



krebsliga schweiz

KREBSLIGA SCHWEIZ (KLS)

ZUGANGSGERECHTIGKEIT UND -SICHERHEIT BEI KREBSMEDIKAMENTEN IM OFF-LABEL-USE

Schlussbericht

Zürich, 27. Mai 2013

Thomas von Stokar, Anna Vettori, Juliane Fliedner

B2398_KREBS-ZUGANG_SB_130527_FINAL.DOCX

INFRAS

INFRAS

**BINZSTRASSE 23
POSTFACH
CH-8045 ZÜRICH
t +41 44 205 95 95
f +41 44 205 95 99
ZUERICH@INFRAS.CH**

**MÜHLEMATTSTRASSE 45
CH-3007 BERN**

WWW.INFRAS.CH

IMPRESSUM

Auftraggeberin und Herausgeberin:

Krebsliga Schweiz
Wissenschaft & Entwicklung
Effingerstrasse 40, Postfach 8219
CH-3001 Bern
Tel. +41 31 389 91 16
scientific-office@krebsliga.ch
www.krebsliga.ch

Autorinnen und Autoren INFRAS

Thomas von Stokar, dipl. Wirtschaftsgeograph
Anna Vettori, lic. rer. pol. Ökonomin
Juliane Fliedner, dipl. Volkswirtin

Begleitgruppe Krebsliga Schweiz

Prof. Dr. med. Daniel Betticher, Kantonsspital Freiburg
Prof. Dr. med. Thomas Cerny, Kantonsspital St. Gallen
Dr. phil. Kathrin Kramis-Aebischer, Bern (Geschäftsführerin)
Prof. Dr. med. Jakob Passweg, Universitätsspital Basel (Präsident)
PD Dr. med. Gilbert Zulian, Hôpitaux universitaires de Genève

Projektgruppe Krebsliga Schweiz

Dr. rer. nat. Rolf Marti (Projektleiter)
Dr. med. Mark Witschi
Kurt Bodenmüller, lic. phil. nat.
Dr. rer. nat. Stéphanie Buvelot
Dr. med. Karin Huwiler

INHALT

Zusammenfassung	5
A. Ziel und Vorgehen	5
B. OLU in der Schweiz	6
C. Handlungsbedarf und Lösungsansätze	11
D. Beurteilung	13
1. Einleitung	16
1.1. Ausgangslage	16
1.2. Ziel und Fragestellungen	17
1.3. Methodisches Vorgehen	17
1.4. Aufbau des Berichts	20
2. Grundlagen zum Off-Label-Use	21
2.1. Arzneimittelregulierung in der Schweiz	21
2.1.1. Zulassung	21
2.1.2. Aufnahme auf die Spezialitätenliste und Preisfestsetzung	22
2.2. Definition und Abgrenzung von Off-Label-Use	23
2.3. Umgang mit Off-Label-Use	26
2.3.1. Arzthaftung bei Off-Label-Use	26
2.3.2. Vergütung von Off-Label-Use durch die OKP	28
2.3.3. Indikationserweiterungen	30
2.3.4. Aufnahme auf die SL und Preisfestsetzung	30
2.4. Probleme aus Sicht der Akteure	31
2.5. Vergütung von OLU-Medikamenten im Ausland	33
2.6. Fazit	37
3. Off-Label-Use in der Praxis	39
3.1. Ablauf von OLU in der Praxis	39
3.2. Entwicklung und Ausmass von OLU	40
3.2.1. Entwicklung	40
3.2.2. Anzahl Fälle	41
3.2.3. Vergütung und Vergütungshöhe	47
3.3. Probleme aus Sicht der Akteure	52
3.3.1. Probleme bei der Vergütung	53
3.3.2. Probleme bei der Anwendung durch den Arzt	55

3.4.	Fazit	56
4.	Lösungsansätze	59
4.1.	Auslegeordnung	59
4.2.	Ansätze zur Eindämmung von OLU	60
4.3.	Ansätze zur Vereinheitlichung der nutzenbewertung	63
4.4.	Ansätze betr. die Finanzierung der Vergütung	66
5.	Beurteilung und Empfehlungen	69
Annex		72
A.	Ausland	72
A.1	Ausmass	72
A.2	Rechtliche Rahmenbedingungen in ausgewählten Ländern	73
A.2.1	Deutschland	73
A.2.2	Österreich	74
A.2.3	Schweden	75
A.2.4	USA	76
A.2.5	Frankreich	77
B.	Fallsammlung OLU	79
Literatur		81

ZUSAMMENFASSUNG

A. ZIEL UND VORGEHEN

In der Onkologie und in anderen Fachbereichen der Medizin werden immer wieder Medikamente «off label» eingesetzt. «Off-Label-Use» (OLU) heisst, dass ein Medikament anders dosiert, in einer anderen Art verabreicht oder für eine andere Indikation eingesetzt wird, als es zugelassen ist. Die Medikamente werden in solchen Fällen nicht automatisch von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet. Aufgrund von Art. 71a/b der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) entscheiden die Versicherer, ob und in welchem Umfang sie das Medikament vergüten. Ärzte und Patientenorganisationen beklagen, dass die Versicherer auch in vergleichbaren Fällen unterschiedlich entscheiden und Patienten dadurch ungleich behandelt würden. Dies sei willkürlich und ungerecht. Die heutige Situation habe versteckte Rationierung¹ zur Folge und führe letztlich zu einer Zweiklassenmedizin. Bei den Ärzten führe die Situation zu Rechtsunsicherheit und administrativem Mehraufwand. Ausserdem stelle sie für Ärzte und Patienten ein finanzielles Risiko, aber auch eine emotionale Belastung dar. Auf der anderen Seite unternähmen Pharmafirmen und Regulierungsbehörden zu wenig, um die Problematik zu entschärfen.

Angesichts der zunehmenden Diskussion über Off-Label-Use in der Onkologie hat sich die Krebsliga Schweiz (KLS) der Thematik angenommen. Schnell hat sich gezeigt, dass zu wenig systematisches Wissen über OLU in der Schweiz vorhanden ist. Diese Lücke möchte die KLS schliessen. Sie hat deshalb INFRAS beauftragt, Grundlagen zu OLU in der Schweiz zusammenzustellen. Die Ergebnisse sollen dazu dienen, die Öffentlichkeit und die Politik für die Off-Label-Problematik zu sensibilisieren und Lösungen anzustossen.

Ziel und methodisches Vorgehen

Ziel der Studie ist es, den Stand und die Probleme von Off-Label-Use in der Schweiz aufzuzeigen und Lösungsvorschläge zu entwerfen. Im Vordergrund stehen die folgenden Fragen:

- › Wie wird OLU definiert?
- › Wie hat sich OLU entwickelt und wie gross ist das Ausmass von OLU heute?
- › Wie wird OLU von den Versicherern vergütet?

¹ Versteckte Rationierung bezeichnet im Zusammenhang mit off label eingesetzten Medikamenten die Situation, dass ein Medikament in einem Fall vergütet und in einem anderen Fall nicht vergütet wird. Um versteckte Rationierung handelt es sich auch, wenn ein Arzt bereits im Hinblick auf eine wahrscheinliche Ablehnung der Vergütung darauf verzichtet, ein Medikament off label einzusetzen.

- › Welche Probleme ergeben sich mit OLU aufgrund der heutigen Regelung und inwieweit ergibt sich daraus Handlungsbedarf?
- › Mit welchen Lösungsansätzen könnten die Probleme gemindert werden?
- › Wie wird OLU im Ausland gehandhabt und was kann die Schweiz daraus lernen?

Um die Fragestellungen zu bearbeiten, haben wir folgende Methoden eingesetzt:

- › Literatur-/Dokumentenanalyse: Recherche und Auswertung von Studien, Beiträgen in Fachzeitschriften, Präsentationen und weiteren Unterlagen zum Thema OLU aus dem In- und Ausland.
- › Datenanalyse: Zusammenstellung und Auswertung der Angaben zu OLU von mehreren Krankenkassen. Daneben hat die KLS selber 35 Fallbeispiele von drei verschiedenen Onkologen ausgewertet.
- › Qualitative Befragung von Vertretern involvierter Akteurgruppen (Ärztenschaft/Leistungserbringer, Versicherer, Regulierungsbehörden, Pharmafirmen, Patientenorganisationen, Kantons-/Spitalapotheker). Insgesamt wurden 23 Gespräche durchgeführt.

B. OLU IN DER SCHWEIZ

Definition von OLU

Ein Medikament, das von der OKP vergütet wird, ist im Normalfall ein von Swissmedic zugelassenes Präparat, welches vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen wurde und sowohl innerhalb der von Swissmedic zugelassenen Fachinformation, als auch innerhalb der vom BAG genehmigten SL-Limitation eingesetzt wird. OLU lässt sich rechtlich klar davon abgrenzen:

Ein Medikament gilt als OLU im engeren Sinne, wenn es von Swissmedic zugelassen ist und auf der Spezialitätenliste des BAG steht, die Anwendung aber ausserhalb der von Swissmedic zugelassenen Fachinformation (Indikation, Dosierung, Patientengruppe, technisch-pharmazeutische Vorgaben) erfolgt. OLU im weiteren Sinne umfasst neben OLU i.e.S. auch Off-Limitation und Hors-Liste sowie Unlicensed-Use und Compassionate-Use (siehe Figur 1). Off-Limitation unterscheidet sich von OLU i.e.S. dadurch, dass die Anwendung innerhalb der von Swissmedic zugelassenen Fachinformation, aber ausserhalb der vom BAG zugelassenen Limitation erfolgt. Hors-Liste-Medikamente sind im Gegensatz zu OLU i.e.S. und Off-Limitation (noch) nicht auf die SL aufgenommen, Unlicensed-Use- und Compassionate-Use-Medikamente sind auch (noch) nicht von Swissmedic zugelassen.

VERGÜTUNG VON OFF-LABEL-USE I.E.S. UND VERWANDTEN FÄLLEN						
		Off-Label-Use i.w.S.				
SL-Medikament		Off-Limitation-Use	Off-Label-Use i.e.S.	Hors-Liste	Unlicensed-Use	Compassionate-Use
Zulassung	Präparat zugelassen	Präparat zugelassen	Präparat zugelassen	Präparat zugelassen	Präparat (noch) nicht in Schweiz zugelassen	Präparat weder in Schweiz noch im Ausland zugelassen
SL	Präparat auf SL	Präparate auf SL	Präparat auf SL	Präparat (noch) nicht auf SL	Präparat nicht auf SL	Präparat nicht auf SL
Einsatz	innerhalb zugel. Fachinfo., innerhalb SL-Limitation	innerhalb zugel. Fachinfo., ausserhalb SL-Limitation	ausserhalb zugel. Fachinfo.	innerhalb oder ausserhalb zugel. Fachinfo., ausserhalb SL	ausserhalb Zulassung, ausserhalb SL	ausserhalb Zulassung, ausserhalb SL
OKP Vergütung	ja	grundsätzlich nein				nein
Ausnahme		unter den in Art. 71a KVV definierten Voraussetzungen erstattungsfähig		unter den in Art. 71b KVV definierten Voraussetzungen erstattungsfähig		
Höhe der Vergütung		Versicherer bestimmt Höhe der Vergütung SL-Preis ist Höchstpreis		Versicherer bestimmt Höhe der Vergütung		

Figur 1 Eigene Darstellung.

Die Anwendung von Medikamenten im OLU ist grundsätzlich legal. Von der OKP werden sie aber nur übernommen, wenn sie die Voraussetzungen gemäss Art. 71a/b KVV einhalten (siehe Abschnitt Entscheid über die Vergütung). Off-Limitation und OLU i.e.S werden in Art. 71a KVV geregelt. In Art. 71b KVV werden die Voraussetzungen und die Vergütung von Hors-Liste und Unlicensed-Use geregelt. Die Kosten des Arzneimittels werden von der OKP nur auf besondere Gut-sprache und nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes der entsprechenden Krankenkasse übernommen.

Entwicklung von OLU

Die meisten befragten Akteure sind der Meinung, dass OLU-Fälle in den letzten Jahren zugenommen haben. Da OLU bisher nicht systematisch erfasst wurde, liegen praktisch keine Daten vor, welche diese Entwicklung belegen. Fast alle Akteure rechnen damit, dass die Zahl der OLU-Fälle in Zukunft weiter steigen wird. Als Gründe für diese Entwicklung haben die Akteure genannt:

- › **Medizinische Entwicklung und Trend zur personalisierten Medizin:** Die Entdeckung neuer Einsatzgebiete, Substanzen und Subtypen von Erkrankungen führt dazu, dass Patienten immer häufiger individualisiert behandelt werden. Viele Medikamente seien für diese Patientengruppen

pen nicht hinreichend untersucht, weil sich umfangreiche Patientenstudien für die Pharmafirmen aufgrund des geringen Marktpotenzials nicht lohnen. In der Folge mangle es den Pharmafirmen an eindeutigen klinischen Daten für eine breitere Zulassung.

- › **Steigende Ansprüche der Patienten:** Die Anspruchshaltung der Patienten ist in den letzten Jahren gestiegen, so dass insbesondere bei Krebsbehandlungen vermehrt Off-Label-Anwendungen als letzte Hoffnung eingesetzt werden, wenn andere Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind.
- › **Kostendruck bei Versicherern:** Medikamente werden nicht nur häufiger off label eingesetzt, sie werden auch häufiger von den Versicherern erkannt. Wegen der steigenden Gesundheitskosten und der öffentlichen Diskussion seien die Versicherer zunehmend auf die OLU-Thematik sensibilisiert. Vor diesem Hintergrund haben sie ihre Anstrengungen verstärkt, OLU-Fälle zu erfassen, zu überprüfen und gegebenenfalls abzulehnen.
- › **Kostendruck beim BAG:** Um Kostensteigerungen zu dämpfen, bringe das BAG vermehrt Limitationen an, wenn es Medikamente auf die Spezialitätenliste (SL) aufnimmt.
- › **Angst vor Preissenkungen bei den Pharmafirmen:** Pharmafirmen verzichten auf Indikationserweiterungen um zu vermeiden, dass das BAG mit der Aufnahme auf die Spezialitätenliste den Preis senkt.

Ausmass von OLU

Unbestritten ist, dass OLU vor allem bei seltenen Krebserkrankungen und bei an Krebs erkrankten Kindern eingesetzt wird.² Die Anzahl Fälle von OLU und das Volumen zu quantifizieren, ist aber schwierig. Erstens werden nicht alle OLU-Fälle den Versicherern zur Genehmigung vorgelegt. Es kann sein, dass der Arzt auf ein Gesuch verzichtet, sei es aus Unwissen oder um Zeit zu sparen. Auch haben weder die Leistungserbringer noch die meisten Versicherer in der Vergangenheit OLU-Fälle systematisch erfasst. Immerhin haben verschiedene Versicherer in der Zwischenzeit begonnen, OLU-Fälle zu erfassen. Erste Auswertungen dieser Versicherer haben ergeben, dass auf die Schweiz hochgerechnet pro Jahr 3'200 – 6'400 Fälle von OLU i.e.S. anfallen. Über Art. 71 a/b KVV werden hochgerechnet 9'600-14'400 Fälle abgerechnet, wobei diese Zahlen Fälle für alle Krankheiten (nicht nur Krebs) enthalten. Gemäss Angaben von Versicherern stammen ca. 70% der Fälle mit OLU i.e.S. aus dem Krebsbereich. Unter der Annahme, dass dieser

² Von den über 200 verschiedenen Krebsarten gelten rund 90% als selten. Gemäss Definition der European Society for Medical Oncology (ESMO) spricht man von einer seltenen Krebsart, wenn jährlich weniger als sechs pro 100'000 Personen neu erkranken.

Anteil für alle Fälle nach Art. 71a/b KVV gilt, beläuft sich die Zahl der OLU-Fälle im Krebsbereich auf 7'000 – 10'000 Fälle pro Jahr. In der Realität dürften diese Zahlen deutlich höher liegen, weil nach Angaben von Versicherern ca. 50% aller OLU i.e.S.-Fälle nicht erfasst werden.

Weitere Angaben liefert ausserdem eine noch laufende Studie von Dr. Joerger aus der Ostschweiz (Joerger et al.). Die Studie analysiert die Behandlungsberichte von rund 1'000 Patientinnen und Patienten mit Krebs, die zwischen Oktober und Dezember 2012 am Kantonsspital St. Gallen sowie an sechs regionalen Spitälern des Onkologienetzwerks der Ostschweiz ambulant oder stationär behandelt wurden. Gemäss den noch nicht publizierten Resultaten beträgt der Anteil an Patienten, die mindestens einmal mit einem OLU-Medikament behandelt wurden, 34%. Die Studie zeigt weiter, dass der Anteil an OLU-Medikamenten bezogen auf die total verabreichten Onkologika 28% beträgt. Die sehr teuren Onkologika betreffen dabei nur einen kleinen Prozentsatz der Fälle (knapp 10%).

Die Zahlen der Versicherer und der Ostschweizer Studie zeigen, dass das Ausmass von OLU einen beachtlichen Anteil erreicht hat. Unklar ist allerdings, wie hoch der Anteil von OLU an den gesamten Kosten für Krebsmedikamente in der Schweiz in der Höhe von CHF 600 Mio. ist.

Entscheid über die Vergütung

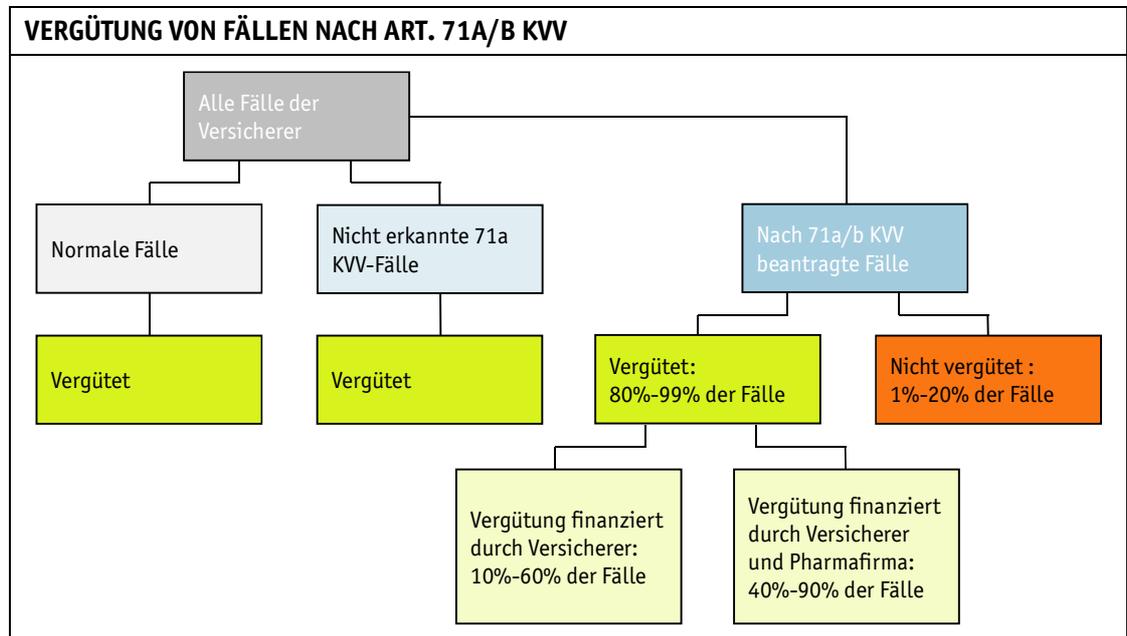
Gemäss Art. 71a/b KVV entscheiden die Versicherer, ob sie das OLU-Medikament vergüten und falls ja, in welchem Umfang. Voraussetzung für die Übernahme ist, dass vom Arzneimittel ein grosser therapeutischer Nutzen erwartet wird und keine therapeutische Alternative verfügbar ist, oder dass das Medikament unerlässlich ist für die Durchführung einer anderen von der OKP übernommenen Behandlung. Weil der therapeutische Nutzen im KVV nicht weiter definiert ist, haben verschiedene Versicherer Modelle entwickelt, mit welchen der Nutzen einheitlich bewertet werden soll:

Das **Helsana-Modell** von Helsana, Roche und Novartis und das von den Vertrauensärzten der Helsana, Sanitas und Visana entwickelte **9-Felder-Modell** stützen sich auf publizierte Studien/Daten, wobei subjektiv die Bedeutung eines Gewinnes betreffend Lebensqualität, Überleben und/oder Ansprechen auf den Tumor gewertet wird. Die Bewertung im Helsana-Modell basiert auf der Relevanz der Studien und der Zweckmässigkeit der Anwendung. Das 9-Felder-Modell beurteilt den Nutzen nach Qualität der Evidenz sowie dem Ausmass des Effekts. Bei einem hohen Nutzen werden die Kosten erstattet, bei einem geringen Nutzen nicht. Nach Einschätzung der Modellentwickler ergeben das 9-Felder-Modell und das Helsana-Modell ähnliche Resultate. Das Helsana-Modell regelt neben der Nutzenbewertung auch noch die Aufteilung der Kosten zwischen Versicherer und Pharmafirma. Ein weiteres Modell ist das von der Schweizeri-

schen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) entwickelte **Modell Evidenzbasierte Nutzenbewertung (EBN)**. Dieses Modell bestimmt den Nutzen quantitativ basierend auf Studiendaten zu Lebensverlängerung und Lebensqualität. Die Vergütung für eine bestimmte Off-Label-Indikation wird sodann anhand einer Basisvergütung und dem für den Nutzen berechneten Faktor festgelegt. Um die Beurteilung von Gesuchen für OLU zu vereinheitlichen, haben ausserdem die SGMO und die Schweizerische Gesellschaft der Vertrauensärzte (SGV) eine Arbeitsgruppe gegründet. Diese erarbeitet Empfehlungen für verschiedene häufige OLU-Indikationen in der Onkologie und macht diese öffentlich zugänglich. Wie viele Versicherer sich insgesamt an diesen Modellen orientieren, ist nicht bekannt.

