kooperation pharmazeutische Industrie und Versicherer

Der Patient soll einen schnellen Zugang zu innovativen Medikamenten mit evidenter Wirksamkeit zu angemessenen Kosten erhalten. Mit einer Kooperation zwischen Versicherern und Pharmafirmen kann dieses Ziel erreicht werden.

Vertragsmodelle wie die von Helsana mit Roche und Novartis weisen die Richtung zu einem wettbewerbsgesteuerten Einsatz innovativer Medikamente. Art. 71 a/b KVV ermöglicht dem Versicherer, die Kostenvergütung im Verhältnis zum Nutzen zu bestimm-

men. Diese Modelle ermöglichen einen frühen Markteintritt und belohnen primär Innovationen.

Personalisierte Medizin erfordert neue Ansätze

Die zunehmende Entwicklung im Bereich «personalisierte Medizin» verlangt nach neuen Ansätzen der Nutzenbewertung und der Kostenvergütung. Für die Zukunft braucht es Änderungen bei der existierenden Praxis der Regulationen und Zulassungen für Medikamente sowie neue Ideen für Anreize, um die evidenzbasierte Vergütung zu forcieren. Dringend nötig sind verlässliche, in klinischen Studien erarbeitete Angaben zur Verbesserung der Lebensqualität, die sich aus der Verwendung dieser Medikamente ergeben kann.

Da es bei der Nutzen-Kosten-Bewertung nicht um rein medizinische, sondern immer auch um normative Fragen geht, ist ein gesellschaftlicher Konsens unumgänglich. Ansonsten finden Entscheidungen mit konkreten Nutzen-Kosten-Bewertungen kaum die notwendige Akzeptanz.

Literatur

- 1 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health HTA. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 3rd ed. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ottawa; 2006.
- 2 Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence. Oxford. www.cebm.net/index.aspx?o=1025, 2001.
GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328 (7454):1490-4.
- 3 Ocana A, Tannock IF. When are «positive» clinical trials in Oncology truly positive? IJNO. 103:16-20.
- 4 Bhattacharya S, Fyfe G, Gray R, et al. Role of sensitivity analyses in assessing progression-free survival in late-stage oncology trials. JCO. 2009;27: 5958-64.
- 5 Simon R. Design and analysis of clinical trials. In: De Vita V, Lawrence T, Rosenberg S (ed.). Cancer, principles, and practice of oncology; 2011. S. 720 ff.
- 6 Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims. Draft guidance. 2006.
- 7 Amir E, Seruga B, Martinez-Lopez J, et al. Oncogenic targets, magnitude of benefit, and market pricing of antineoplastic drugs. JCO. 2011;29:2543-9.
- 8 Baker SG. Editorial: Surrogate Endpoints: Wishful Thinking or Reality. Journal of the National Cancer Institute. 2006;98:502-3.
- 9 Fayers P, Hays R. Assessing quality of life in clinical trials. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- 10 Seiler B et al. Therapeutischer Nutzen eines Medikamentes: Bestimmung des therapeutischen Nutzens nach Art. 71 a/b der Verordnung zur Krankenversicherung KVV. SGGP. 2011;112.
- 11 Nadig J. Evidenzbasierte Nutzenbewertung: ein Modell zur Vergütung des Off Label Use in der Onkologie. Schweiz Ärztezeitung. 2012;93(14/15):552-5.