Vergütung und Finanzierung der Vergütung

Art. 71a/b KVV hält fest, dass die OKP die Kosten eines OLU-Arzneimittels übernimmt, wenn es die Voraussetzungen nach Art. 71 a/b KVV erfüllt. Die Höhe der Vergütung wird durch den Versicherer bestimmt. Eine Vergütung nach Art. 71a/b KVV kann beantragt werden für Off-Limitation, OLU i.e.S., Hors-Liste und Unlicensed-Use. Gemäss den Aussagen der befragten Versicherer werden die Kosten in einem Grossteil der Fälle (80–99%) von den Versicherern vergütet. In 1–20% aller Fälle haben die befragten Versicherer die Kostenübernahme abgelehnt. Werden die Kosten vergütet, werden sie entweder zu 100% von den Versicherern übernommen oder zwischen Krankenkasse und Pharmafirma aufgeteilt. In diesem Fall übernehmen die Pharmafirmen die Restkosten, indem sie auf die Preisdifferenz verzichten (Minderertrag). Für die Leistungserbringer und die Patienten sollten damit gemäss Aussagen der Versicherer keine Restkosten anfallen.



Figur 2 Eigene Darstellung, Anteile basierend auf Angaben von Versicherern.

Wie die obige Figur zeigt, gibt es neben den nach Art. 71a/b KVV beantragten Fällen auch Fälle, die theoretisch unter Art. 71a KVV fallen (OLU i.e.S. und Off-Limitation-Fälle), aber von den Versicherern nicht als solche erkannt werden – sei es, weil sie bewusst oder unbewusst nicht als OLU beantragt wurden oder weil es sich um Bagatellfälle handelt. Diese Fälle werden dennoch vergütet, weil das Medikament auf der SL steht. Der Anteil dieser nicht erkannten Fälle beträgt gemäss einzelnen Hinweisen von Versicherern ca. 50% aller Fälle nach Art. 71a KVV.

C. HANDLUNGSBEDARF UND LÖSUNGSANSÄTZE

Handlungsbedarf

Angesichts der steigenden Zahl von OLU-Fällen wurde in der Vergangenheit immer wieder eine klarere Regelung von OLU gefordert. Das BAG hat darauf reagiert und mit der Einführung von Art. 71a/b KVV per 1.3.2011 die Voraussetzungen für die Vergütung von OLU festgelegt. Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung befragten Akteure sind aber mehrheitlich der Meinung, dass es bei OLU weiterhin Handlungsbedarf gibt: Die aktuelle Vergütungsregelung gemäss Art. 71a/b KVV führt nach Ansicht der Akteure dazu, dass die Versicherer vergleichbare Fälle unterschiedlich vergüten, weil sie unterschiedliche Nutzenbewertungsmodelle einsetzen und die Vertrauensärzte unterschiedliche Empfehlungen abgeben und/oder weil sich die Pharmafirmen zu wenig an der Finanzierung der Kosten beteiligen. Dies komme einer versteckten Rationierung

gleich, weil Behandlungen abgelehnt oder gar nicht erst beantragt würden. Nach Meinung der Akteure tragen auch Pharmafirmen, Swissmedic und das BAG dazu bei, dass es vermehrt zu OLU kommt: Die Pharmafirmen, weil sie im Hinblick auf mögliche Preissenkungen zu wenig Indikationserweiterungen beantragen, Swissmedic und das BAG, weil sie die Zulassung und die Aufnahme in die SL restriktiv handhaben würden.

Vor diesem Hintergrund sehen alle Akteure einen mehr oder weniger grossen Handlungsbedarf, auch wenn sich die Probleme quantitativ nicht genau belegen lassen. Zwar hat die Krebsliga Schweiz im Laufe der Arbeiten 35 Fallbeispiele gesammelt und dabei Hinweise auf die Probleme mit OLU erhalten. Es fehlen aber verlässliche Zahlen sowohl zur Entwicklung von OLU (Anzahl Fälle, Volumen) als auch zu den effektiven Ungleichbehandlungen und zur versteckten Rationierung. Ein Handlungsbedarf ist aus unserer Sicht aber gerechtfertigt, weil OLU mehr als nur Einzelfälle betrifft und weil die heutige Regulierung so angelegt ist, dass vergleichbare Fälle je nach Versicherer und beteiligten Akteuren unterschiedlich entschieden werden können, wenn unter den Akteuren keine einheitlichen Standards bestehen.

Lösungsansätze

Das Grundanliegen der Akteure ist es, vergleichbare Fälle gleich zu behandeln. Um dieses Grundanliegen besser umzusetzen, sehen wir Lösungsansätze mit folgenden Stossrichtungen:

1. **Eindämmung von OLU:** Ziel dieser Massnahmen ist es, die Zulassung und Aufnahme auf die SL so auszugestalten, dass weniger OLU-Medikamente entstehen.
2. **Vereinheitlichung des Nutzenbewertungsverfahrens:** Diese Massnahmen sollen verhindern, dass vergleichbare Fälle unterschiedlich vergütet werden, indem die Versicherer die Nutzenbewertung standardisieren und das Vergütungsverfahren professionalisieren.
3. **Regelung der Finanzierung der Vergütung:** Diese Ansätze zielen ebenfalls darauf ab, Unterschiede bei der Vergütung zu reduzieren, indem die Finanzierung der Vergütung, z.B. zwischen Versicherern und Pharmafirmen, schweizweit einheitlich geregelt wird.

Insgesamt sehen wir rund ein Dutzend Ansätze, um die Probleme mit OLU anzugehen. Ansätze, die aus Sicht der Akteure eher als Ergänzung zu sehen sind, sind unter „Weitere Ansätze“ aufgeführt (siehe folgende Figur):

LÖSUNGSANSÄTZE		
1. Eindämmung von OLU		
Anpassung des Zulassungsverfahrens		
1a) Vereinfachung der Zulassung: <ul style="list-style-type: none"> • Einreichung von klinischen Studien nach der Zulassung • Übernahme von ausländischen Bewilligungen/Ablehnungen (von EMA/FDA) durch Swissmedic 	1b) Anträge durch Dritte (Zweitlabel): <ul style="list-style-type: none"> • Antrag auf Aufnahme von Off-Limitation in SL durch Dritte (z.B. Ärzte) • Systematische und regelmäßige Überprüfung der Fachinformationen durch Swissmedic 	Weitere Ansätze <ul style="list-style-type: none"> • 1c) Anpassung des Preisfestsetzungsverfahrens (Prävalenzmodell)*: Limitierung der Preissenkung bei Indikationserweiterung in SL auf Basis einer prävalenzbasierten Umsatzentwicklung • 1d) Konsequenter Einsatz von Tumorboards
2. Vereinheitlichung der Nutzenbewertung		
2a) Branchenmodell: <ul style="list-style-type: none"> • Einheitliches Modell zur Nutzenbewertung 	2b) Gemeinsames Gremium: <ul style="list-style-type: none"> • Entscheid über OLU-Vergütung durch fachlich kompetentes, unabhängiges Expertengremium 	Weitere Ansätze <ul style="list-style-type: none"> • 2c) BAG-Modell: Nutzenbewertungsmodell durch BAG festgelegt • 2d) Registrierung von OLU-Krebsfällen (Einheitskasse)
3. Regelung der Finanzierung der Vergütung		
Kostenbeteiligung der Pharmafirmen		
3a) Höhere Kostenbeteiligung der Pharmafirmen <ul style="list-style-type: none"> • Vergütung der Pharmafirmen von Wirksamkeit/Nutzen der Anwendung abhängig 	3b) Vergütung des Herstellerpreises: <ul style="list-style-type: none"> • Vergütung des Herstellerpreises • Rückerstattung an Versicherer falls geringer Nutzen • Festlegung Rückerstattung in Rechtsmittelverfahren 	Weitere Ansätze <ul style="list-style-type: none"> • 3c) Risikoausgleich mit Medikamentengruppen • 3d) Härtefonds/Risikofonds

Figur 3 * Prävalenzmodell wird mit Änderung des Zulassungsverfahrens für neue Arzneimittel per 1. Juni 2013 eingeführt.

Für die Umsetzung verantwortlich sind bei der Anpassung des Zulassungsverfahrens Swissmedic und das BAG. Die Vereinheitlichung der Nutzenbewertung ist Aufgabe der Versicherer. Die Finanzierung der Vergütung muss zwischen Versicherern und Pharmafirmen geregelt werden.

D. BEURTEILUNG

Gemessen an den Kriterien Zielerreichung, Umsetzbarkeit/Nebeneffekte, schätzen wir die Hauptansätze *im Sinne einer ersten groben Triage* wie folgt ein:

GROBEINSCHÄTZUNG DER ANSÄTZE			
Ansätze	Einschätzung der Eignung	Zielerreichung	Umsetzbarkeit/Nebeneffekte
1. Ziel: Eindämmung von OLU			
1a. Vereinfachung der Zulassung bei Indikationserweiterungen	●●●	Anreiz für Zulassungserweiterung Weniger OLU-Fälle Nicht anwendbar auf Off-Limitation	Anpassung Rechtsgrundlagen
1b. Möglichkeit für Zulassung durch Dritte (Zweitlabel)	●●	Anreiz für Antrag auf SL-Aufnahme Weniger Fälle Nur für Off-Limitation-Fälle	Aus rechtlicher Sicht problematisch Pharmafirmen ablehnend
2. Ziel: Vereinheitlichung der Nutzenbewertung			
2a. Branchenmodell für Krankenversicherer	●●●	Einheitliche Bewertung vergleichbarer Fälle Nicht für sehr seltene Fälle Finanzierung nicht geregelt	Versicherer mehrheitlich zustimmend BAG eher ablehnend Erleichterung der Kommunikation ggü. Patienten Beurteilung für Ärzte abschätzbar
2b. Gemeinsames Expertengremium	●●	Für sehr seltene Fälle Einheitliche Bewertung	Lange Entscheidungsdauer „Schattenliste“, BAG eher ablehnend
3. Ziel: Regelung der Finanzierung der Vergütung			
3a. Höhere Kostenbeteiligung der Pharmafirmen	●●	Anreiz für Indikationserweiterungen Ungleiche Nutzenbewertungen nicht gelöst	Anpassung Rechtsgrundlagen Pharmafirmen teils ablehnend/teils zustimmend
3b. Vergütung des Herstellerpreises	●	Begünstigt versteckte Rationierung Ungleiche Nutzenbewertungen nicht gelöst	Langwierige Verfahren Mehraufwand für Versicherer Anpassung Rechtsgrundlagen

Tabelle 1 ●●●: Eher geeignet. ●●: Teilweise geeignet. ●: Eher weniger geeignet.

Erfahrungen aus dem Ausland

Zwei der Ansätze – die Vereinfachung der Zulassung bei Indikationserweiterungen und das gemeinsame Gremium – werden bereits im Ausland umgesetzt. So gibt es in verschiedenen Ländern Gremien, die Arzneimittel und deren anerkannte Anwendungsmöglichkeiten im Off-Label-Use auflisten und sie damit erstattungsfähig machen. Die Listen reduzieren zwar Ungleichbehandlungen, sie sind aber insofern kritisch zu beurteilen, als sie Schattenlisten darstellen, die das normale Zulassungsverfahren unterlaufen. Daneben bietet die europäische Arzneimittelbehörde EMA ein bedingtes Zulassungsverfahren an. Dieses erlaubt eine Zulassung, auch wenn die klinische Evidenz noch gering ist, und führt dazu, dass es weniger OLU gibt. Das Verfahren scheint sich insofern zu bewähren, als einzelne Medikamente nach einer bedingten Zulassung die normale Zulassung erreicht haben.

Empfehlungen

Ausgehend von der Beurteilung empfehlen wir der KLS schwergewichtig folgende Ansätze zur Diskussion zu stellen:

- › Vereinfachte Zulassung (Ansatz 1a) und Zulassung durch Dritte (Ansatz 1b), um OLU-Fälle zu reduzieren.
- › Branchenmodell zur einheitlichen Nutzenbewertung für Versicherer (Ansatz 2a), um die Gleichbehandlung in vergleichbaren Fällen zu gewährleisten. Zusätzlich unabhängiges Expertengremium (Ansatz 2b) für verbindliche Entscheide zu (sehr) seltenen Fällen, die mit dem Nutzenbewertungsmodell nicht bestimmt werden können.
- › Regelung der Beteiligung der Pharmafirmen an der Vergütung (Ansatz 3a), um eine nutzenorientierte Vergütung sicherzustellen.
- › Ergänzend Tumorboards (Ansatz 1d) und systematische Registrierung von OLU-Krebsfällen (Ansatz 2d).

Aus unserer Sicht sind die Ansätze zur Eindämmung von OLU und die Ansätze zur Vereinheitlichung der Nutzenbewertung komplementär und gemeinsam in die Diskussion einzubringen. Die Regelung der Finanzierung sollte ausserdem vorzugsweise mit einem Branchenmodell verknüpft werden.

Wie die vorliegende Studie zeigt, liegen zum Einsatz und Ausmass von OLU nur wenige Daten vor. Neben den erwähnten Stossrichtungen sollten deshalb die Anwendung und Entwicklung von OLU in Zukunft besser erfasst und dokumentiert werden.

1. EINLEITUNG

1.1. AUSGANGSLAGE

Jedes Jahr erkranken 37'000 Männer und Frauen in der Schweiz an Krebs. Bei den über 45-jährigen ist Krebs unterdessen die häufigste Todesursache.³ Für die 300 verschiedenen Krebserkrankungen kommen zahlreiche Medikamente zur Anwendung. Viele dieser Medikamente erweisen sich mit der Zeit auch für weitere Indikationen als tauglich, auch für solche die bei der Entwicklung nicht im Vordergrund gestanden haben. Dies hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass in der Onkologie immer mehr Medikamente «off label» angewendet werden. «Off-Label-Use» (OLU) heisst, dass ein Medikament anders dosiert, in einer anderen Art verabreicht oder für eine andere Indikation eingesetzt wird, als es zugelassen ist. Die Medikamente werden in solchen Fällen nicht automatisch von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet. Aufgrund von Art. 71a/b der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) entscheiden die Versicherer, ob und in welchem Umfang sie das Medikament vergüten. Ärzte und Patientenorganisationen beklagen, dass die Versicherer auch in vergleichbaren Fällen unterschiedlich entscheiden und Patienten dadurch ungleich behandelt würden. Dies sei willkürlich und ungerecht. Die heutige Situation habe versteckte Rationierung⁴ zur Folge und führe letztlich zu einer Zweiklassenmedizin. Bei den Ärzten führe die Situation zu Rechtsunsicherheit und administrativem Mehraufwand. Ausserdem stelle sie für Ärzte und Patienten ein finanzielles Risiko, aber auch eine emotionale Belastung dar. Auf der anderen Seite unternähmen Pharmafirmen und Regulierungsbehörden zu wenig, um die Problematik zu entschärfen.

Angesichts der zunehmenden Diskussion über Off-Label-Use (OLU) hat sich die Krebsliga Schweiz (KLS) der Thematik angenommen. Schnell hat sich gezeigt, dass zu wenig Wissen über OLU in der Schweiz vorhanden ist. Diese Lücke möchte die KLS schliessen. Sie hat deshalb INFRAS beauftragt, Grundlagen zu OLU in der Schweiz zusammenzustellen. Die KLS hat ausserdem entschieden, eine Sammlung von Fallbeispielen aufzubauen, bei denen Medikamente bei Krebserkrankungen off label eingesetzt werden. Die Ergebnisse sollen dazu dienen, die Öffent-

³ BFS 2011: Jedes Jahr sterben in der Schweiz 8600 Männer und 6900 Frauen an Krebs, das entspricht 30% aller Todesfälle bei den Männern und 23% bei den Frauen. Bei Männern von 45 bis 84 Jahren und bei Frauen zwischen 45 und 64 ist Krebs die häufigste Todesursache.

⁴ Versteckte Rationierung bezeichnet im Zusammenhang mit off label eingesetzten Medikamenten die Situation, dass ein Medikament in einem Fall vergütet und in einem anderen Fall nicht vergütet wird. Um versteckte Rationierung handelt es sich auch, wenn ein Arzt bereits im Hinblick auf eine wahrscheinliche Ablehnung der Vergütung darauf verzichtet, ein Medikament off label einzusetzen.

lichkeit und die Politik für die Off-Label-Problematik zu sensibilisieren und Lösungen anzustossen.

1.2. ZIEL UND FRAGESTELLUNGEN

Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Stand und die Probleme von Off-Label-Use in der Schweiz aufzuzeigen und Lösungsvorschläge zu entwerfen. Die bearbeiteten Fragen können in folgende Blöcke unterteilt werden:

FRAGESTELLUNGEN	
Block	Fragestellung
Definition von OLU	› Wie kann Off-Label-Use definiert werden?
Zulassungsverfahren	› Wie sieht das Zulassungsverfahren durch Swissmedic aus? › Welche Strategien verfolgen Pharmaunternehmen und BAG bezüglich Off-Label-Use? › Welches ist die rechtlich-politische und medizinische Situation im Ausland? › Wie wird mit neuen Fällen von Off-Label-Use heute verfahren? › Welche rechtlichen Aspekte sind zu beachten?
Stand und Entwicklung von OLU	› Wie hat sich der Off-Label-Use entwickelt und welches ist der Stand heute (rechtlich/politisch, medizinisch)? › Welches sind die Auswirkungen der vermehrten Off-Label-Anwendung? › Wie relevant ist das Problem der versteckten Rationierung durch den behandelnden Arzt? In welchen Bereichen ist es besonders relevant? › Welche weiteren Aspekte politischer, gesundheitsökonomischer, versicherungstechnischer, juristischer und ethischer Natur sind zu berücksichtigen?
Ausmass von OLU	› Welchen Anteil machen Off-Label-Anwendungen bei einzelnen Krankheiten bzw. bei ausgewählten Krankheitsbildern aus? › Inwieweit gibt es beim Off-Label-Use regionale Unterschiede? › Welches ist die medizinische Situation im Ausland?
Vergütung	› Welcher Anteil der Kosten von Off-Label-Anwendungen wird von den Krankenversicherern übernommen bzw. privat finanziert?

Tabelle 2

Parallel zur vorliegenden Studie hat die KLS eine Sammlung von OLU-Fällen bei Krebserkrankungen erstellt. Zu diesem Zweck haben wir datenschutzrechtliche Aspekte abgeklärt und einen Vorschlag zur Ausgestaltung der Fallbeispiele erarbeitet.

1.3. METHODISCHES VORGEHEN

Um die Fragestellungen zu bearbeiten, haben wir eine Literatur-/Dokumentenanalyse und Datenanalysen sowie eine qualitative Befragung durchgeführt.⁵

⁵ Ursprünglich war auch noch eine quantitative Analyse von Daten zur Krebsbehandlung in der Schweiz vorgesehen. Mangels verfügbarer Daten konnte diese jedoch nicht durchgeführt werden.

Literatur-/Dokumentenanalyse

Die Literatur-/Dokumentenanalyse diente dazu, Grundlagen zur OLU-Thematik zusammenzustellen, insbesondere zur Definition von OLU, zum Zulassungsverfahren sowie zu möglichen Lösungsansätzen. Ausgewertet haben wir Studien und Dokumente aus dem In- und Ausland, die wir im Internet und in Datenbanken recherchiert haben. Aus dem Ausland haben wir Literatur zu Deutschland, Österreich, Schweden und USA ausgewertet. Ausgewählt wurden die Länder aufgrund von Hinweisen auf mögliche interessante Lösungsansätze.

Datenanalysen

Um das Ausmass von OLU abschätzen zu können, haben wir 11 der grössten Krankenversicherer für Daten angefragt zu OLU-Fällen sowie generell zu Fällen, die unter Art. 71a/b KVV fallen.⁶ Vier Krankenkassen haben Daten – ausschliesslich in aggregierter Form – zur Verfügung gestellt. Die anderen Versicherer haben entweder keine Daten liefern können oder wollen. Daneben hat die KLS selber 35 Fallbeispiele von drei verschiedenen Onkologen ausgewertet.

Qualitative Befragung

Die qualitative Befragung umfasste Gespräche mit involvierten Akteurgruppen. Insgesamt wurden 23 Interviews mit Ärzten/Leistungserbringern, Versicherern, Regulierungsbehörden, Apotheken sowie Vertretern von Pharmafirmen, Patientenorganisationen und Kantonen geführt (teils telefonisch, teils persönlich). Interviews mit den Onkologen aus der Begleitgruppe erfolgten zu einem frühen Zeitpunkt und hatten explorativen Charakter. Zur Diskussion standen jeweils alle in **Tabelle 2** aufgeführten Fragestellungen, wobei der Fokus der Gespräche dem Akteur angepasst wurde.⁷ Die Ergebnisse der Interviews wurden protokolliert und mittels qualitativer Inhaltsanalyse entlang der Fragestellungen ausgewertet. Sie dienten zudem als Basis für die Formulierung von Lösungsansätzen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die befragten Personen:

⁶ Zu Art. 71a/b KVV siehe Abschnitt 2.3.2.

⁷ Ausnahme: Die Fragen zum Datenschutz wurden nur mit dem Datenschutzbeauftragten diskutiert.

BEFRAGTE PERSONEN			
Name	Funktion	Organisation/Institution	Interview
Prof. Dr. Daniel Betticher*	Chefarzt Onkologie	Kantonsspital Freiburg	persönlich
Prof. Dr. Thomas Cerny*	Chefarzt Onkologie/Hämatologie Präsident Krebsforschung Schweiz KFS	Kantonsspital St. Gallen	persönlich
Prof. Dr. Jakob Passweg*	Chefarzt Klinik Hämatologie Präsident KLS	Universitätsspital Basel	telefonisch
Prof. Dr. Miklos Pless	Chefarzt Medizinische Onkologie/Dept. Medizin	Kantonsspital Winterthur	telefonisch
Prof. Nicolas von der Weid	Leitender Arzt, stv. Chefarzt Pädiatrie	Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)	telefonisch
Dr. Gilbert Zulian*	Médecin chef	Hôpital de Bellerive Hôpitaux Universitaires de Genève	schriftlich
Prof. Dr. Jürg Nadig	Facharzt medizinische Onkologie/ Innere Medizin FMH, Präsident SGMO	Schweizerische Gesellschaft für medizinische Onkologie (SGMO)	telefonisch
Prof. Dr. Christian de Pree	spéc. FMH oncologie, hématologie		telefonisch
Dr. Jürg Zollikofer	Präsident SGV	Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte (SGV)	telefonisch
Dr. Reto Guetg	Vertrauensarzt	Santésuisse	telefonisch
Dr. Rudolf Häuptle,	Vertrauensarzt	RVK	schriftlich
Dr. Jürg Schnetzer Dr. Hans-Beat Jenny	Direktor Stv. Direktor/Leiter Bereich Bewilligungen	Swissmedic	telefonisch
Frau Sandra Schneider	Leiterin Abteilung Leistungen	Bundesamt für Gesundheit (BAG)	persönlich
Michael Jordi	Zentralsekretär	Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren GDK	telefonisch
Dr. Jean-Blaise Montandon	Kantonsapotheker, Präsident Schweizerische Kantonsapothekervereinigung	Kanton Neuenburg	telefonisch
Dr. Enea Martinelli	Chefapotheker	Spital Interlaken	telefonisch
Margit Kessler	Präsidentin	Stiftung SPO/Patientenschutz	telefonisch
Walter P. Hölzle Martin Rubeli	Präsident	vips	persönlich
Remo Christen	Director Market Access & Public Affairs	Roche Pharma Schweiz	telefonisch
Dr. Fredi Bacchetto	Vizedirektor	Assura	persönlich

BEFRAGTE PERSONEN			
Name	Funktion	Organisation/Institution	Interview
Pius Gyger Dr. Beat Seiter Martina Weiss Oliver Reich	Leiter Gesundheitspolitik Vertrauensarzt Helsana Leistungseinkauf Gesundheitswissenschaften	Helsana	persönlich
Dr. Andreas Roos Sanjay Singh	Leiter Produktmanagement Leiter Leistungen	Sanitas	persönlich
Pascale Hoffmann Christian Frei	Leiterin Fachbereich Medikamente Leiter Managed Care	Swica	persönlich
Total 23 Interviews			9 persönlich 12 telefonisch 2 schriftlich

Tabelle 3 *Mitglied der Begleitgruppe.

Fallbeispiele

Ergänzend zur vorliegenden Studie hat die KLS ab Sommer 2012 OLU-Fälle gesammelt, um die Problematik an konkreten Beispielen illustrieren zu können.⁸ Eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse der Fallbeispiele findet sich im Anhang.

1.4. AUFBAU DES BERICHTS

Kapitel 2 definiert den Begriff OLU basierend auf den rechtlichen Grundlagen und grenzt ihn von ähnlichen Anwendungen ab. Im Kapitel 3 analysieren wir den Stand von OLU in der Schweiz und zeigen die Auswirkungen und Probleme, die sich im Umgang mit OLU in der Praxis ergeben. Kapitel 4 beschäftigt sich mit möglichen Ansätzen, um die in der Praxis festgestellten Probleme zu mindern. Der Bericht schliesst in Kapitel 5 mit einer Beurteilung der Lösungsansätze aus Sicht der AutorInnen sowie Folgerungen und Empfehlungen zuhanden der KLS.

⁸ Zurzeit läuft am Kantonsspital St. Gallen eine Studie, welche systematisch OLU-Krebsfälle registriert und auswertet. Die Studie wird voraussichtlich im Frühling 2013 abgeschlossen.

2. GRUNDLAGEN ZUM OFF-LABEL-USE

Auswirkungen und Probleme von OLU in der Praxis sind eng verbunden mit den regulatorischen Rahmenbedingungen für Arzneimittel. Wir geben in diesem Kapitel deshalb zuerst einen Überblick über die rechtlichen Grundlagen der Arzneimittelregulierung in der Schweiz. Daraus leiten sich die Definition und die Abgrenzungen von OLU ab. Anschliessend werden die haftungsrechtlichen Implikationen von OLU beschrieben und die regulatorischen Grundlagen dargestellt, die im Umgang mit OLU zur Anwendung kommen. Das Kapitel schliesst mit einem Überblick über die rechtlichen Grundlagen zu OLU im Ausland und einem Fazit.

2.1. ARZNEIMITTELREGULIERUNG IN DER SCHWEIZ

2.1.1. ZULASSUNG

Damit ein Arzneimittel in der Schweiz angewendet werden darf, muss es eine gültige Zulassung des Schweizer Heilmittelinstituts Swissmedic haben. Der Hersteller muss die Zulassung des Arzneimittels bei Swissmedic beantragen. Dazu muss er Nachweise über die Qualität, die Wirksamkeit und die Sicherheit des Arzneimittels erbringen. Je mehr Indikationen eine Herstellerfirma zulassen möchte, umso mehr Studien muss sie vorlegen, da die Wirksamkeit und Sicherheit für jede einzelne Indikation nachgewiesen werden muss. Swissmedic überprüft diese Nachweise und erteilt die Zulassung, falls die Prüfung positiv ausfällt. Mit der Zulassung werden auch die Fachinformationen genehmigt bzw. „gelabelt“. Die Fachinformationen halten fest, für welche

- › **Indikationen** (d.h. für welche Krankheitsbilder)⁹,
- › **Dosierungen** (z.B. Dosis, Zeitintervall, Infusionsgeschwindigkeit),
- › **Patientenpopulationen** (z.B. Alter, Geschlecht) das Arzneimittel zugelassen ist
- › und welche weiteren **technisch-pharmazeutischen Vorgaben** (z.B. Haltbarkeitsfrist, Verwendung von Lösungsmitteln) einzuhalten sind.

Das reguläre Zulassungsverfahren vom Gesuchseingang bis zur Verfügung dauert 330 Tage (inkl. max. 110 Tage für Nachbesserung, Bearbeitung von Fragen und Vorbescheid durch Pharmafirma).

⁹ Der medizinische Begriff Indikation (Synonym Heilanzeigen) leitet sich von lateinisch *indicare* (= ‚anzeigen‘) ab. Er steht grundsätzlich dafür, welche medizinische Massnahme bei einem bestimmten Krankheitsbild angebracht ist und zum Einsatz kommen soll: Bei Krankheitsbild ‚X‘ ist das Heilverfahren ‚Y‘ indiziert, also angebracht.

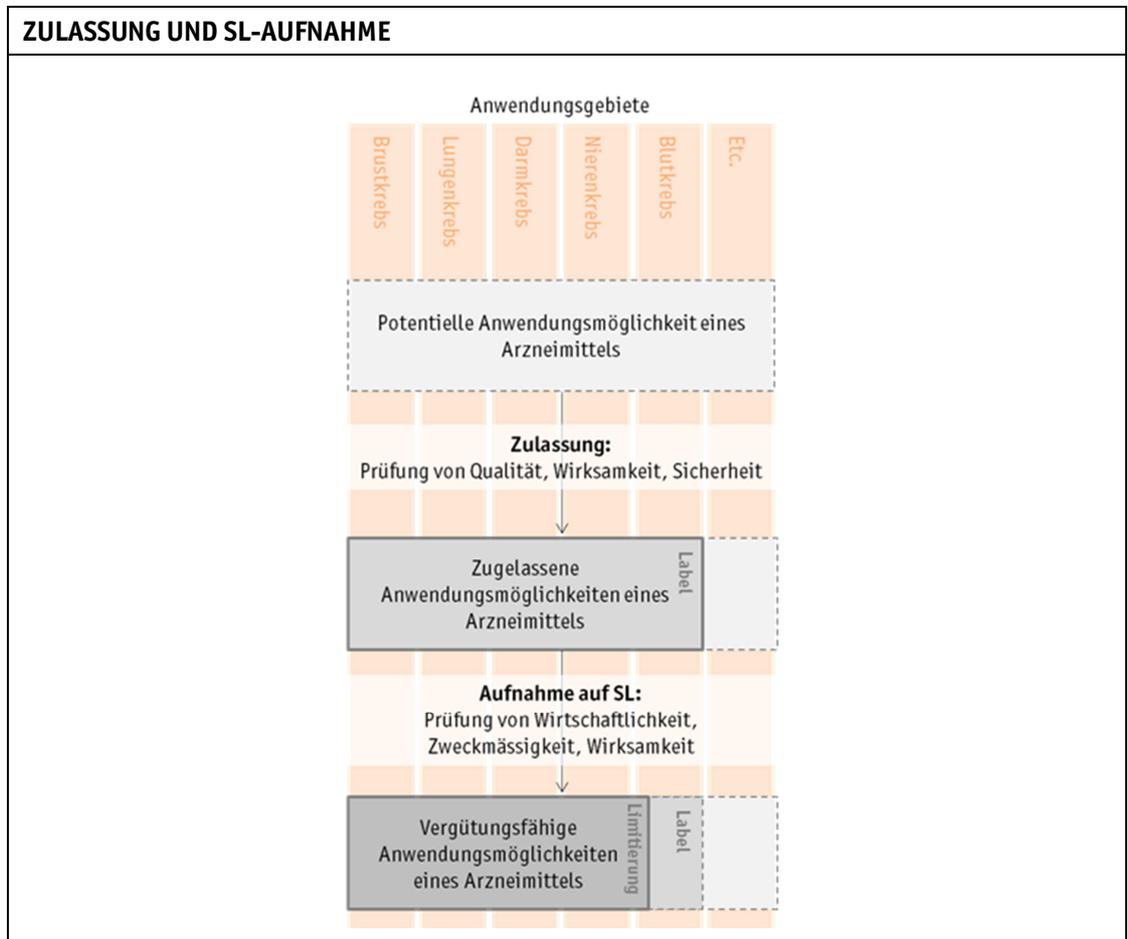
2.1.2. AUFNAHME AUF DIE SPEZIALITÄTENLISTE UND PREISFESTSETZUNG

Damit ein Medikament von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet wird, muss es nicht nur zugelassen, sondern auch auf der Positivliste, der sogenannten Spezialitätenliste (SL), aufgenommen sein. Über die Aufnahme entscheidet das Bundesamt für Gesundheit (BAG). Damit das BAG ein Arzneimittel auf die SL aufnimmt, muss das Medikament die WZW-Kriterien erfüllen, d.h. es muss wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein. In der Regel beantragen der Hersteller oder der Importeur die Aufnahme eines Heilmittels in die SL. Das BAG kann aber auch ohne Antrag handeln, wenn das Arzneimittel für die medizinische Behandlung von grosser Bedeutung ist. Voraussetzung für die Aufnahme eines Arzneimittels auf die SL ist, dass es von Swissmedic zugelassen ist. Das BAG darf die Zulassung gemäss Swissmedic nicht erweitern. Es kann aber strengere Massstäbe setzen und von Swissmedic genehmigte Fachinformationen durch sogenannte Limitationen einschränken. Beispielsweise kann das BAG eine zugelassene Indikation nicht auf die SL aufnehmen, es **limitiert** damit die zugelassene Indikation. Alles was innerhalb der Limitation liegt wird durch die OKP vergütet, Anwendungen ausserhalb der Limitation werden nicht vergütet. Grund für eine Limitation kann sein, dass das Arzneimittel für eine bestimmte Indikation nicht wirtschaftlich ist.

Gleichzeitig mit der Aufnahme auf die SL legt das BAG auch den Preis des Medikaments fest. Als Basis dienen der Vergleich mit vergleichbaren Arzneimitteln, die schon auf der SL sind (therapeutischer Quervergleich TQV) und der Vergleich mit den Preisen im Ausland¹⁰ (Auslandspreisvergleich APV).

¹⁰ Preisvergleiche erfolgen (2009) mit Deutschland, Dänemark, Grossbritannien, den Niederlanden, Frankreich und Österreich.

Die folgende Figur veranschaulicht den Ablauf bei der Einführung eines Arzneimittels:



Figur 4 Eigene Darstellung.

2.2. DEFINITION UND ABGRENZUNG VON OFF-LABEL-USE

Ein Medikament, das von der OKP vergütet wird, ist im Normalfall ein von Swissmedic zugelassenes Präparat, welches vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen wurde und sowohl innerhalb der von Swissmedic zugelassenen Fachinformation, als auch innerhalb der vom BAG genehmigten SL-Limitation eingesetzt wird. OLU lässt sich rechtlich klar davon abgrenzen:

Off-Label-Use liegt vor, wenn ein von Swissmedic zugelassenes und vom BAG auf die SL gesetztes Arzneimittel nicht entsprechend der von Swissmedic genehmigten Fachinformation eingesetzt wird.¹¹

Off-Label-Use in diesem Sinne ist in der Folge als OLU im engeren Sinne (OLU i.e.S.) zu verstehen.

Beim OLU wird das Arzneimittel also ausserhalb des von Swissmedic genehmigten „Labels“ eingesetzt, eben „off label“. Von Off-Label-Use abzugrenzen sind verwandte Fälle wie **Off-Limitation-Use**, **Hors-Liste-Arzneimittel**, **Unlicensed-Use** und **Compassionate-Use**. Diese Fälle sind in der Folge als OLU im weiteren Sinne (OLU i.w.S.) zu verstehen (in der folgenden Figur rot umrandet). Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Fällen lassen sich am besten anhand der folgenden Merkmale aufzeigen:

- › Zulassung durch Swissmedic,
- › Aufnahme auf Spezialitäten-Liste (SL),
- › Anwendung innerhalb der von Swissmedic genehmigten Fachinformationen und/oder innerhalb der vom BAG genehmigten SL-Limitation.

Die untenstehende Abbildung stellt die verschiedenen Fälle dem „Normalfall“ eines **SL Medikaments** gegenüber.

ABGRENZUNG VON OFF-LABEL-USE ZU VERWANDTEN FÄLLEN						
		Off-Label-Use i.w.S.				
	SL-Medikament	Off-Limitation-Use	Off-Label-Use i.e.S.	Hors-Liste	Unlicensed-Use	Compassionate-Use
Zulassung	Präparat zugelassen	Präparat zugelassen	Präparat zugelassen	Präparat zugelassen	Präparat in Schweiz (noch) nicht zugelassen	Präparat weder in Schweiz noch im Ausland zugelassen
SL	Präparat auf SL	Präparat auf SL	Präparat auf SL	Präparat (noch) nicht auf SL	Präparat nicht auf SL	Präparat nicht auf SL
Einsatz	innerhalb zugl. Fachinfo, innerhalb SL-Limitation	innerhalb zugl. Fachinfo, ausserhalb SL-Limitation	ausserhalb zugl. Fachinfo.	inner- oder ausserhalb zugl. Fachinfo, ausserhalb SL	ausserhalb Zulassung, ausserhalb SL	ausserhalb Zulassung, ausserhalb SL
			Fokus auf Anwendung		Fokus auf Arzneimittel	

Figur 5 Eigene Darstellung, basierend auf von Interviewpartnern zur Verfügung gestellten Unterlagen sowie BAG 2011.

¹¹ Schweizer Kantonsapothekervereinigung 2006, Baumann und Viorel 2009.

OLU im weiteren Sinn umfasst damit neben OLU (i.e.S.) folgende Fälle:

- › **Off-Limitation-Use** bezeichnet zugelassene SL-Arzneimittel, die zwar innerhalb der zugelassenen Fachinformation eingesetzt werden, aber mit einer SL-Limitation versehen sind und ausserhalb dieser Limitation eingesetzt werden.
- › Von **Hors-Liste-Arzneimitteln** ist die Rede, wenn das Arzneimittel in der Schweiz zugelassen ist, aber nicht oder noch nicht in der SL gelistet ist. Dabei spielt es keine Rolle, ob das Medikament innerhalb oder ausserhalb der zugelassenen Fachinformationen angewandt wird.
- › Um **Unlicensed-Use** handelt es sich, wenn das eingesetzte Arzneimittel in der Schweiz noch nicht oder nicht mehr zugelassen ist, aber aus dem Ausland importiert werden kann, wo es für die entsprechende Indikation zugelassen ist.
- › Schliesslich gibt es noch den **Compassionate-Use**; hier befindet sich das Arzneimittel noch in der Entwicklungsphase und es ist weder in der Schweiz noch im Ausland zugelassen.

Die Abgrenzung lässt sich durch die Unterscheidung von **Anwendung** und **Arzneimittel** noch verdeutlichen. Bei Off-Limitation- und Off-Label-Use geht es um die **Anwendung**; bei Hors-Liste, Unlicensed-Use und Compassionate-Use um das **Arzneimittel**. Bei Off-Limitation und Off-Label-Use ist das Arzneimittel an sich zugelassen, aber die Anwendung ist entweder nicht auf der SL (Off-Limitation) oder nicht zugelassen (Off Label). Bei Hors-Liste, Unlicensed-Use und Compassionate-Use ist das Arzneimittel entweder nicht auf der SL (Hors-Liste) oder nicht zugelassen (Unlicensed-Use und Compassionate-Use).

Neben den beschriebenen Begrifflichkeiten finden sich in der Literatur ausserdem die Begriffe **Orphan Indication** und **Orphan Drug**. Bei Orphan Indication handelt es sich um Anwendungen, bei Orphan Drug um Arzneimittel, die gegen seltene Krankheiten eingesetzt werden.¹² Im Gegensatz zu den Begriffen Off-Limitation, Off-Label, Hors-Liste, Unlicensed-Use und Compassionate-Use, definieren sich diese Begrifflichkeiten nicht über die Zulassung oder die SL-Listung. Das heisst, sowohl Off-Limitation- als auch Off-Label-Anwendungen können als Orphan-Indication-Anwendungen auftreten, wenn es sich um die Behandlung seltener Krankheiten handelt. Genauso können Hors-Liste- und Unlicensed-Use-Arzneimittel als Orphan Drugs auftreten, sobald es dabei um die Behandlung seltener Krankheiten geht.

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf OLU im engeren Sinne (OLU i.e.S.). Sie gelten grundsätzlich aber auch für OLU im weiteren Sinne (OLU i.w.S.), d.h. für

¹² Seltene Krankheiten bezeichnen Krankheiten, die weniger als 5 pro 10'000 Einwohner betreffen.

Off-Limitation-Use, Hors-Liste, Unlicensed-Use und Compassionate-Use. Ausnahmen werden explizit erwähnt.

2.3. UMGANG MIT OFF-LABEL-USE¹³

In diesem Abschnitt zeigen wir die wichtigsten rechtlichen Rahmenbedingungen auf, die im Zusammenhang mit Off-Label-Use relevant sind. Fragen, die dabei beantwortet werden sollen, sind:

- › Ist Off-Label-Use legal und inwiefern haftet der Arzt? Welche Ansprüche hat der Patient?
- › Unter welchen Bedingungen wird Off-Label-Use von der OKP vergütet?
- › Wie wird aus einem Off-Label-Medikament ein On-Label-Medikament, d.h. welche Regelungen gelten bei der Zulassung von Indikationserweiterungen?
- › Wie wird aus einer neu zugelassenen Indikation auch eine vergütungsfähige Indikation, d.h. wie funktioniert die Aufnahme in die SL?

2.3.1. ARZTHAFTUNG BEI OFF-LABEL-USE

Als erstes stellt sich die Frage, welche rechtlichen Bedingungen für den Arzt gelten, wenn er Arzneimittel off label einsetzt.

Grundsätzlich ist der Einsatz eines OLU-Arzneimittels legal.¹⁴ Der Arzt darf im Rahmen seiner Ausübung des beruflichen Auftrags anwenden, was er – in Befolgung anerkannter medizinischer Wissenschaft – für sinnvoll hält. Dabei gelten immer zwei wesentliche Grundsätze, die sich aus dem Obligationenrecht (Auftragsrecht) ergeben:

- › Der Arzt muss aufklären. Er muss den Patienten über die Erfolgsaussichten, die Risiken und Nebenwirkungen einer Behandlung informieren.
- › Der Arzt muss richtig handeln. Er muss die für das Patientenwohl bestmögliche Behandlung nach korrekter Diagnosestellung auswählen und diese Behandlung nach bestem Wissen und Gewissen anwenden.

Bezogen auf die unterschiedlichen Fälle sind folgende Aspekte relevant:

¹³ Dieser von INFRAS verfasste Abschnitt wurde von Dr.med.lic.iur. Andreas Wildi, Rechtsanwalt bei Meyerlustenberger Lachenal, Zürich, Genf und Brüssel, auf seine juristische Richtigkeit hin überprüft. Andreas Wildi war Leiter der Sektion Medikamente des BAG.

¹⁴ Gilt wie auf S. 15 unten angegeben auch für OLU i.w.S.

Bei **Off-Limitation** (und Hors-Liste)¹⁵ stellt sich die Frage, inwieweit der Patient den Arzt für Kostenfolgen verantwortlich machen kann, wenn die Krankenkasse die Vergütung ablehnt: In der ambulanten Versorgung kann der Patient von einer uneingeschränkten Rückvergütung (minus Franchise, minus Selbstbehalt) durch die OKP ausgehen. Der Arzt ist deshalb verpflichtet, den Patienten über allfällige aussergewöhnliche Kostenfolgen aufzuklären. Geschieht dies nicht, könnte der Patient den Arzt auf Schadenersatz einklagen und hätte wohl in vielen Fällen Erfolg.

Bei den **anderen Fällen (OLU, Hors-Liste¹⁶, Unlicensed-Use, Compassionate-Use)** geht es hingegen um die Frage, inwieweit der Arzt haftet, wenn es zu Komplikationen kommt, weil er dem Patienten ein Arzneimittel in einer nicht zugelassenen Indikation oder ein nicht zugelassenes Medikament verabreicht hat. Grundsätzlich reduziert der Arzt den Grad bzw. die Gefahr einer Haftung, indem er beide genannten Regeln – Aufklärung, richtiges Handeln – befolgt. D.h. der Arzt muss adäquat und patientengerecht über die Behandlung informieren, aber auch darüber, dass das Medikament ausserhalb der Zulassung eingesetzt wird. In therapeutischer Hinsicht muss der Arzt – stets auf der Höhe des aktuellen Wissensstandes – sicherstellen, dass es keine valable On-Label-Alternative gibt. Wenn der Arzt bei einem Patienten ein Off-Label-Arzneimittel anwendet und der Patient Nebenwirkungen zeigt oder sogar daran stirbt, dann haftet der Arzt für den Schaden, wenn sich im Nachhinein nachweisen lässt, dass es ein On-Label-Arzneimittel ohne diese Nebenwirkungen gegeben hätte. Der Schaden wird in der Regel durch die Haftpflichtversicherung des Arztes gedeckt. Der Stiftung SPO Patientenschutz sind bisher keine solchen Fälle bekannt.

Andersherum implizieren die oben genannten Grundsätze aber auch, dass der Arzt verpflichtet ist, das Off-Label-Medikament anzuwenden, wenn es sich dabei um die beste verfügbare Therapie handelt. Das heisst, wenn sich ein Arzt gegen eine Off-Label-Anwendung entscheidet, weil er nicht sicher ist, ob die Kosten für das Off-Label-Medikament von der Versicherung übernommen werden und stattdessen ein On-Label-Medikament einsetzt, dann haftet der Arzt, wenn sich daraus Komplikationen ergeben und sich nachweisen lässt, dass diese mit der Off-Label-Anwendung nicht aufgetreten wären. Die Rechtslage in Bezug auf Off-Label-Use ist also im Prinzip klar. Es besteht keine Rechtsunsicherheit, sondern vielmehr eine Verunsicherung der Ärzte wegen einer erhöhten Haftungsgefahr.

¹⁵ Falls innerhalb zugelassener Fachinformation.

¹⁶ Falls ausserhalb zugelassener Fachinformation.

2.3.2. VERGÜTUNG VON OFF-LABEL-USE DURCH DIE OKP

Als nächstes stellt sich die Frage, ob der Off-Label-Einsatz eines Arzneimittels durch die OKP vergütet wird, welche gesetzlichen Regelungen zur Vergütung es gibt und wie die Höhe der Vergütung entschieden wird.

Off-Label-Anwendungen werden grundsätzlich nicht von der OKP vergütet, sie können aber unter bestimmten Voraussetzungen ausnahmsweise übernommen werden. Die Voraussetzungen für die Ausnahmeregelungen sind in Art. 71 a KVV¹⁷ festgehalten:

- › Der Einsatz des Arzneimittels bildet die unerlässliche Voraussetzung für die Durchführung einer anderen von der OKP übernommenen Pflichtleistung, welche bei der Behandlung eindeutig im Vordergrund steht (Behandlungskomplex).
- › Der Einsatz des Arzneimittels beinhaltet einen hohen therapeutischen Nutzen bei einer Krankheit, die für den Patienten tödlich verlaufen kann oder schwere chronische gesundheitliche Beeinträchtigungen nach sich ziehen kann.
- › Es ist keine therapeutische Alternative, d.h. keine andere wirksame, zugelassene Behandlungsmethode verfügbar.

Die Kosten des Arzneimittels werden von der OKP nur auf besondere Gutsprache und nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes der entsprechenden Krankenkasse übernommen. Die Höhe der Kosten muss laut Gesetz in einem angemessenen Verhältnis zum therapeutischen Nutzen stehen und der Versicherer bestimmt die Höhe der Vergütung, wobei der in der SL aufgeführte Preis als Höchstpreis gilt.

Die folgende Figur illustriert Vergütung, Ausnahmen und Höhe der Vergütung für OLU (im engeren Sinne) und die verwandten Fälle (OLU im weiteren Sinne).

¹⁷ **Art. 71a KVV Übernahme der Kosten eines Arzneimittels der Spezialitätenliste ausserhalb der genehmigten Fachinformation oder Limitierung:**

1: Die obligatorische Krankenpflegeversicherung übernimmt die Kosten eines in die Spezialitätenliste aufgenommenen Arzneimittels für eine Anwendung ausserhalb der vom Institut genehmigten Fachinformation oder ausserhalb der in der Spezialitätenliste festgelegten Limitierung nach Artikel 73, wenn:

- a. der Einsatz des Arzneimittels eine unerlässliche Voraussetzung für die Durchführung einer anderen von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommenen Leistung bildet und diese eindeutig im Vordergrund steht; oder
- b. vom Einsatz des Arzneimittels ein grosser therapeutischer Nutzen gegen eine Krankheit erwartet wird, die für die versicherte Person tödlich verlaufen oder schwere und chronische gesundheitliche Beeinträchtigungen nach sich ziehen kann, und wegen fehlender therapeutischer Alternativen keine andere wirksame und zugelassene Behandlungsmethode verfügbar ist.

2: Sie übernimmt die Kosten des Arzneimittels nur auf besondere Gutsprache des Versicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes oder der Vertrauensärztin.

3: 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.

VERGÜTUNG VON OFF-LABEL-USE I.E.S. UND VERWANDTEN FÄLLEN						
		Off-Label-Use i.w.S.				
SL-Medikament		Off-Limitation-Use	Off-Label-Use i.e.S.	Hors-Liste	Unlicensed-Use	Compassionate-Use
Zulassung	Präparat zugelassen	Präparat zugelassen	Präparat zugelassen	Präparat zugelassen	Präparat (noch) nicht in Schweiz zugelassen	Präparat weder in Schweiz noch im Ausland zugelassen
SL	Präparat auf SL	Präparate auf SL	Präparat auf SL	Präparat (noch) nicht auf SL	Präparat nicht auf SL	Präparat nicht auf SL
Einsatz	innerhalb zugel. Fachinfo., innerhalb SL-Limitation	innerhalb zugel. Fachinfo., ausserhalb SL-Limitation	ausserhalb zugel. Fachinfo.	innerhalb oder ausserhalb zugel. Fachinfo., ausserhalb SL	ausserhalb Zulassung, ausserhalb SL	ausserhalb Zulassung, ausserhalb SL
OKP Vergütung	ja	grundsätzlich nein				nein
Ausnahme		unter den in Art. 71a KVV definierten Voraussetzungen erstattungsfähig		unter den in Art. 71b KVV definierten Voraussetzungen erstattungsfähig		
Höhe der Vergütung		Versicherer bestimmt Höhe der Vergütung SL-Preis ist Höchstpreis		Versicherer bestimmt Höhe der Vergütung		

Figur 6 Quelle: Eigene Darstellung. SL=Spezialitätenliste, zugel. Fachinfo=zugelassene Fachinformation.

Wie aus der Figur ersichtlich, werden neben Off-Label-Anwendungen auch Off-Limitation-Anwendungen, Hors-Liste-Arzneimittel und Unlicensed-Use-Arzneimittel grundsätzlich nicht von der OKP vergütet. Für Off-Limitation-Use gelten wie für Off-Label-Use die Ausnahmen gemäss Art. 71 a KVV. Für Hors-Liste-Arzneimittel und Unlicensed-Use gilt Art. 71 b KVV¹⁸. In allen vier Fällen bestimmt der Versicherer über die Höhe der Vergütung. Versicherer reden daher häufig auch von Fällen gemäss Art. 71 a oder b KVV. Damit können also Off-Limitation-Use, Off-Label-Use, Hors-Liste-Arzneimittel sowie Unlicensed-Use gemeint sein. Bei Off-Limitation- und Off-Label-Use orientiert sich der Versicherer in der Regel am SL-Preis des Arzneimittels. Bei

¹⁸ Art. 71b KVV Übernahme der Kosten eines nicht in die Spezialitätenliste aufgenommenen Arzneimittels:

1: Die obligatorische Krankenpflegeversicherung übernimmt die Kosten eines vom Institut zugelassenen verwendungsfertigen Arzneimittels, das nicht in die Spezialitätenliste aufgenommen ist, für eine Anwendung innerhalb oder ausserhalb der Fachinformation, wenn die Voraussetzungen nach Artikel 71a Absatz 1 Buchstabe a oder b erfüllt sind.

2: Sie übernimmt die Kosten eines vom Institut nicht zugelassenen Arzneimittels, das nach dem Heilmittelgesetz eingeführt werden darf, wenn die Voraussetzungen nach Artikel 71a Absatz 1 Buchstabe a oder b erfüllt sind und das Arzneimittel von einem Land mit einem vom Institut als gleichwertig anerkannten Zulassungssystem für die entsprechende Indikation zugelassen ist.

3: Sie übernimmt die Kosten des Arzneimittels nur auf besondere Gutsprache des Versicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes oder der Vertrauensärztin.

4: Die zu übernehmenden Kosten müssen in einem angemessenen Verhältnis zum therapeutischen Nutzen stehen. Der Versicherer bestimmt die Höhe der Vergütung.

Hors-Liste-Arzneimitteln und Unlicensed-Use-Arzneimitteln gibt es keinen SL-Preis, da das Arzneimittel nicht auf der SL steht. Hier muss der Versicherer eine Preisfestlegung vornehmen. Compassionate-Use wird nicht von der OKP vergütet, die Übernahme der Kosten erfolgt in der Regel durch den Hersteller.

2.3.3. INDIKATIONSERWEITERUNGEN

Des Weiteren stellt sich die Frage, inwiefern eine Off-Label-Anwendung in eine On-Label-Anwendung umgewandelt werden kann.

Prinzipiell können Off-Label-Anwendungen in normal zugelassene Anwendungen umgewandelt werden, indem das entsprechende neue Anwendungsgebiet des Arzneimittels bei Swissmedic zur Zulassung angemeldet wird. Für eine solche sogenannte Indikationserweiterung muss der Hersteller Nachweise über die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Indikation des Arzneimittels bringen. Einen Nachweis über die Qualität muss der Hersteller nicht mehr erbringen, was den Zulassungsaufwand für den Hersteller etwas erleichtert. Abgesehen davon gibt es kein spezielles Verfahren für Indikationserweiterungen.¹⁹

Bei einer Indikationserweiterung muss der Hersteller angeben, für welche Indikation das Arzneimittel angewendet werden kann. Zum Nachweis der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit muss er klinische Studien durchführen und diese bei der Zulassungsbehörde Swissmedic einreichen.

2.3.4. AUFNAHME AUF DIE SL UND PREISFESTSETZUNG

Damit die OKP eine neu zugelassene Indikationserweiterung vergütet, muss sie wie alle übrigen Medikamente auf die SL aufgenommen werden. Zu diesem Zweck muss die Pharmafirma einen Antrag für die Aufnahme auf die SL oder für die Änderung der SL stellen. Das BAG prüft diese Anträge wiederum gemäss den WZW-Kriterien. Den Preis des Medikaments bestimmt das BAG gemäss dem therapeutischen Quervergleich und dem Auslandspreisvergleich. Dies kann dazu führen, dass der bisherige Preis des betreffenden Arzneimittels vom BAG bei einer Indikations- bzw. Limitationserweiterung reduziert wird, weil nun eine weitere Indikation die Wirtschaftlichkeit des „ganzen“ Arzneimittels mitbestimmt.

¹⁹ Swissmedic kennt bei der Zulassung drei unterschiedliche Verfahren: regulär, beschleunigt sowie das Verfahren mit Voranmeldung. Welches der drei Verfahren zur Anwendung kommt, hängt nicht davon ab, ob es sich um eine Indikationserweiterung handelt, sondern ob es sich beispielsweise um eine Orphan Indication handelt.

2.4. PROBLEME AUS SICHT DER AKTEURE

Aus Sicht der Akteure ergeben sich bei der Zulassung und der Preisfestsetzung folgende Probleme:

Zu enge Zulassung

Viele Akteure monieren, Swissmedic schränke die Indikationen bei der Medikamentenzulassung zu stark ein. So verlange Swissmedic sehr präzise Formulierungen, wodurch immer mehr Anwendungen zu off label werden. Swissmedic selbst weist die Vorwürfe zurück und konstatiert, dass die Zulassungsbehörde maximal das zulassen könne, was von den Pharmafirmen beantragt werde.

Die Sicht von Swissmedic wird von einzelnen anderen Akteuren geteilt. Ihrer Meinung nach wollen die Pharmafirmen ihre Entwicklungen möglichst schnell auf den Markt bringen. Sie seien aber nicht bereit zu warten, bis alle klinischen Studien vorliegen und geben mit den vorhandenen Studienergebnissen die Zulassungen sehr eng ein. Gerade bei seltenen Krebskrankheiten seien die Fallzahlen gering und die klinischen Studien entsprechend teuer. Einzelne Akteure weisen darauf hin, dass es in Zukunft generell schwieriger sein wird, Evidenz zu beschaffen, da Krankheiten immer häufiger individualisiert bestimmt werden können und deshalb gross angelegte Studien (Randomized Controlled Trials RCT), aber auch Zulassungsverfahren und Positivlisten mit festgelegten Indikationen (z.B. SL) an Bedeutung verlieren.

Viele Akteure sind auch der Meinung, dass es sich für Pharmafirmen nicht lohnt, Indikationserweiterungen zuzulassen, weil die heutige Situation für Pharmafirmen im Prinzip optimal sei. Denn die Medikamente würden trotz der mangelnden Zulassung für bestimmte Anwendungen eingesetzt und in vielen Fällen zu 100% oder zu fast 100% des Listenpreises vergütet. Die Pharmafirmen erzielen also Umsatz, ohne dass sie die teuren klinischen Studien finanzieren müssen. Ausserdem würden sie so nicht riskieren, dass die Preise gesenkt werden. Dies führt dazu, dass viele Arzneimittel sehr spezifisch zugelassen sind und entsprechend viele mögliche Anwendungsgebiete ausserhalb der Zulassung liegen.

Ein weiterer Akteur bemängelt weniger die Zulassung durch Swissmedic als vielmehr das BAG, welches die Indikationen bei der Aufnahme in die SL zu sehr limitiere. Der Grund dafür sei, der Kostendruck im Gesundheitswesen.

Fehlendes Schnellverfahren für Indikationserweiterungen

Einige Akteure bemängeln, dass es kein spezielles schnelleres Verfahren für Indikationserweiterungen bei Swissmedic gibt. Pharmafirmen beurteilen die Zulassung von Indikationserweiterun-

gen genauso aufwendig wie die Zulassung neuer Medikamente. Swissmedic hält hier entgegen, dass das Zulassungsverfahren für Indikationserweiterung zwar keinen eigenen Namen trage (wie beispielsweise bei der EMA) und daher von den Firmen nicht als spezielles Verfahren wahrgenommen werde. Das Verfahren für Indikationserweiterungen sei aber etwas weniger aufwendig, da kein Qualitätsnachweis mehr erforderlich sei. Es mache das Verfahren bei Swissmedic zwar etwas schneller und koste etwas weniger. Swissmedic räumt aber ein, dass dies verhältnismässig wenig ins Gewicht falle. Da aber der Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis der neuen Indikation weiterhin zu erbringen ist, bliebe die Zulassung ohnehin sehr aufwendig. Denn es seien nicht die Zulassungskosten, sondern die hohen Kosten für die Durchführung von klinischen Studien, welche Indikationserweiterungen für Pharmafirmen kostspielig und unattraktiv machen.

Als weiteren Grund dafür, dass Arzneimittel über Art. 71a/b KVV abgewickelt werden müssen, sehen die Akteure in der langen Verfahrensdauer beim BAG. Dies obwohl sie schon zugelassen sind oder zur Zulassung angemeldet sind.

Mangelnde Anreize für Pharmafirmen für Indikationserweiterungen

Neben der Zulassung sehen viele Akteure in der Preisanpassung bei der Aufnahme auf die SL einen wichtigen Grund für die zunehmende Off-Label-Problematik. Diese Preisanpassungen seien der Grund, weshalb Pharmafirmen neue Indikationen gar nicht erst beantragen würden. Einzelne Interviewpartner vermuten, dass der steigende Kostendruck im Gesundheitswesen dazu führt, dass das BAG neue Anwendungen nur verzögert in die Positivliste aufnehmen und die Preise deshalb restriktiv festsetzt. Dagegen vertritt das BAG den Standpunkt, dass die Preisanpassungspolitik nicht ausschlaggebend sei für die Off-Label-Problematik. Indikationen, die zwar zugelassen sind, aber nicht auf der SL stehen, seien keine Off-Label-, sondern Off-Limitation-Indikationen. Viele Akteure halten dem entgegen, dass Ärzte und Patienten bei Off-Limitation-Anwendungen mit den gleichen Problemen (siehe Kapitel 3) zu kämpfen hätten wie bei Off-Label-Anwendungen.

Dass es für Pharmafirmen uninteressant ist, eine neue Indikation auf die SL zu beantragen, verdeutlichte Roche im Interview mit folgendem Beispiel: Ein Medikament erzielt mit dem aktuellen Preis einen Umsatz von 60 Mio. CHF. Wird die Indikation auf der SL erweitert, kann mit einem zusätzlichen Umsatz von 2 Mio. CHF gerechnet werden. Gleichzeitig mit der Erweiterung der SL überprüft das BAG die Preisfestsetzung. Da sich der Wechselkurs in den letzten Jahren massiv verändert hat (-20%), ist damit zu rechnen, dass das BAG den neuen Wechselkurs berücksichtigt und den Preis senken wird. Damit sinkt der Umsatz mehr als er dank der Indikationserweiterung steigen würde.

2.5. VERGÜTUNG VON OLU-MEDIKAMENTEN IM AUSLAND

Zum Vergleich haben wir die Vergütung von OLU in den Ländern Deutschland, Österreich, Frankreich, Schweden und den USA betrachtet.

Vergütung

In allen betrachteten Ländern bezeichnet Off-Label-Use den Einsatz eines Arzneimittels ausserhalb der zugelassenen Fachinformationen. In allen Ländern ist die Zulassung Voraussetzung für die Vergütung; in Deutschland, Frankreich, Schweden und den USA ist sie die einzige Voraussetzung, in Österreich muss die Anwendung zusätzlich noch auf der Positivliste sein (Erstattungskodex). Da der Off-Label-Use von Arzneimitteln ausserhalb der Zulassung liegt, gilt er in allen betrachteten Ländern auch grundsätzlich als nicht vergütungsfähig. Allerdings ist dieser Grundsatz in allen betrachteten Ländern durchlässig. In Schweden orientiert sich die Vergütung häufig an der Zulassung des Produktes und nicht an der Zulassung der Indikation. D.h. wenn das Produkt zugelassen ist, wird es in der Regel unabhängig von der Indikation vergütet. In den anderen Ländern werden Off-Label-Anwendungen vom jeweiligen Kostenträger (private oder gesetzliche Krankenversicherung oder staatliche Gesundheitseinrichtung) nur in Ausnahmefällen unter bestimmten Bedingungen übernommen. In Deutschland z.B. kommt eine Vergütung durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Betracht, wenn

- (1) es sich um eine schwerwiegende Krankheit handelt,
- (2) keine andere Therapie verfügbar ist und wenn
- (3) gemäss Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg erzielt werden kann (Wirksamkeitsnachweis).

Die Prüfung und Entscheidung darüber, ob diese Bedingungen erfüllt sind und ob die Vergütung erfolgen kann, liegen beim einzelnen Kostenträger. In Deutschland werden die gesetzlichen Krankenversicherungen bei ihrer Entscheidung vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen (eine je Bundesland) beraten und in Österreich vom Kontrollärztlichen Dienst (eine je Krankenversicherung). Ungleichbehandlungen können in allen betrachteten Ländern vorkommen.

OLU-Listen

Um Ungleichbehandlungen zu mindern und Entscheidungen zu erleichtern, haben die Reguliierungsbehörden im Ausland verschiedene Massnahmen ergriffen. So existieren in drei Ländern Listen, auf denen die Arzneimittel und die Anwendungsmöglichkeiten aufgeführt sind, die im

Off-Label-Use anerkannt sind. Die Arzneimittel und ihre Anwendungsmöglichkeiten auf diesen Listen sind für die Erstattungsfähigkeit qualifiziert.

- › In Deutschland sind es die Empfehlungen der Off-Label-Expertengruppe, welche in einem Kapitel in der Arzneimittelrichtlinie veröffentlicht werden.
- › In Frankreich sind es die temporären Anwendungsempfehlungen, welche es nicht zugelassenen Anwendungen ermöglichen, für einen begrenzten Zeitraum eingesetzt und durch die Krankenversicherung vergütet zu werden.
- › In den USA gibt es die Kompendien, welche auf Experteneinschätzungen beruhen und vergütungsfähige Off-Label-Anwendungen auflisten.

Kritisch können diese Instrumente als „Schattenlisten“ betrachtet werden, welche die eigentlichen Zulassungsverfahren untergraben. Positiv sind daher die temporären Anwendungsempfehlungen in Frankreich zu werten, da sie zeitlich begrenzt und mit dem Ziel abgegeben werden, ausreichend Evidenz für ein reguläres Zulassungsverfahren zu sammeln.

Erleichterte Zulassung

Die europäische Arzneimittelbehörde EMA sieht verschiedene Zulassungserleichterungen vor für Arzneimittel, die auf bislang unbefriedigte medizinische Bedürfnisse reagieren, gegen lebensbedrohliche oder seltene Krankheiten helfen oder mangels klinischer Evidenz geringe Chancen auf eine ordentliche Zulassung haben. So sind beschleunigte Verfahren (accelerated approval), bedingte Zulassungen (conditional approval) und Zulassungen in Ausnahmefällen/unter besonderen Bedingungen (approval under exceptional circumstances) möglich.

- › **Beschleunigte Zulassung:** Voraussetzung ist der Nachweis, dass das Arzneimittel unbefriedigte medizinische Bedürfnisse abdeckt oder signifikante Verbesserungen gegenüber den verfügbaren Präventions-, Diagnose- und Behandlungsmethoden bietet. Im ersten Jahr nach der Einführung des beschleunigten Verfahrens wurden 13 Anträge eingereicht, wovon 4 angenommen wurden.
- › **Bedingte Zulassung:** Das Medikament wird ohne klinische Studien zugelassen. Die Pharmafirma muss aber nachweisen, dass ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis erzielt wird, dass das Arzneimittel unbefriedigte medizinische Bedürfnisse abdeckt und dass klinische Studien rasch initiiert und Daten in absehbarer Zeit nachgereicht werden. Die bedingte Zulassung gilt jeweils für ein Jahr, nach Ablauf dieser Zeit kann sie durch den erneuten Nachweis der oben genannten Punkte verlängert werden. Bei Vorliegen der notwendigen klinischen Studien, kann die bedingte in eine normale Zulassung umgewandelt werden. Im Zeitraum 2006–2010 wurden

von 25 neu zugelassenen Onkologika fünf (20%) im Rahmen der bedingten Zulassung durch die EMA zugelassen. Davon erlangte ein Arzneimittel ein halbes Jahr nach der bedingten Zulassung die ordentliche Zulassung. Die anderen vier haben immer noch den bedingten Zulassungsstatus. Die Entwicklung zeigt, dass mit diesem Modell OLU verhindert werden kann.

› **Zulassung unter besonderen Bedingungen:** Diese Zulassung wird gewährt, wenn Pharmafirmen klinische Daten nicht bereitstellen können, weil es sich um seltene Krankheiten handelt, weil der Stand der Wissenschaft nicht entsprechend weit ist oder weil ethische Einschränkungen bestehen. Die Zulassung hat für fünf Jahre Gültigkeit. Ein Nachweis über ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis muss jährlich erbracht werden. Zwischen 1995 und 2005 wurden knapp 30% der zugelassenen Onkologika unter besonderen Bedingungen zugelassen. Der Übergang zur normalen Zulassung erfolgte nach durchschnittlich sechs Jahren. Zwei Arzneimittel hatten 2011 nach mehr als sieben Jahren noch keine normale Zulassung erlangt (FDA 2011).

Diese Erleichterungen sollen die raschere Verfügbarkeit von Arzneimitteln ermöglichen. Sie gelten nicht nur für Indikationserweiterungen, sondern allgemein für Zulassungen von Arzneimitteln, welche die jeweiligen Bedingungen erfüllen. Es handelt sich also nicht speziell um Erleichterungen zur Lösung der Off-Label-Problematik.

Die folgende Tabelle fasst die Regelung von OLU-Medikamenten für die verschiedenen Länder zusammen (Details zu den einzelnen Ländern finden sich im Anhang):

REGELUNGEN BEZÜGLICH OLU			
Land	(a) Zulassungsverfahren	(b) Erstattungsfähigkeit	(c) Vergütungsregelungen
Deutschland	› Zulassungen gelten aufgrund des zentralisierten Zulassungsverfahrens für den gesamten EU-Raum	› OLU grundsätzlich nicht vergütungsfähig › Ausnahmen in Einzelfällen unter best. Bedingungen möglich (Grundsatzurteil BSG) › Empfehlungen der Expertengruppe „Off-Label“ in Arzneimittelrichtlinie	› Einzelfallbeurteilung durch die einzelnen Krankenversicherungen › 16 MDK ²⁰ beraten Krankenversicherungen bei Einzelfallentscheidungen
Österreich		› OLU grundsätzlich nicht vergütungsfähig › Ausnahmen in Einzelfällen unter best. Bedingungen möglich	› Einzelfallbeurteilungen durch die einzelnen Krankenversicherungen › Chef- und kontrollärztliche Dienste der Krankenversicherungen beraten diese bei Einzelfallentscheidungen
Schweden		› Erstattungsfähigkeit meist produktbezogen und nicht indikationsbezogen	› Vergütungsentscheidungen durch Regionalverwaltungen können unterschiedlich ausfallen
Frankreich		› OLU grundsätzlich nicht vergütungsfähig › Ausnahme wenn eine temporäre Anwendungsempfehlung vorliegt	› Krankenversicherungen können vergüten, wenn eine temporäre Anwendungsempfehlung vorliegt
USA	Zulassungen bei der FDA	› OLU grundsätzlich nicht vergütungsfähig › Ausnahme, wenn Anwendung in einem anerkannten Kompensarium enthalten	› Medicare, Medicaid sind verpflichtet gemäss Kompensarium zu vergüten › für private Krankenversicherungen nicht bindend

Tabelle 4

²⁰ Medizinischer Dienst der Krankenkassen.

2.6. FAZIT

Zusammenfassend halten wir fest, dass sich OLU rechtlich klar abgrenzen lässt: Im schweizerischen Recht gilt ein Medikament als OLU im engeren Sinne, wenn es von Swissmedic zugelassen ist und auf der Spezialitätenliste des BAG steht, die Anwendung aber ausserhalb der von Swissmedic zugelassenen Fachinformation (Indikation, Dosierung, Patientengruppe, technisch-pharmazeutische Vorgaben) erfolgt. OLU im weiteren Sinne umfasst neben OLU i.e.S. auch Off-Limitation und Hors-Liste sowie Unlicensed-Use und Compassionate-Use.

Die Anwendung von Medikamenten im OLU ist grundsätzlich legal. Von der OKP werden sie aber nur übernommen, wenn sie die Voraussetzungen gemäss Art. 71a/b KVV einhalten (siehe Abschnitt Entscheid über die Vergütung). Off-Limitation und OLU i.e.S werden in Art. 71a KVV geregelt. In Art. 71b KVV werden die Voraussetzungen und die Vergütung von Hors-Liste und Unlicensed-Use geregelt. Die Kosten des Arzneimittels werden von der OKP nur auf besondere Gutsprache und nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes der entsprechenden Krankenkasse übernommen.

Damit ein Medikament, das „off label“ eingesetzt wird, „on label“ wird und damit automatisch von der OKP vergütet wird, muss die zuständige Pharmafirma eine Erweiterung bei Swissmedic und dem BAG beantragen. Dabei kommt das übliche Verfahren (Zulassungsverfahren durch Swissmedic, Aufnahme auf die Spezialitätenliste und Preisfestsetzung durch das BAG) zur Anwendung.

Als Gründe für den steigenden Anteil von OLU sehen die befragten Akteure folgende Faktoren:

- › Zu enge Zulassungen (von Pharmafirmen beantragt oder von Swissmedic festgelegt),
- › Einschränkungen bei der Aufnahme auf die SL durch das BAG, infolge des steigenden Kostendrucks im Gesundheitswesen,
- › Geringe Anreize für Pharmafirmen, Indikationserweiterungen zu beantragen, weil mit der Aufnahme auf die SL die Preise gesenkt werden können.
- › Lange Verfahrensdauern.

Im Ausland wird OLU als Einsatz von Medikamenten ausserhalb der Zulassung bezeichnet. Wie in der Schweiz werden OLU-Medikamente nicht automatisch von der Grundversicherung vergütet. Es gibt jedoch – wie in der Schweiz auch – in jedem Land Ausnahmestimmungen, die eine Vergütung ermöglichen. Im Unterschied zur Schweiz bestehen im Ausland aber Massnahmen, um Ungleichbehandlungen bei OLU zu vermeiden. So gibt es in verschiedenen Ländern Gremien, die Arzneimittel und deren anerkannte Anwendungsmöglichkeiten im Off-Label-Use auflisten

und sie damit erstattungsfähig machen. Die Listen reduzieren zwar Ungleichbehandlungen, sie sind aber insofern kritisch zu beurteilen, als sie Schattenlisten darstellen, die das normale Zulassungsverfahren unterlaufen. Daneben bietet die europäische Arzneimittelbehörde EMA ein bedingtes Zulassungsverfahren an. Dieses erlaubt eine Zulassung, auch wenn die klinische Evidenz noch gering ist, und führt dazu, dass es weniger OLU gibt. Das Verfahren scheint sich insofern zu bewähren, als einzelne Medikamente nach einer bedingten Zulassung die normale Zulassung erreicht haben.

3. OFF-LABEL-USE IN DER PRAXIS

Die folgenden Ausführungen beschreiben Stand und Entwicklung von OLU in der Praxis sowie die Auswirkungen und Probleme die sich mit OLU ergeben. Die Ausführungen in diesem Kapitel beruhen auf Angaben und Unterlagen der Interviewpartner.

Im Prinzip gelten die Ausführungen über den Ablauf, die Entwicklung und die Probleme für OLU und mehrheitlich auch für Off-Limitation-, Hors-Liste und Unlicensed-Use-Fälle. Ausnahmen werden explizit erwähnt.

3.1. ABLAUF VON OLU IN DER PRAXIS

Ausgangspunkt für Off-Label-Use ist der Arzt. Er entscheidet, ob ein Medikament off label eingesetzt wird. Ist dies der Fall, so ist er gesetzlich verpflichtet, den Patienten über den Off-Label-Einsatz zu informieren und dass die Versicherung (gemäss Art. 71 a KVV) eine Kostengutsprache für die Vergütung des Medikaments leisten muss. Für diese Kostengutsprache muss der Arzt bei der Krankenkasse einen Antrag stellen. Der Antrag muss die Off-Label-Anwendung begründen und aufzeigen, dass es keine alternativen Therapien gibt. Der Arzt muss ausserdem empirische Evidenz beilegen (Studien, welche die Wirksamkeit belegen).

Die Gesuche für Kostengutsprache werden wie in Art. 71 a KVV vorgesehen von den Krankenversicherern bearbeitet. Krankenkassen-intern werden Off-Label-Fälle an den Vertrauensärztlichen Dienst (VAD) weitergeleitet. Der Vertrauensarzt führt eine medizinische Fallprüfung durch, indem er die medizinische Evidenz prüft, die der Arzt mitgeliefert hat. Er überprüft, ob die der Off-Label-Einsatz wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich ist. Der Vertrauensarzt (VA) ist ein unabhängiger medizinischer Berater. Seine Aussagen gelten als Empfehlungen an die Krankenkasse und nicht als Entscheidungen. Der VA kann eine positive (d.h. „vergüten“) oder negative (d.h. „nicht vergüten“) Empfehlung abgeben. Er kann aber auch empfehlen, die Kosten teilweise zu übernehmen. Die Höhe der Vergütung wird nicht vom VA festgelegt. Der VAD einer Krankenkasse beschäftigt in der Regel mehrere VA, die häufig praktizierende Ärzte sind und den VA-Posten im Teilzeitpensum ausüben. Nachdem der VA seine grundsätzliche Empfehlung abgegeben hat, geht der Fall wieder zurück an die Leistungsabteilung des Versicherers. Dort sind Mitarbeiter in der Leistungsabrechnung oder dem Leistungseinkauf dafür zuständig, die endgültige Entscheidung über die Vergütung zu fällen und die Höhe der Vergütung festzulegen (Art. 71 a KVV).

3.2. ENTWICKLUNG UND AUSMASS VON OLU

Abgesehen von internen Statistiken der Krankenversicherer gibt es keine gesamtschweizerische Statistik zu OLU-Fällen. Aussagen zur Entwicklung und zum Ausmass von OLU basieren deshalb auf Einschätzungen der Akteure und Angaben der Versicherer.

3.2.1. ENTWICKLUNG

Die meisten befragten Akteure sind der Meinung, dass OLU-Fälle in den letzten Jahren zugenommen haben. Einer der befragten Experten schätzt das Wachstum auf jährlich +10%. Da OLU bisher nicht systematisch erfasst wurde, liegen praktisch keine Daten vor, welche diese Entwicklung belegen. Fast alle Akteure rechnen damit, dass die Zahl der OLU-Fälle in Zukunft steigen wird. Als Gründe für diese Entwicklung haben die Akteure genannt:

- › Medizinische Entwicklung und Trend zur personalisierten Medizin: Die Entdeckung neuer Einsatzgebiete, Substanzen und Subtypen von Erkrankungen führt dazu, dass Patienten immer häufiger individualisiert behandelt werden. Viele Medikamente seien für diese Patientengruppen nicht hinreichend untersucht, weil sich umfangreiche Patientenstudien für die Pharmafirmen aufgrund des geringen Marktpotenzials nicht lohnen. In der Folge mangle es den Pharmafirmen an eindeutigen klinischen Daten für eine breitere Zulassung.
- › Steigende Ansprüche der Patienten: Die Anspruchshaltung der Patienten ist in den letzten Jahren gestiegen, so dass insbesondere bei Krebsbehandlungen vermehrt Off-Label-Anwendungen als letzte Hoffnung eingesetzt werden, wenn andere Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind.
- › Kostendruck bei Versicherern: Medikamente werden nicht nur häufiger off label eingesetzt, sie werden auch häufiger von den Versicherern erkannt. Wegen der steigenden Gesundheitskosten und der öffentlichen Diskussion seien die Versicherer zunehmend auf die OLU-Thematik sensibilisiert. Vor diesem Hintergrund haben sie ihre Anstrengungen verstärkt, OLU-Fälle zu erfassen, zu überprüfen und gegebenenfalls abzulehnen. Auf diese Weise erhoffen sich die Krankenversicherer, Kosten zu sparen. In der Vergangenheit seien viele Off-Label-Anwendungen nicht überprüft und einfach gezahlt worden. In den letzten Jahren habe nicht die Zahl der Off-Label-Anwendungen zugenommen, sondern auch die Zahl der durch die Krankenversicherer aufgedeckten OLU-Fälle.
- › Kostendruck beim BAG: Um Kostensteigerungen zu dämpfen, bringe das BAG vermehrt Limitationen an, wenn es Medikamente auf die Spezialitätenliste (SL) aufnimmt. Darüber, wer diese Restriktionen verursache, gehen die Meinungen auseinander (siehe Abschnitt 2.4).

- › Angst vor Preissenkungen bei den Pharmafirmen: Pharmafirmen verzichten auf Indikationserweiterungen um zu vermeiden, dass das BAG im Rahmen der Aufnahme auf die Spezialitätenliste den Preis senkt (siehe Abschnitt 2.4).

3.2.2. ANZAHL FÄLLE

Wenn es um das Ausmass von OLU geht, interessieren folgende Fragen:

- › Bei welchen Krankheiten gibt es am meisten OLU-Fälle?
- › Welche Medikamente werden am häufigsten off label eingesetzt?
- › Wie viele OLU-Fälle gibt es?
- › In welcher Grössenordnung bewegen sich die Vergütungen für OLU?

Einsatzgebiete von OLU

Unbestritten ist nach Ansicht der Interviewpartner, dass OLU vor allem bei seltenen Krebserkrankungen bzw. sehr seltenen Subtypen und bei an Krebs erkrankten Kindern eingesetzt wird.²¹ Eine Aussage über den Anteil von OLU ist gemäss den meisten befragten Akteuren kaum möglich. Viele Akteure geben an, dass das Ausmass stark von der Krebsart, der Patientengruppe, dem Arzneimittel sowie dem behandelnden Arzt abhängt.

Häufigste OLU-Medikamente

Medikamente, die häufig off label eingesetzt werden, sind nach Angaben von Krankenversicherern: MabThera, Ribomustin (auch oft in Kombination mit MabThera), Avastin, Afinitor, Oxaliplatin, Gemcitabin sowie Zytiga und Jevtana vor deren Aufnahme in die SL.

Anzahl Fälle

Theoretisch ergibt sich die Zahl aller OLU-Fälle aus der Summe der von den Ärzten eingereichten Gesuche für Kostengutsprache nach Art. 71a/b KVV und den OLU-Fällen, für die kein Gesuch gestellt wurde. Dass kein Gesuch gestellt wird, kann folgende Gründe haben:

- › Der Arzt verzichtet absichtlich auf ein Gesuch, um Zeit zu sparen oder weil es sich um eine kostenmässig sehr günstige Off-Label-Anwendung handelt.
- › Dem Arzt war nicht bewusst, dass es sich um eine Off-Label-Anwendung handelt.

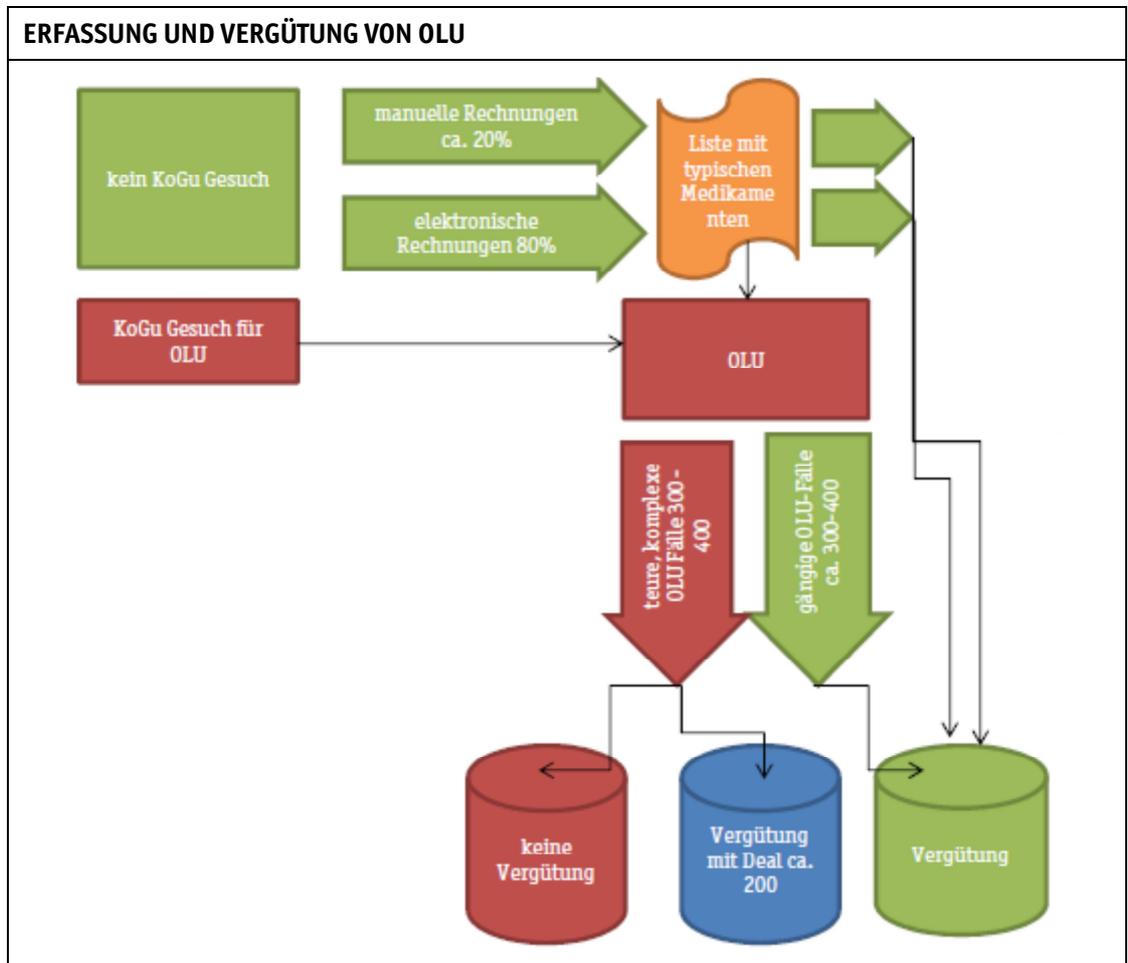
²¹ Von den über 200 verschiedenen Krebsarten gelten rund 90% als selten. Gemäss Definition der European Society for Medical Oncology (ESMO) spricht man von einer seltenen Krebsart, wenn jährlich weniger als sechs pro 100'000 Personen neu erkranken. Da es sich generell bei vielen Krebsarten um seltene Krankheiten handelt, kommt es in der Onkologie besonders häufig zum Off-Label-Use.

- › Der Arzt hat den Einsatz des Medikaments innerhalb der Fachinformation unterbringen können (Graubereich).
- › Der Patient wurde stationär behandelt.

Viele Versicherer erkennen OLU-Fälle nur, wenn der Arzt ein Gesuch für Kostengutsprache stellt. Sie vermuten jedoch, dass für viele Off-Label-Fälle kein Gesuch gestellt wird. Einige Versicherer haben deshalb Screening-Systeme bei den eingehenden Rechnungen eingerichtet. Screening-Systeme sind z.B. darauf programmiert, alle Rechnungen auszulenken, die ein bestimmtes Arzneimittel enthalten. Die ausgelenkten Rechnungen werden dann daraufhin überprüft, ob es sich um einen Off-Label-Fall handelt. Diese Screening-Systeme sind darauf ausgelegt, vor allem teure Off-Label-Fälle herauszufiltern.

Wie viele Off-Label-Fälle insgesamt nicht erkannt werden und somit nicht überprüft werden, können die meisten Versicherer nicht sagen. Ein Versicherer gibt an, dass ca. 50% aller Off-Label-Fälle nicht erkannt werden. Nicht erfasst werden auf jeden Fall Medikamente, die off label in stationären Behandlungen eingesetzt werden. In diesen Fällen werden alle medizinischen Leistungen zusammen in einer DRG-Pauschale abgerechnet und vergütet. Aus welchen Einzelleistungen sich die Behandlung zusammensetzt und ob eine Off-Label-Anwendung Teil der Behandlung ist, ist für Krankenkassen nicht ersichtlich und nicht von Bedeutung. Im Gegensatz dazu müssen Leistungserbringer ambulante Leistungen bei der Abrechnung an die Krankenkasse einzeln ausweisen und für Anwendungen/Medikamente, die unter Art. 71 a/b KVV fallen, vorgängig eine Gutsprache der Vergütung durch die Krankenkasse beantragen.

Die folgende Figur illustriert das Verfahren zur Erfassung und Vergütung der OLU-Fälle beispielhaft:



Figur 7 Quelle: Eigene Darstellung. KoGu=Kostengutsprache-Gesuch.

Einzelne Krankenversicherer weisen darauf hin, dass es viele Fälle gibt, die nur sehr geringe Kosten verursachen. Solche Fälle würden nicht erfasst und auch ohne weitere Abklärungen vergütet. Gemäss Angaben einer Krankenkasse handelt es sich dabei meist um Off-Limitation-Anwendungen (also nicht um OLU im engeren Sinne). Ein Akteur bezeichnet die Off-Limitation-Fälle als numerisch grösser als OLU-Fälle.

Im Rahmen unserer Untersuchung haben wir elf Versicherer für Daten über Fälle gemäss Art. 71a/b-KVV und OLU i.e.S. angefragt. Schlussendlich haben vier Versicherer Angaben geliefert (siehe folgende Tabelle, Angaben pro Jahr, eingegangene Fälle):

ANZAHL FÄLLE NACH ART. 71A/B KVV UND FÄLLE VON OLU I.E.S.				
	Krankenversicherer			
	A	B	C	D
Fälle nach Art. 71a/b KVV (OLU i.e.S., Off-Limitation-, Hors-Liste und Unlicensed-Use-Fälle, alle Krankheiten)				
Erfasste Fälle	2'000	1'000	700	
Fälle pro 100'000 OKP Vers.	180	160	120	
OLU i.e.S. (alle Krankheiten)				
Erfasste Fälle	ca. 1'300		350	ca. 300
in % an allen Fällen nach Art. 71a/b KVV	(ca. 67%)		(ca. 50%)	
Nicht erfasste Fälle in % von allen OLU i.e.S.				ca. 50%
OLU i.e.S. bei Krebsbehandlungen				
Fälle	845		263	210
in % an allen Fällen von OLU i.e.S.	60-70%		75%	70%
Fälle pro 100'000 OKP Vers.	80		40	40

Tabelle 5 OLU bezieht sich hier auf OLU im engeren Sinne. Lesebeispiel: Versicherer A hat 2'000 Fälle nach Art. 71a/b KVV bearbeitet. Davon betrafen 1'300 oder 67% OLU i.e.S., 33% der Fälle betrafen Off-Limitation-, Hors-Liste und Unlicensed-Use-Fälle.²²

Aufgrund der Angaben in der obigen Tabelle gehen wir weiters davon aus, dass der Anteil von Fällen nach Art. 71a KVV (OLU i.e.S., Off-Limitation) deutlich über 50% aller Fälle nach Art. 71a/b KVV ausmacht. Ein einzelner Akteur hat angegeben, dass 90% der Fälle von OLU i.w.S. Medikamente betrifft, die auf der SL geführt werden, also OLU i.e.S. oder Off-Limitationen-Anwendungen.

Werden die Angaben aus der obigen Tabelle auf die Schweiz hochgerechnet (ca. 8 Mio. Versicherte), ergeben sich folgende Werte:

- › OLU i.e.S: 3'200–6'400 Fälle pro Jahr.
- › Über Art. 71a/b KVV abgerechnet: 9'600–14'400 Fälle pro Jahr, wobei diese Zahlen Fälle für alle Krankheiten (nicht nur Krebs) enthalten. Gemäss Angaben von Versicherern stammen ca. 70% der Fälle mit OLU i.e.S. aus dem Krebsbereich. Unter der Annahme, dass dieser Anteil für alle Fälle nach Art. 71a/b KVV gilt, beläuft sich die Zahl der OLU-Fälle im Krebsbereich auf 7'000–10'000 Fälle pro Jahr. In der Realität dürften diese Zahlen deutlich höher liegen, weil nach Angaben von Versicherern ca. 50% aller OLU i.e.S.-Fälle nicht erfasst werden.

Was den Anteil von OLU an allen Krebsbehandlungen betrifft, so schätzen Onkologen diesen Anteil auf „weniger als 5%“, andere auf „zwischen 10 und 20%“ und wiederum andere auf „weni-

²² Unter Art. 71a/b KVV werden die in Abschnitt 2.3.2 dargestellt OLU-Fälle (i.e.S.) sowie Off-Limitation-, Hors-Liste- und Unlicensed-Use-Fälle abgerechnet. Nicht unter Art. 71a/b KVV fallen Compassionate-Use-Fälle, die grundsätzlich nicht von der OKP vergütet werden.

ger als 50%“. Ein einzelner Akteur schätzt den Anteil auf über 50%. Die Angaben sind insofern mit Vorsicht zu geniessen, als nicht abschliessend geklärt werden konnte, ob der Begriff OLU immer gleich verstanden wurden.

Für das Ausland liegen zum Teil besser abgestützte Angaben vor: In den USA hat das National Comprehensive Cancer Network für das Jahr 2005 geschätzt, dass von den Arzneimitteln, die in der Krebsbehandlung eingesetzt werden, 50–75% off label waren (Pfister, 2012). Andere ausländische Studien kommen auf Anteile zwischen 7% und 33% (siehe Anhang).

STUDIE OFF-LABEL-USE VON ONKOLOGIKA IN DER OSTSCHWEIZ

Einführung

Daten über das Ausmass des Off-Label-Use (OLU) von Onkologika in der Schweiz sind nur sehr beschränkt verfügbar, trotz der zunehmenden Bedeutung von OLU in der onkologischen Praxis. Dies liegt insbesondere darin, dass häufig nur wenig Wirksamkeitsdaten aus klinischen Studien zu zugelassenen Onkologika für spezifische, neuere und (noch) nicht in der Fachinformation bzw. auf der SL-Liste aufgeführte Indikationen und Anwendungen vorliegen. Deshalb wurde an mehreren Ostschweizer Spitälern detaillierte Daten gesammelt, um das Ausmass von Onkologika im OLU zu quantifizieren und die off label-Behandlungen im Vergleich zu on label-Anwendungen genauer zu analysieren.

Methodik

Zwischen Oktober und Dezember 2012 wurden die Daten von Patientinnen und Patienten, die während diesem Zeitraum eine medikamentöse Tumorbehandlung ambulant oder stationär am Kantonsspital St. Gallen respektive an einem der sechs regionalen Spitälern des Netzwerks Onkologie der Ostschweiz (Flawil, Herisau, Uznach, Will, Grabs, Roschach) erhielten, prospektiv gesammelt. Dazu wurden die Behandlungsberichte aller Patienten studiert und für die weitere Analyse nach folgenden Parametern zusammengestellt: Patientenalter, verwendetes Arzneimittel inklusive Dosis und Verabreichungsart, Tumorentität und Stadium, kurativer respektive palliativer Behandlungsansatz sowie Spital, an dem die Behandlung durchgeführt wurde. Anschliessend wurde der off label-Einsatz im Hinblick auf Geschlecht, Alter, Indikation, Einsatzort (Zentrumsspital bzw. peripheres Spital) und Setting (ambulant bzw. stationär) untersucht.

Resultate

Eingeschlossen wurden total 1002 Patientinnen und Patienten, die insgesamt 1753 spezifische Onkologika erhielten. Der Anteil an Patienten, die mindestens ein Krebsmedikament off label erhielten, war 33,7 %. Bezogen auf alle verabreichten Onkologika betrug der OLU-Anteil 28,2 %. Die Hauptgründe für den OLU waren die fehlende Zulassung für die jeweilige Indikation (19,1 %) sowie die modifizierte Applikation eines Arzneimittels (11,7 %). Am häufigsten wurden klassische Zytostatika off label verwendet, etwa Carboplatin bei Patienten mit Bronchialkarzinomen (2,7 %) oder eine modifizierte Applikation von 5FU in Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (5,2 %). Experimentell, im Rahmen von klinischen Studien kamen Onkologika bei 1,6 % aller Patienten zur Anwendung. Teure Onkologika wurden nur in knapp 10 % der Fälle eingesetzt, beispielsweise Rituximab (2,7 %), Bevacizumab (2,4 %), Trastuzumab (2,4 %), Cetuximab (0,9 %) und Panitumumab (0,9 %). Im Vergleich zu on label-Behandlungen war der OLU signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern (42 % vs. 29 %), der Indikation Gastrointestinaltumoren (50 % vs. 22 %) und im stationären Setting (32 % vs. 27 %). Seltener war der OLU zur Behandlung von Brusttumoren (14 % vs. 33 %) und hämatologischen Neoplasien inkl. Lymphomen (19 % vs. 31 %) verglichen mit der on label-Anwendung. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bezüglich Patientenalter und Einsatzort (Zentrums- vs. peripheres Spital).

Ausblick

In einem weiteren Schritt werden nun die durchschnittlichen Behandlungskosten pro verwendetes Onkologikum berechnet und die Kosten zwischen on label- und off label-Behandlungen miteinander verglichen.

Tabelle 6 Quelle: Joeger et al.

Kosten der OLU-Fälle

Die Zahlen der Versicherer und der Ostschweizer Studie zeigen, dass das Ausmass von OLU einen beachtlichen Anteil erreicht hat. Unklar ist allerdings, wie hoch der Anteil von OLU an den gesamten Kosten für Krebsmedikamente in der Schweiz in der Höhe von CHF 600 Mio. ist. Über den kostenmässigen Umfang der OLU-Fälle haben die Versicherer keine Angaben gemacht. Eine Krankenkasse ist der Ansicht, dass OLU eher teurere Krebsmedikamente betrifft. Im Gegensatz

dazu hat die Ostschweizer Studie festgestellt, dass die sehr teuren Onkologika nur einen kleinen Prozentsatz der Fälle betreffen (knapp 10%). Einzelne Interviewpartner betonen, dass OLU kostenmässig nicht gross ins Gewicht falle, weil die Behandlung mit Off-Label-Medikamenten oft nach zwei Zyklen abgebrochen werde.

3.2.3. VERGÜTUNG UND VERGÜTUNGSHÖHE

Gemäss Art. 71a/b KVV entscheiden die Versicherer, ob sie das OLU-Medikament vergüten und falls ja, in welchem Umfang (siehe Abschnitt 2.3.2). Dabei ist zu unterscheiden zwischen dem Entscheid über die Vergütung und der Finanzierung der Vergütung:

- › **Entscheid über die Vergütung:** Hier geht es darum, dass der Versicherer entscheiden muss, ob er das Medikament vollständig oder teilweise vergüten will oder ob er eine Vergütung ablehnt. Voraussetzung für die Übernahme der Kosten ist, dass vom Arzneimittel ein grosser therapeutischer Nutzen erwartet wird und keine therapeutische Alternative verfügbar ist, oder dass das Medikament unerlässlich ist für die Durchführung einer anderen von der OKP übernommenen Behandlung. Weil der therapeutische Nutzen im KVV nicht weiter definiert ist, haben verschiedene Versicherer Modelle entwickelt, mit welchen der Nutzen einheitlich bewertet werden soll: Das Helsana-Modell, das 9-Felder-Modell und das Modell Evidenzbasierte Nutzenbewertung (EBN).
- › **Finanzierung der Vergütung:** Hier wird festgelegt, wie die Kosten für das Medikament zwischen Versicherer und Pharmafirma aufgeteilt werden. Laut Versicherungen wird in den meisten Fällen eine Teilzahlung angestrebt, d.h. die Vergütungshöhe wird durch die Verhandlungen mit der herstellenden Pharmafirma mitbestimmt. Eine Einigung zwischen der Krankenkasse und der Pharmafirma über die Aufteilung der Kosten kann unterschiedlich aussehen. Beispielsweise kann die Pharmafirma einen Rabatt auf den Listenpreis (Preis auf der SL) gewähren. Oder die Pharmafirma stellt die für die ersten Behandlungszyklen notwendigen Packungen kostenlos zur Verfügung und bei Erfolg der Therapie kann die Krankenkasse weitere Behandlungszyklen übernehmen. Die Höhe der Vergütung orientiert sich bisher in der Regel am SL-Preis des Medikaments und nicht am zu erwartenden Nutzen der Anwendung. Das **Helsana-Modell** (siehe nächster Abschnitt) regelt neben der einheitlichen Bewertung der Fälle auch die Aufteilung der Kosten zwischen Versicherer und Pharmafirma.

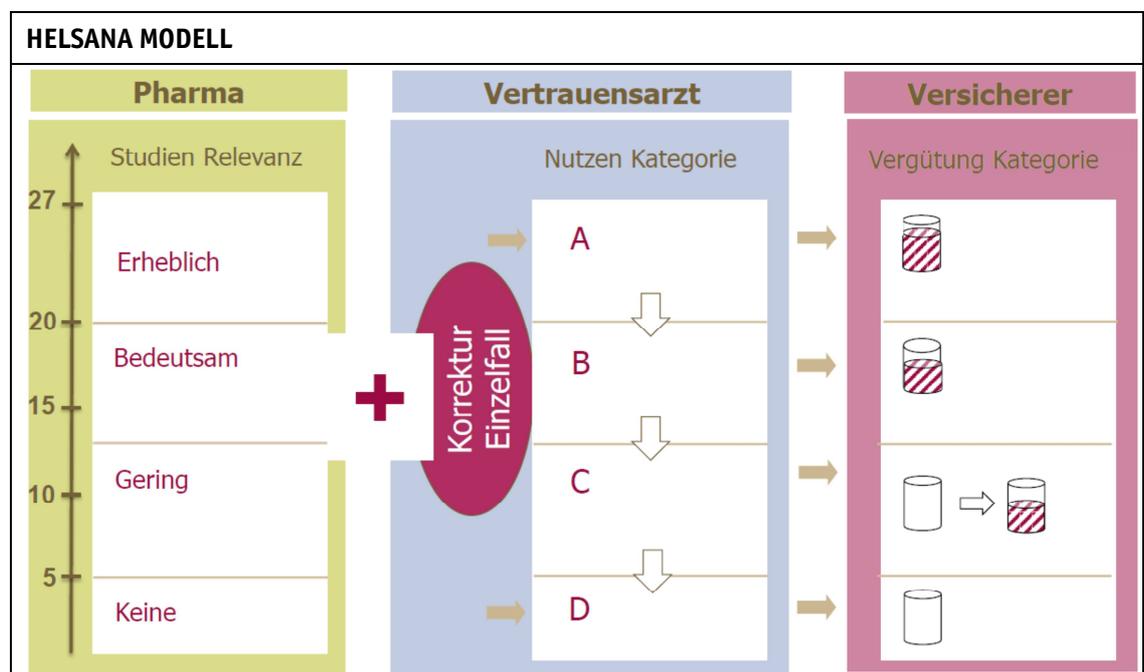
Helsana-Modell

Dieses Modell wurde von der Krankenkasse Helsana mit den Pharmafirmen Roche und Novartis entwickelt und hat zum Ziel, die Fälle nach einem einheitlichen System zu bewerten und die

Finanzierung der Vergütung einheitlich festzulegen. Mittlerweile haben sich weitere Pharmafirmen dem Modell angeschlossen.

Das Modell basiert auf einem 2-stufigen Beurteilungsprozess (siehe folgende Figur). Auf der ersten Stufe wird die Relevanz der von Arzt mitgelieferten Studie²³ anhand von medizinischen und statistischen Beurteilungskriterien überprüft und in erhebliche, bedeutsame, geringe oder keine Relevanz eingestuft. Auf der zweiten Stufe wird der individuelle Patientennutzen, bezogen auf den vorliegenden Einzelfall, auf Basis des Arztberichts beurteilt und in hoch, mittel, tief oder kein Nutzen eingestuft. Aus den beiden Einstufungen ergeben sich vier Rating-Kategorien (A, B, C, D), aus denen sich wiederum die Nutzenkategorien ableiten lassen (grosser therapeutischer Nutzen A und B, kein grosser therapeutischer Nutzen C und D). Aus den Nutzenkategorien ergeben sich schliesslich die Vergütungskategorien, welche angeben,

- › ob das Medikament überhaupt vergütet wird
- › und ob Helsana die vollen Kosten übernimmt oder ob Roche respektive Novartis einen Teil der Kosten tragen.



Figur 8 Quelle: Seiler et al. 2012.

23 Gibt es keine solchen Studien, stützen sich die behandelnden Ärzte auf Abstracts von Kongressberichten, Case Reports oder plausible Analogien von Wirkprinzipien (Seiler et al. 2012).

Das Modell sieht vier Kategorien vor, wobei Helsana grundsätzlich mehr zahlt, je grösser der Nutzen ist.²⁴

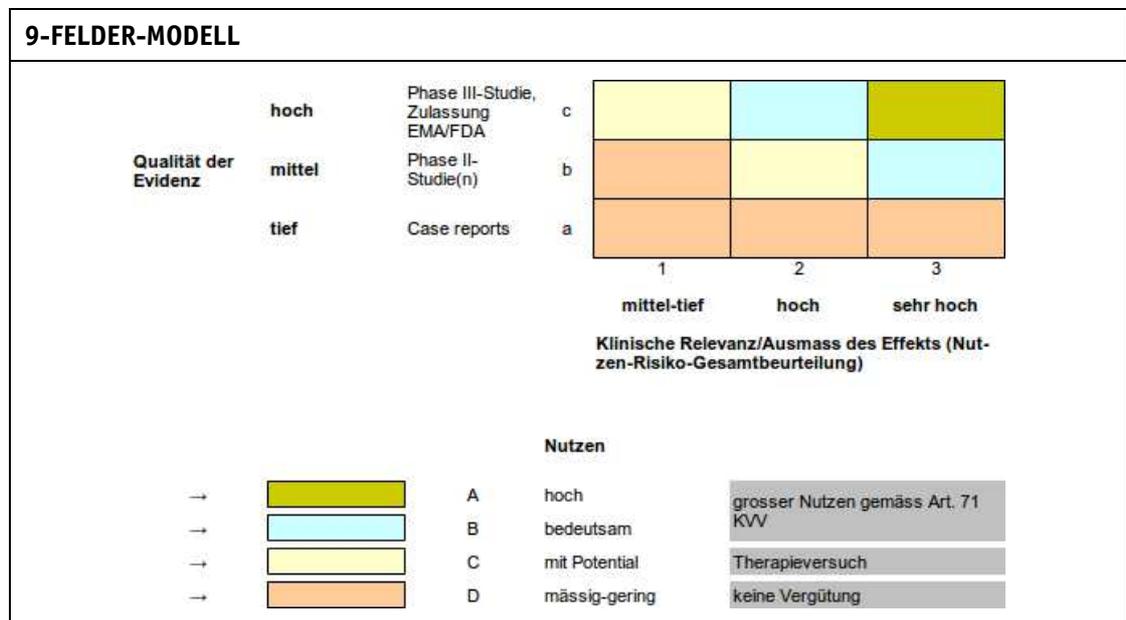
- › Hat ein Medikament einen hohen Nutzen (Kategorie A oder B), wird das Medikament erstattet. Jedoch wird nur ein bestimmter Prozentsatz des offiziellen Preises vergütet. Schliesslich hätten die Pharmafirmen in diesen Fällen weniger in die Forschung und Entwicklung investieren müssen, als dies bei einer Zulassung durch die Gesundheitsbehörden der Fall ist, argumentiert Helsana.
- › Ist die Wirksamkeit eines Medikaments gering (Kategorie C), so übernimmt gemäss Vertrag die Pharmafirma die Behandlungskosten. Zeigt sich später, dass das Präparat dem Patienten nützt, übernimmt die Kasse die Vergütung dann doch.
- › Lässt sich kein Nutzen feststellen (Kategorie D), zahlt Helsana nicht.

9-Felder-Modell

Art. 71a KVV und b sehen vor, dass der Vertrauensarzt die Frage des therapeutischen Nutzens zu beurteilen hat. Liegt ein solcher vor (grosser Nutzen) und sind die weiteren Bedingungen von Art. 71 KVV erfüllt, so müssen die zu übernehmenden Kosten in einem angemessenen Verhältnis zum therapeutischen Nutzen stehen.²⁵ Um Ungleichbehandlungen von Patienten zu vermeiden, haben die Vertrauensärzte der Helsana, Sanitas und Visana das 9-Felder-Modell entwickelt. Das Modell kategorisiert den Nutzen je nach Qualität der Evidenz und Relevanz des Effekts in eines von neun Feldern ein.

²⁴ Seiler et al. 2012. <http://www.tagesanzeiger.ch/wissen/medizin-und-psychologie/Die-Tuecken-des-medizinischen-Fortschritts/story/14857938>.

²⁵ Der Vertrauensarzt beurteilt den Nutzen. Über die Höhe der Vergütung (Preis) entscheidet der Versicherer.



Figur 9 Quelle: Schweizerische Gesellschaft der Vertrauensärzte (SGV).²⁶

Je nach Einstufung wird das Kostengutsprache-Gesuch genehmigt (grün, blau oder gelb gefärbte Felder) oder abgelehnt (rot gefärbte Felder). Nach Einschätzung der Modellentwickler ergeben das 9-Felder-Modell und das Helsana-Modell ähnliche Resultate. Die Aufteilung der Kosten ist nicht Gegenstand des Modells.

Modell Evidenzbasierte Nutzenbewertung (EBN)

Dieses von der **Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO)** entwickelte Modell bestimmt den Nutzen quantitativ basierend auf Studiendaten zu Lebensverlängerung und Lebensqualität und der Übereinstimmung mit dem Einzelfal. Die Vergütung für eine bestimmte Off-Label-Indikation wird sodann anhand einer Basisvergütung und dem für den Nutzen berechneten Faktor festgelegt.

Basierend auf diesem Modell erarbeitet eine Expertengruppe aus je sieben Mitgliedern der SGV (Vertrauensärzte) und der SGMO (Onkologen) sowie vier Pharmazeuten regelmässig Empfehlungen für die Vergütung von Off-Label-Anwendungen für verschiedene häufige OLU-Indikationen in der Onkologie und macht diese öffentlich zugänglich. Ziel ist es, Vertrauensärzten und Onkologen Grundlagen für eine einheitliche Vergütungsbeurteilung zur Verfügung zu stellen (Nadig 2012).

²⁶ <http://www.vertrauensaeerzte.ch/expertcom/71kvv/>.

Übersicht über Vergütung und Aufteilung der Kosten

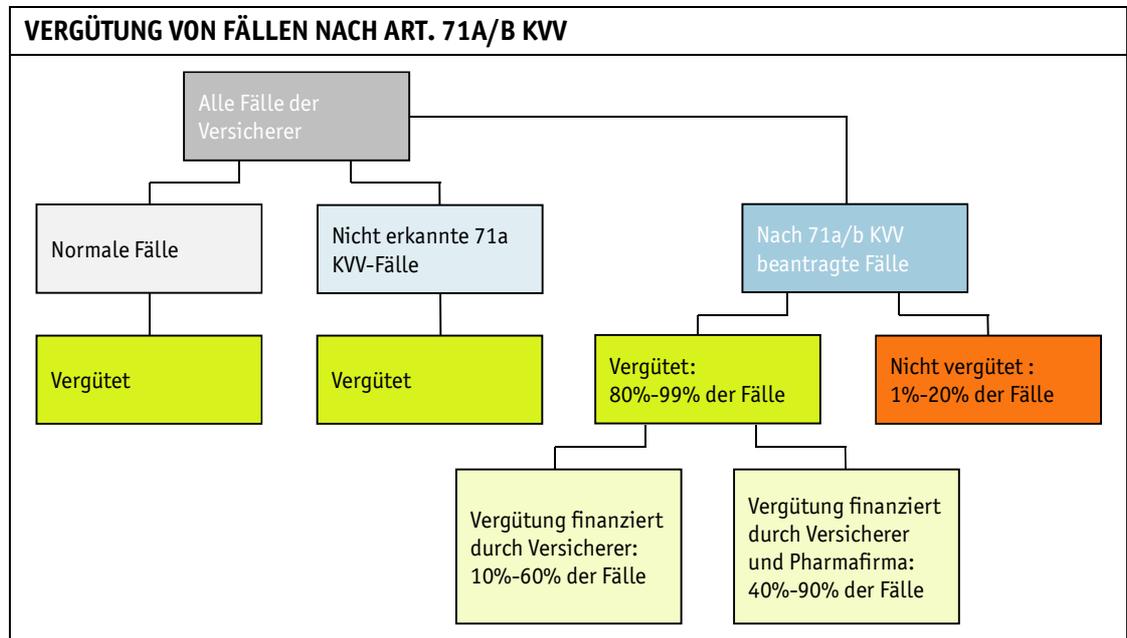
Art. 71a/b KVV hält fest, dass die OKP die Kosten eines Arzneimittels übernimmt, wenn es die Voraussetzungen nach Art. 71a/b KVV erfüllt.²⁷ Die Höhe der Vergütung wird dabei gemäss Art. 71a/b KVV durch den Versicherer bestimmt. Im Prinzip sind also drei Möglichkeiten denkbar:

- › Der Versicherer übernimmt die vollen Kosten der Behandlung.
- › Der Versicherer übernimmt einen Teil der Kosten der Behandlung.
- › Der Versicherer lehnt die Übernahme der Kosten ab.

Für die vorliegende Untersuchung haben drei Versicherer Angaben zur Vergütung der von ihnen behandelten OLU-Fälle gemacht (siehe folgende Tabelle):

- › Gemäss den Aussagen der befragten Versicherer werden die Kosten in einem Grossteil der Fälle (80–99%) von den Versicherern vergütet. Entweder übernehmen die Versicherer 100% oder die Kosten werden zwischen Krankenkasse und Pharmafirma aufgeteilt. In diesem Fall übernehmen die Pharmafirmen die Restkosten, indem sie einen Preisnachlass gewähren (Minderertrag). Für die Leistungserbringer und die Patienten sollten gemäss Aussagen der Versicherer keine Restkosten anfallen. Ein Interviewpartner hat allerdings von einem Fall berichtet, bei dem die Krankenkassen das Medikament nur zu einem sehr tiefen Preis angenommen hat, was praktisch einer Ablehnung des Kostengutsprachegeesuchs entspreche. Verschiedene Krankenkassen betonen, dass sie die Patienten nicht „im Regen stehen lassen“ würden. Allenfalls würden auch alternative Finanzierungsquellen (Krebsligen) zum Zuge kommen.
- › In 1–20% aller Fälle haben die befragten Versicherer die Kostenübernahme abgelehnt.

²⁷ Unter Art. 71a KVV fallen OLU i.e.S. sowie Off-Limitation-Fälle. Unter Art. 71b KVV fallen Hors-Liste und Unlicensed-Use-Fälle.



Figur 10 Quelle: Eigene Darstellung, Anteile basierend auf Angaben von Versicherern.

In der Regel unproblematisch vergütet werden OLU-Anwendungen bei Kindern. Die Wirksamkeit ist getestet und bekannt und der Einsatz wenig umstritten. Bei seltenen Krebsarten hingegen, für die wenig Evidenz vorliegt, ist es nach Einschätzung einzelner Interviewpartner schwieriger, eine Kostengutsprache von den Versicherern zu erhalten.

Wie die obige Figur zeigt, gibt es neben den nach Art. 71a/b KVV beantragten Fällen auch Fälle, die theoretisch unter Art. 71a KVV fallen (OLU i.e.S. und Off-Limitation-Fälle), aber von den Versicherern nicht als solche erkannt werden – sei es, weil sie bewusst oder unbewusst nicht als OLU beantragt wurden oder weil es sich um Bagatellfälle handelt. Diese Fälle werden dennoch vergütet, weil das Medikament auf der SL steht. Der Anteil dieser nicht erkannten Fälle beträgt gemäss einzelnen Hinweisen von Versicherern ca. 50% aller Fälle nach Art. 71a KVV.

Ein Versicherer hat ausserdem angegeben, dass durch Verhandlungslösungen mit Pharmafirmen und die Ablehnung von Gesuchen für Kostengutsprachen Einsparungen in der Höhe von knapp 0.1% der ausbezahlten Versicherungsleistungen erzielt werden.

3.3. PROBLEME AUS SICHT DER AKTEURE

Gemäss den befragten Interviewpartnern führen die geltenden Regelungen für OLU zu folgenden Problemen bei den verschiedenen Akteuren (Patienten, Ärzte, Versicherer etc.):

3.3.1. PROBLEME BEI DER VERGÜTUNG

Ungleicher Zugang zu Krebsbehandlungen infolge unterschiedlicher Vergütung bei vergleichbaren Fällen

Mehrere Interviewpartner sind der Meinung, dass wegen der heute geltenden Einzelfallvergütung die Patienten ungleich behandelt werden, weil vergleichbare Fälle innerhalb und zwischen den Krankenversicherern unterschiedlich vergütet werden (bzw. eben zum Teil gar nicht vergütet werden). Dies sei ungerecht, führe zu Rechts- bzw. finanziellen Unsicherheit bei Ärzten und Patienten. Einige Akteure finden gar, die Anwendung des Artikel 71a/b KVV sei reine Willkür. Die Aussagen werden gestützt von einzelnen Onkologen, die entsprechende Erfahrungen gemacht haben. Die befragten Krankenversicherer haben demgegenüber betont, dass sie bemüht sind, im Sinne des Versicherten zu entscheiden und „keinen Versicherten im Regen stehen lassen“.

Die Gründe für unterschiedliche Entscheidungen sehen einzelne Interviewpartner bei den organisatorischen Strukturen und konkret den VA. Diese sind räumlich häufig getrennt, auch wenn sie im Auftrag derselben Krankenkasse arbeiten. Nach Aussagen von Krankenversicherern sind Ungleichbehandlungen vor allem in der Anfangsphase von Art. 71a/b KVV vorgekommen. Inzwischen hätten die Versicherer die Vergütungsproblematik bei Off-Label-Anwendungen und anderen off SL-Präparaten erkannt. Die meisten Versicherer hätten nun entweder interne Nutzenbewertungsmodelle (Helsana Modell) oder Richtlinien etabliert oder prüften nun alle betreffenden Fälle von einer zentralen Stelle aus. Dank Richtlinien und Empfehlungen würden nun OLU-Fälle, die häufig vorkommen, schneller und unproblematischer behandelt als neue oder seltene Fälle. Eine Krankenkasse gibt an, dass sie Gesuche innerhalb einer Woche behandeln. Andere Akteure finden, dass unterschiedliche Entscheidungen innerhalb von Krankenversicherern nur (noch) bei kleinen Versicherern und solchen mit einem dezentral organisierten VAD vorkommen.

Einen weiteren Grund für Ungleichbehandlungen sieht ein Akteur darin, dass Versicherte von Krankenkassen, die mit Pharmafirmen eine Vereinbarung haben (z.B. Helsana-Roche), besser gestellt sind als Versicherte, die nicht bei diesen Krankenkassen versichert sind.

Neben diesen Stimmen, die die heutige Situation eher kritisch beurteilen, gibt es verschiedene Akteure, die dafür plädieren, das Thema der Ungleichheit nicht zu stark zu gewichten und nicht „medial aufzubauschen“. Ungleichheit gebe es in der Medizin sowieso, z.B. weil sich Ärzte für unterschiedliche Behandlungen entscheiden oder in einzelnen Kantonen oder Spitälern unterschiedliche medizinische Ressourcen vorhanden sind. Bei OLU-Fällen handle es sich um

seltene, kaum vergleichbare Einzelfälle, für die es keine gemeinsame Regelung geben könne und die entsprechend in Einzelfallentscheidungen behandelt werden müssten.

Fehlende Erkennung von OLU-Fällen

Mehrere Krankenversicherer haben angegeben, dass sie OLU-Fälle aufgedeckt haben, in denen keine Gesuche gestellt wurden. Dies lässt vermuten, dass nicht alle Off-Label-Anwendungen von Krankenkassen erkannt und daher normal vergütet werden. Damit kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass vergleichbare Fälle unterschiedlich behandelt werden. Während einzelne Krankenversicherer den Anteil der nicht erkannten Off-Label-Anwendungen auf bis zu 50% schätzen, sind andere Interviewpartner überzeugt, dass die Gesuche für Kostengutsprache immer oder meistens gestellt werden und damit auch bekannt sind bei den Versicherern.

Mangelnde Beteiligung der Pharmafirmen an der Vergütung

Krankenversicherer berichten von unterschiedlichen Erfahrungen bei den Verhandlungen mit Pharmafirmen nach Art. 71 a und b KVV. Mehrere Versicherer geben an, dass einige Pharmafirmen überhaupt nicht mit sich verhandeln lassen und den vollen SL-Preis verlangen. In diesen Fällen bliebe den Krankenversicherern nach eigenen Angaben nichts anderes übrig, als die Kosten voll zu übernehmen. Einzelne andere Akteure begründen diese Zurückhaltung – vor allem bei amerikanischen Firmen – damit, dass Pharmafirmen nach amerikanischem Recht Off-Label-Anwendungen nicht empfehlen und vermarkten dürfen.

Einige Akteure sind der Ansicht, dass die Pharmafirmen die aktuelle Regelung zur Gewinnmaximierung ausnutzen. Geteilt wird diese Meinung u.a. vom Pharmaunternehmen Roche, welches sich damit von seinen Branchenvertretern abgrenzen möchte. Roche hält fest, dass ein Entgegenkommen der Pharmafirmen notwendig sei. Aus Sicht einiger Versicherer verhalten sich einige Pharmafirmen aber wenig kooperativ, entsprechend schwierig gestaltet sich in diesen Fällen die Preisfindung.

Zu hohe Preise für Pharmafirmen

OLU-Medikamente werden häufig im Endstadium von Krebskrankheiten eingesetzt. In der Regel vermögen sie die Krankheit nicht zu heilen, sondern nur die Lebenszeit zu verlängern. Im Gegensatz zum On-Label-Einsatz des Medikamentes ist der Nutzen für den Patienten also meistens geringer. Der SL-Preis wurde jedoch für diesen On-Label-Einsatz festgelegt. Die Preise, die den Pharmafirmen für Off-Label-Anwendungen gezahlt werden, seien deshalb zu hoch, weil sie sich nicht am Nutzen orientieren.

3.3.2. PROBLEME BEI DER ANWENDUNG DURCH DEN ARZT

Ausmass der versteckten Rationierung unklar

Versteckte Rationierung bezeichnet im Zusammenhang mit off label eingesetzten Medikamenten die Situation, dass ein Medikament in einem Fall vergütet und in einem anderen Fall nicht vergütet wird. Um versteckte Rationierung handelt es sich auch, wenn ein Arzt bereits im Hinblick auf eine wahrscheinliche Ablehnung der Vergütung darauf verzichtet, ein Medikament off label einzusetzen. In Bezug auf Letzteres sind die Ansichten – auch unter Onkologen – gespalten. Einzelne Onkologen sind der Meinung, dass es Rationierung gibt, andere verneinen dies mit der Begründung, dass nach evidence based medicine-Standards behandelt wird. Auch einzelne andere Akteure sehen keine Anhaltspunkte für versteckte Rationierung.

Verlagerung von Fällen in den stationären Bereich

Verschiedene Onkologen und Versicherer haben darauf hingewiesen, dass OLU-Fälle häufig zeitkritisch seien, weil sich die Krankheit bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befinde. Die zur Verfügung stehenden zugelassenen Alternativmedikationen seien in diesen Fällen bereits ausprobiert und die entsprechende Off-Label-Anwendung stelle die letzte Hoffnung dar. Falls das Gesuch nicht innerhalb nützlicher Frist genehmigt würde, bestehe das Risiko, dass der Patient dem Krebsleiden erliege. In Ausnahmesituationen könne es deshalb vorkommen, dass Patienten stationär behandelt würden. In diesem Fall werde die Behandlung über die Fallpauschale abgerechnet, unabhängig davon, ob Medikamente im OLU eingesetzt werden. Die Folge dieses Vorgehens ist, dass höhere Kosten anfallen, als wenn die Behandlung ambulant durchgeführt würde.

Ungleichbehandlung infolge mangelnder medizinischer Evidenz

Ein Grundproblem beim Einsatz von off label für seltene Krankheiten ist die mangelnde medizinische Evidenz. Häufig entscheiden die Ärzte auf Basis von einer oder weniger Studien, ein Medikament off label einzusetzen. Dieses Vorgehen birgt indes die Gefahr einer Ungleichbehandlung der Patienten, denn nicht jeder Arzt entscheidet sich für eine Behandlung, für die nur geringe Evidenz vorliegt. Ein anderer Akteur spricht von „empirischer Versuchswut“ der Ärzte: Weil die Indikation in einem Fall wirke, werde sie auch bei anderen Subtypen der Krankheit angewandt, obwohl die Vergütung nicht gegeben ist.

Ein Akteur fordert denn auch, dass die Dokumentation von Off-Label-Anwendungen mit dem Ziel Evidenz zu generieren und die Verbreitung gewonnener Erkenntnisse unter der Ärzteschaft und gegenüber den Pharmafirmen zu verbessern sind.

Risiko von Fehlbehandlungen infolge mangelnder medizinischer Evidenz

Einzelne Interviewpartner erachten OLU als problematisch, weil der Einsatz dieser Medikamente nur auf geringe empirische Evidenz abstützt und nicht auf wissenschaftlich gesicherte Basis. Gemäss Interviewaussagen sind aber bis heute noch keine Rechtsfälle wegen Fehlern infolge von OLU bekannt.

Qualitätseinbussen im Distributionsprozess

Ein Problem, das häufig vergessen werde, seien die Bestell- und Distributionsprozesse im Spital. Ein Medikament, das im Spital off label eingesetzt und für welches die Krankenkasse mit der Pharmafirma eine Vereinbarung hat, wird nicht von der Spitalapotheke bestellt und verteilt, sondern von der entsprechenden Pharmafirma angeliefert. Dabei sei die konkrete Zuordnung im Spital nicht in jedem Fall sichergestellt. Es bestehe die Gefahr, dass die Kühlkette unterbrochen wird und damit die Qualität nicht mehr sichergestellt sei.

Rechtsunsicherheit

Verschiedene behandelnde Ärzte haben in den Interviews ausgesagt, dass bei Off-Label-Use Rechtsunsicherheit besteht. Die Folge sei, dass die Verantwortung teilweise von unten nach oben abgewälzt wird. Dies führe dazu, dass der Leiter der Onkologie mit der Budgetverantwortung die Last tragen muss. Anderen Interviewpartnern zufolge gibt es keine Rechtsunsicherheit. Der Arzt sei berechtigt, sich für eine Behandlung im Off-Label-Use zu entscheiden. Dies hat auch die rechtliche Analyse bzgl. Arzthaftung (siehe Kapitel 2.3.1.) gezeigt. Der Arzt übernimmt die Verantwortung und haftet im Zweifel mit seiner Haftpflichtversicherung. Die Rechtsunsicherheit bezieht sich weniger auf die Haftungsfrage, sondern mehr auf die finanzielle Unsicherheit. Ärzte befinden sich in einem Dilemma, da sie auf der einen Seite verpflichtet sind, die beste verfügbare Therapie anzuwenden, sich aber auf der anderen Seite nicht sicher sein können, dass diese Therapie von der Krankenversicherung vergütet wird.

3.4. FAZIT

Zusammenfassend halten wir fest, dass OLU vor allem bei seltenen Krebserkrankungen und bei an Krebs erkrankten Kindern eingesetzt wird. Nach Ansicht der Ärzte ist die Zahl der OLU-Fälle

in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Praktisch alle Akteure rechnen damit, dass die Anzahl der OLU-Fälle auch in Zukunft steigen wird. Gefördert wird diese Entwicklung aus Sicht der Befragten durch die folgenden Faktoren:

- › Medizinische Entwicklung in Richtung personalisierte Medizin, mit der Folge, dass es schwieriger wird, breite empirische Evidenz zu beschaffen.
- › Anspruchshaltung der Patienten, welche alle Möglichkeiten ausgeschöpft haben wollen.
- › Steigende Gesundheitskosten, die den Kostendruck auf die Krankenversicherer und das BAG erhöhen.
- › Mangelnde Anreize für Pharmafirmen, Indikationserweiterungen zu beantragen, weil dann Preissenkungen drohen.

Angesichts der steigenden Zahl von OLU-Fällen wurde in der Vergangenheit immer wieder eine klarere Regelung von OLU gefordert. Das BAG hat darauf reagiert und mit der Einführung von Art. 71a/b KVV per 1.3.2011 die Voraussetzungen für die Vergütung von OLU festgelegt. Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung befragten Akteure sind aber mehrheitlich der Meinung, dass es bei OLU weiterhin Handlungsbedarf gibt:

- › Die aktuelle Vergütungsregelung gemäss Art. 71a/b KVV führt nach Ansicht der Akteure dazu, dass die Versicherer vergleichbare Fälle unterschiedlich vergüten, weil sie unterschiedliche Nutzenbewertungsmodelle einsetzen und die Vertrauensärzte unterschiedliche Empfehlungen abgeben und/oder weil sich die Pharmafirmen zu wenig an der Finanzierung der Kosten beteiligen. Dies komme einer versteckten Rationierung gleich, weil Behandlungen abgelehnt oder gar nicht erst beantragt werden. Problematisch ist diese Situation aus Sicht der Befragten vor allem auch deshalb, weil die Zahl der OLU-Fälle deutlich angestiegen ist und sich das Problem damit akzentuiert hat.
- › Die aktuelle rechtliche Regelung begünstigt nach Ansicht der Befragten Verhandlungslösungen zwischen einzelnen Krankenversicherern und einzelnen Pharmafirmen. Dies hat zur Folge, dass ähnliche Fälle von verschiedenen Krankenkassen unterschiedlich vergütet werden. Versicherte von Krankenkassen ohne Modell werden damit schlechter gestellt.
- › Die Krankenkassen brauchen zu lange, um die Kostengutsprache zu erteilen. Je nachdem würden die betroffenen Patienten dies nicht mehr erleben. Die Versicherer halten demgegenüber fest, dass sie die Vergütungsproblematik erkannt und die Prozesse zur Bearbeitung von Fällen nach Art. 71a/b KVV angepasst und beschleunigt haben. Eine einheitliche Nutzenbewertung wird auch von den Versicherern begrüsst.

Vor diesem Hintergrund sehen alle Akteure einen mehr oder weniger grossen Handlungsbedarf, auch wenn sich die Probleme quantitativ nicht genau belegen lassen. Zwar hat die Krebsliga Schweiz im Laufe der Arbeiten 35 Fallbeispiele gesammelt und dabei Hinweise auf die Probleme mit OLU erhalten (siehe Anhang). Es fehlen aber verlässliche Zahlen sowohl zur Entwicklung von OLU (Anzahl Fälle, Volumen) als auch zu den effektiven Ungleichbehandlungen und zur versteckten Rationierung. Ein Handlungsbedarf ist aus unserer Sicht aber gerechtfertigt, weil OLU mehr als nur Einzelfälle betrifft und weil die heutige Regulierung so angelegt ist, dass vergleichbare Fälle je nach Versicherer und beteiligten Akteuren unterschiedlich entschieden werden können, wenn unter den Akteuren keine einheitlichen Standards bestehen.

4. LÖSUNGSANSÄTZE

4.1. AUSLEGEORDNUNG

Basierend auf den vorangegangenen Analysen lassen sich zwei grundlegende Probleme im Zusammenhang mit OLU identifizieren:

- › Die aktuellen Regelungen bei der Zulassung von Medikamenten und der Aufnahme in die SL führen dazu, dass es immer mehr Arzneimittel gibt, die off label eingesetzt werden (siehe Abschnitt 3.3.). Hinzu kommen weitere Faktoren (personalisierte Medizin, höhere Ansprüche der Patienten etc.), die dazu führen, dass es immer mehr OLU-Fälle gibt.
- › Die aktuelle Praxis bei der Anwendung und insbesondere bei der Vergütung von Medikamenten im OLU haben zur Folge, dass Patienten ungleich behandelt werden.

Um diese Grundprobleme angehen zu können, sehen wir folgende Stossrichtungen:

1. **Eindämmung von OLU:** Ziel dieser Massnahmen ist es, die Zulassung und Aufnahme auf die SL so auszugestalten, dass weniger OLU-Medikamente entstehen bzw. OLU-Medikamente in On-Label-Medikamenten transformiert werden.
2. **Vereinheitlichung des Nutzenbewertungsverfahrens:** Diese Massnahmen sollen verhindern, dass vergleichbare Fälle unterschiedlich vergütet werden, indem die Versicherer die Nutzenbewertung standardisieren und das Vergütungsverfahren professionalisieren.
3. **Regelung der Finanzierung der Vergütung:** Diese Ansätze zielen ebenfalls darauf ab, Unterschiede bei der Vergütung zu reduzieren, indem die Finanzierung der Vergütung, z.B. zwischen Versicherern und Pharmafirmen, schweizweit einheitlich geregelt wird.

Insgesamt sehen wir rund ein Dutzend Ansätze, um die Probleme mit OLU anzugehen. Ansätze, die aus Sicht der Akteure eher als Ergänzung zu sehen sind, sind dabei unter „Weitere Ansätze“ aufgeführt (siehe folgende Figur):²⁸

²⁸ Daneben gibt es Ansätze, die weitere, mit OLU verbundene Probleme angehen, z.B. die Sicherstellung der Qualität im Distributionsprozess. Da sie jedoch nicht die Grundproblematik von OLU betreffen (Ungleichbehandlung), werden sie in der Folge nicht weiter ausgeführt.

Um beispielsweise die Qualität der Medikamente im Distributionsprozess gewährleisten zu können, haben Roche und Helsana ein Verfahren eingeführt, das vorsieht, dass OLU-Medikamente über den normalen Warenfluss an den Leistungserbringer ausgeliefert und zunächst normal vom Versicherer vergütet werden. Die Rückzahlung von (Teil-)Aufwandsentschädigungen oder der Differenz zum SL-Preis erfolgt anschliessend separat zwischen Pharmafirma und Krankenkasse. Roche würde es sinnvoll finden, wenn weitere Krankenversicherer, Pharmafirmen und Spitäler den Prozess übernehmen würden.



Figur 11 * Prävalenzmodell wird mit Änderung des Zulassungsverfahrens für neue Arzneimittel per 1. Juni 2013 eingeführt.

In den folgenden Abschnitten werden die Ansätze, ihre Funktionsweise, Wirkungen und Anreize grob skizziert:

4.2. ANSÄTZE ZUR EINDÄMMUNG VON OLU

Diese Ansätze zielen darauf ab, die Zulassung von Indikationserweiterungen zu vereinfachen, schneller und niederschwelliger zu vollziehen oder von vornherein zu vermeiden, dass zu enge Zulassungen abgegeben werden und damit viele Anwendungen in den Off-Label-Bereich fallen.

1a. Vereinfachtes Zulassungsverfahren

Dieser Vorschlag orientiert sich am bedingten Zulassungsverfahren der europäischen Arzneimittelbehörde EMA. Dieses Verfahren erleichtert die Zulassung dadurch, dass die Pharmafirmen weitere klinische Studien auch nach der Zulassung noch eingeben können. Die Anforderungen einer regulären Zulassung sind also nicht mehr unmittelbar zu erfüllen, sondern erst, wenn genügend empirische Evidenz vorliegt. Dies ist insofern ausschlaggebend, weil für viele OLU-Anwendungen nur wenig empirische Evidenz vorhanden ist. Eine erleichterte Zulassung schafft

damit für Pharmafirmen Anreize, OLU-Medikamente vermehrt in „on label“ zu ändern. Das Verfahren scheint sich insofern zu bewähren, als einzelne Medikamente nach einer bedingten Zulassung die normale Zulassung erreicht haben. Die Zulassung erleichtern würde auch, wenn Swissmedic vermehrt ausländische Bewilligungen/Ablehnungen (von EMA/FDA) übernehmen würde.

Falls die Medikamente anschliessend vom BAG auf die SL-Liste gesetzt werden, ist die Übernahme durch die Krankenversicherung gesichert und Ungleichheiten beim Einsatz dieses Medikamentes (ungleiche Vergütung, versteckte Rationierung) können vermieden werden. Grundsätzlich bringt der Lösungsvorschlag aber nur dann eine Verbesserung, wenn die vereinfacht zugelassenen Arzneimittel anschliessend durch das BAG in die SL aufgenommen werden und nicht mit Limitationen belegt werden. Dies setzt voraus, dass die Nachweise für das vereinfachte Zulassungsverfahren und die Nachweise für die SL Aufnahme aufeinander abgestimmt sind.

Für die Versicherer hat die Lösung zur Folge, dass ihr Aufwand sinkt, weil sie weniger OLU-Fälle bearbeiten müssen. Neben Off-Label-Anwendungen lässt sich die erleichterte Zulassung auch auf Hors-Liste-, Unlicensed-Use- und Compassionate-Use-Medikamente anwenden. Keine Verbesserung erzielt diese Lösung bei Off-Limitation-Medikamenten. Diese sind bereits von Swissmedic zugelassen, ihre Anwendung liegt aber ausserhalb des vom BAG genehmigten Geltungsbereichs. Unklar ist, ob die Lösung auf dem Verordnungsweg durchgesetzt werden könnte (analog zum per Anfang 2013 in Kraft getretenen beschleunigten Verfahren)²⁹. Für die Umsetzung verantwortlich wären Swissmedic und das BAG.

1b. Antrag durch Dritte

In der Regel kennen die Pharmafirmen die empirische Evidenz ihrer Medikamente am besten. Sie entscheiden aufgrund von Wirtschaftlichkeitsüberlegungen, ob sie eine Zulassungserweiterung beantragen. Daneben generieren auch Ärzte empirische Evidenz (insbesondere zu Typologisierung und Dosierung). Von mehreren Akteuren wurde deshalb der Vorschlag vorgebracht, dass Zulassungsanträge nicht ausschliesslich von der zuständigen Pharmafirma sollen eingereicht werden können, sondern auch von anderen Akteuren, wie eben z.B. Ärzten. Der Vorteil dieser

²⁹ Damit Medikamente schneller verfügbar werden, hat Swissmedic zusätzlich auf Anfang 2013 ein beschleunigtes Verfahren eingeführt. Gegen Voranmeldung und eine höhere Zulassungsgebühr werden Medikamente innerhalb von 270 statt 330 Tagen behandelt. Daneben gibt es auch noch ein weiteres beschleunigtes Verfahren, welches die Zulassung innerhalb von 140 Tagen prüft. Zu diesem Verfahren werden aber nur Medikamente zugelassen, die zum Wohle von Patienten möglichst rasch erhältlich sein sollen. Sie müssen etwa eine Krankheit betreffen, für die es bisher keine befriedigende Behandlung gibt. Ein drittes Verfahren betrifft Medikamente für seltene Krankheiten. Diese werden von Swissmedic zugelassen, ohne dass sie dafür Gebühren erheben (Tages-Anzeiger vom 28.8.2012).

Lösung liegt darin, dass Dritte die Zulassung unabhängig von der Wirtschaftlichkeit beantragen könnten.

Da es gemäss Swissmedic nicht möglich ist, dass Dritte die Zulassung für ein Produkt beantragen (ZulassungsinhaberIn ist für das Produkt haftbar)³⁰, wäre zu klären, ob Anträge durch Dritte bei Off-Limitation-Fällen angewendet werden könnten.³¹ In diesem Fall könnten Dritte beim BAG die Aufnahme auf die SL und damit die Vergütung durch die OKP beantragen (zweites „Label“ für die Erstattungsfähigkeit, „Zweit-SL“). Eine Zulassung durch Dritte hätte zur Folge, dass vermehrt Off-Limitation-Anwendungen in On-Label-Anwendungen gewandelt werden. Dadurch wird die Vergütung eindeutig geregelt und Ungleichbehandlungen werden vermieden. Damit Drittanträge auch tatsächlich eingereicht werden, sollte das Antragsverfahren – vor allem bei Minimalabweichungen von bereits bewilligten Indikationen – möglichst niederschwellig ausgestaltet werden. Unklar ist, ob diese Lösung rechtlich umsetzbar ist und falls ja, inwieweit die rechtlichen Grundlagen angepasst und die Preise bestehender On-Label-Anwendungen dadurch beeinflusst werden.

Um die Indikationserweiterung von nicht zugelassenen Anwendungen zu fördern (OLU i.e.S, Hors-Liste), schlägt ein Akteur vor, dass Swissmedic die Fachinformationen wie vorgesehen systematisch und regelmässig überprüfen sollte.

1c. Anpassung des Preisfestsetzungsverfahrens

Die Pharmabranche (interpharma und vips) hat zusammen mit santésuisse das sogenannte Prävalenzmodell für Indikationserweiterungen ausgearbeitet.³² Ziel des Modells ist es, das Preisfestsetzungsverfahren so anzupassen, dass Pharmafirmen nicht mit einer Reduktion des Gesamtumsatzes rechnen müssen, wenn sie Indikationserweiterungen zur Aufnahme auf die SL beantragen. Sie begründen diesen Vorschlag damit, dass neue Indikationen zusätzliche Kosten für klinische Studien verursachen. Das Modell sieht vor, dass durch die Preisanpassung lediglich der erwartete Mehrumsatz beschränkt wird, der sich durch die höhere Absatzmenge ergibt. Der Mehrumsatz soll auf 65% seines geschätzten Potenzials limitiert werden. Wenn beispielsweise ein Mehrumsatz von 2 Mio. CHF erwartet wird, dann soll der Preis des Arzneimittels so angepasst

³⁰ Ein Akteur schlägt vor, zu prüfen, inwieweit Dritte haftbar gemacht werden können.

³¹ Bei den anderen Fällen schlägt Swissmedic vor, dass sich Ärzte/Patientenorganisationen/NGO mit der ZulassungsinhaberIn in Verbindung setzen und darlegen, dass es einen medical need und erste Erkenntnisse zur Wirksamkeit gibt. Die ZulassungsinhaberIn soll dadurch motiviert werden, die Forschung voranzutreiben und Indikationserweiterung oder Anwendungserweiterung zu beantragen.

³² Gemäss BAG 2013 wird das Prävalenzverfahren per 1.6.2013 in Kraft gesetzt.

werden, dass der Mehrumsatz nur 1.3 Mio. CHF beträgt.³³ Der erwartete Mehrumsatz wird anhand der Mengenausweitung geschätzt, die sich aus der Indikationserweiterung und der zu erwartenden Prävalenzdaten der entsprechenden Erkrankung ergibt. Mit diesem Vorgehen wird der Fehlanreiz reduziert, dass Pharmafirmen infolge der zu erwartenden Preissenkung auf Indikationserweiterungen verzichten. Im Vergleich zu heute kann damit zumindest eine gewisse Preissenkung erwartet werden. Der Vorschlag betrifft vor allem Off-Limitation-Anwendungen, für die bereits eine Swissmedic-Zulassung vorliegt, die vom BAG aber mit einer Limitatio belegt sind.

1d. Konsequenter Einsatz von Tumorboards

Tumorboards dienen dazu, in interdisziplinären Tumorfallbesprechungen das optimale therapeutische Vorgehen für jeden einzelnen Tumorfall zu erarbeiten. Damit können die Gefahr von Fehlbehandlungen gemindert und auch Ungleichbehandlungen bei der Behandlung und versteckte Rationierungen reduziert werden. Tumorboards könnten zudem dazu beitragen, dass Off-Label-Medikamente erst eingesetzt werden, wenn gleichwertige On-Label-Therapien ausgeschöpft sind. Auf der anderen Seite können Tumorboards Anwendungen empfehlen, wenn die Off-Label-Anwendung aktiver ist als On-Label-Anwendungen.

4.3. ANSÄTZE ZUR VEREINHEITLICHUNG DER NUTZENBEWERTUNG

Die folgenden Lösungsansätze zielen darauf ab, dass der Nutzen vergleichbarer Fälle gleich bewertet und die Fälle damit auch gleich vergütet werden. Damit soll das Problem des ungleichen Zugangs beseitigt oder zumindest gemindert werden.

2a. Branchenmodell für Krankenversicherer

Beim Branchenmodell stellen wir uns vor, dass sich die Versicherer auf ein einheitliches Modell zur Bewertung der OLU-Fälle einigen. Mit einem einheitlichen Modell stellen alle Versicherer die gleichen Anforderungen an die Wirksamkeit, verwenden alle die gleichen Bewertungskriterien. Damit wird sichergestellt, dass bei gleichen Fällen auch das gleiche Ergebnis bezüglich der Vergütung resultiert. Das Modell könnte zudem dazu beitragen, dass die Fälle schneller (weil standardisiert) bearbeitet werden.

³³ Bezogen auf das oben genannte Beispiel von Roche, bedeutete das eine Reduktion von 0.7 Mio. anstelle von 12 Mio. (20% vom bisherigen Gesamtumsatz von 60 Mio.).

Bei den meisten Krankenversicherern stösst die Möglichkeit eines Branchenmodells auf hohe Akzeptanz. Wichtig ist ihnen, dass das Modell von allen Akteuren akzeptiert wird und dass es nutzenorientiert und transparent ausgestaltet ist. Drei Modelle bestehen bereits: das Modell von Helsana und das 9-Felder-Modell der SGV sowie das evidenzbasierte Nutzenbewertungsmodell der SGM0 (siehe Abschnitt 3.2.3). Nach Ansicht der Modellentwickler schliessen sich die Modelle von Helsana und SGV nicht aus. Sie seien durchaus ergänzend einsetzbar, wobei das Modell Helsana eher für komplexere Fälle geeignet ist. Nicht gelöst sind mit diesen Modellen die sehr seltenen Fälle, für die nur sehr wenige empirische Evidenz vorliegt. Diese Fälle sind und bleiben Einzelfälle. Im Gegensatz zum Helsana-Modell ist beim 9-Felder-Modell die Finanzierung der Vergütung nicht geregelt (Aufteilung der Kosten zwischen Versicherer und Pharmafirma).

Ein Nutzenbewertungsmodell kann ausserdem als Instrument eingesetzt werden, um den Patienten die Entscheidung eines Versicherers bezüglich Vergütung besser erklären zu können. Aus Sicht der Modellentwickler wäre es ausserdem wünschbar, wenn die behandelnden Ärzte die Modelle bereits dann einsetzen würden, wenn sie die Möglichkeit von OLU prüfen. In dieser Phase könnten die Modelle den Ärzten rasch aufzeigen, ob dem Kostengutsprache-Gesuch Erfolg beschieden sein wird.

2b. Gemeinsames Gremium

Ein anderer Lösungsvorschlag sieht vor, dass nicht mehr die einzelnen Krankenkassen, sondern ein fachlich kompetentes, unabhängiges und akzeptiertes Expertengremium über die Off-Label-Vergütung entscheidet. Der Vorschlag orientiert sich an ausländischen Ansätzen, die bereits bestehen und die sich bewährt haben (Off-Label-Expertengruppe in Deutschland, Experteneinschätzungen in den USA, welche Listen mit vergütungsfähigen Off-Label-Anwendungen bereitstellen, siehe Abschnitt 2.5). Die Schweiz könnte selber ein solches Gremium einführen oder die Empfehlungen internationaler Gremien übernehmen. Im ersten Fall erstellt die Expertengruppe eine Liste, auf denen Arzneimittel und anerkannte Anwendungsmöglichkeiten im Off-Label-Use geführt werden. Die Entscheidungen dieses Expertengremiums sind für die Krankenkassen – zumindest für die ersten Behandlungszyklen – verbindlich. Denkbar wäre, dass eine solche Off-Label-Therapie eingesetzt werden kann unter der Voraussetzung, dass nach einer bestimmten Frist (z.B. zwei Monate) eine Rückmeldung über den Therapieverlauf erfolgt und dass die Therapie nur bei Erreichen der vom gemeinsamen Gremium festgelegten Ziele weitergeführt wird. In der Anfangsphase der Therapie sind die Kosten durch die Versicherer zu vergüten oder bei entsprechender Vereinbarung zwischen Versicherer und Hersteller aufzuteilen. Über die Kostenübernahme für die Weiterbehandlung entscheidet das Gremium in Abhängigkeit vom Behand-

lungserfolg. Gegenüber dem Branchenmodell hätte dieser Vorschlag den Vorteil, dass die Beurteilung ganz seltener Fälle breiter abgestützt wäre.

Der Vorschlag, die Empfehlungen von internationalen Gremien zu übernehmen, trägt ausserdem dem Umstand Rechnung, dass immer seltenere Krebsarten bestimmt werden, für die mangels Teilnehmer in der Regel keine grossen Studien durchgeführt werden können. Internationale Gremien vereinen die Erfahrungen von Spezialisten für die Behandlung von seltenen Fällen.

Die Empfehlungen eines gemeinsamen Gremiums können dazu beitragen, Unsicherheiten in Bezug auf die Anwendung von Off-Label-Medikamenten zu mindern. Grundsätzlich ist der Ansatz für alle Fälle einsetzbar. Fraglich ist allerdings, ob das Expertengremium schnell genug Entscheide treffen kann. OLU-Fälle müssen in der Regel rasch entschieden werden. Im Zweifelsfall muss der Therapiebeginn zugesichert sein. Nach den ersten Behandlungen sollte wie oben beschrieben eine Rückmeldung erfolgen, welche beurteilt, ob ein Ansprechen/klinischer Benefit vorliegt und eine Weiterbehandlung sinnvoll ist. Ein weiterer Nachteil dieses Modells ist, dass es quasi eine Schattenliste zur SL generiert und dadurch das eigentliche Zulassungsverfahren untergräbt.

2c. BAG-Modell

Die Lösung eines BAG-Modells deckt sich mit dem Branchenmodell. Im Gegensatz zum Branchenmodell werden die Anforderungen und Bewertungskriterien aber nicht von der Branche, sondern vom BAG festgelegt. Fraglich ist, inwieweit eine solche Lösung bei den betroffenen Akteuren breit akzeptiert wäre.

2d. Registrierung von OLU-Krebsfällen

Ergänzend zu den obigen Vorschlägen ist der Vorschlag zu sehen, Off-Label-Anwendungen bei Krebsfällen zu registrieren. Damit wird eine wissenschaftliche Datenbasis geschaffen und die medizinische Evidenz verbessert. Onkologen können diese dazu verwenden, Pharmafirmen zum Zulassen von Indikationserweiterungen zu motivieren. Eine Registrierung unterstützt ausserdem die Standardisierung von OLU-Vergütungen, indem sie den Experten- und Branchengremien als Grundlage dient. Um eine systematische Registrierung der Krebsfälle sicherzustellen, hat das BAG am 7. Dezember 2012 ein Gesetz über die Krebsregistrierung in die Vernehmlassung geschickt. Ziel der Vorlage ist es, die Datenerfassung zu standardisieren und den Umgang mit den Daten einheitlich zu regeln. Für die Erfassung soll auf bestehenden Strukturen der Krebsregistrierung in den kantonalen und regionalen Krebsregistern aufgebaut werden. Oncoswiss und

die Krebsliga Schweiz haben sich in der Vernehmlassung dafür eingesetzt, dass Krankheits- und Therapieverlauf Bestandteil des Mindestdatensatzes werden.³⁴

4.4. ANSÄTZE BETR. DIE FINANZIERUNG DER VERGÜTUNG

Diese Vorschläge regeln, wer die Kosten zu tragen hat, wenn die Krankenkasse grundsätzlich den Entscheid getroffen hat, dass das OLU-Medikament vergütet wird.

Aus Sicht der Ärzte und Patienten sollte das Vergütungsverfahren so ausgestaltet sein, dass es nicht zu versteckter Rationierung kommt und dass Versicherer und Pharmafirmen die Finanzierung im Vergütungsfall unter sich regeln.

3a. Höhere Kostenbeteiligung der Pharmafirmen

Ein Problem der heutigen Situation sei, dass sich Pharmafirmen – vor allem amerikanische Firmen – zu wenig an der Finanzierung von OLU-Medikamenten beteiligen (siehe Abschnitt 2.4). Verschiedene Akteure (unterschiedlicher Herkunft) schlagen deshalb vor, dass sich die Pharmaunternehmen stärker an den Kosten für Off-Label-Medikamente beteiligen. In diese Richtung geht die Vereinbarung zwischen Helsana und Roche/Novartis (siehe Abschnitt 3.2.3), welche einen nutzenabhängigen Preisnachlass der Pharmafirmen vorsieht. Einzelne Akteure schlagen vor, dass das BAG explizite Vorgaben für die Kostenteilung machen soll oder dass Pharmafirmen beim Einsatz eines Medikaments im Off-Label-Use generell beispielsweise nur 50% des SL-Preises bekommen.

Eine höhere Kostenbeteiligung der Pharmafirmen reduziert kurz-/mittelfristig die Umsätze bei den Pharmafirmen. Längerfristig schafft die Lösung aber Anreize bei den Pharmafirmen, Indikationserweiterungen zu beantragen, weil das Medikament dann von den Krankenversicherern vollständig vergütet werden muss und sich die Pharmafirmen nicht mehr an der Finanzierung beteiligen müssen.

Eine höhere Kostenbeteiligung schafft ausserdem Anreize für die Versicherer, Kostengut-sprache gesuche vermehrt zu genehmigen, da sie selber weniger Kosten zu tragen hätten. Unklar ist, ob dieser Vorschlag innerhalb der gegebenen rechtlichen Bestimmungen möglich ist.

³⁴ Siehe Stellungnahme der Krebsliga Schweiz zur Vernehmlassung des Bundesgesetzes über die Registrierung von Krebserkrankungen (KRG), <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/10374/13714/index.html?lang=de>. Nach Ansicht der Krebsliga Schweiz könnten klinische Krebsregister dazu beitragen, die empirische Evidenz von OLU-Anwendungen zu verbessern. (Steigt die Zahl einer OLU-Anwendung, so könne dies als Hinweis darauf gedeutet werden, dass das Medikament wirkt).

3b. Vergütung des Herstellerpreises

Von Seiten der Vereinigung der Pharmaunternehmen in der Schweiz vips kommt der Vorschlag, Art. 71a und b KVV so anzupassen, dass der Versicherer den vom Hersteller bestimmten Preis vergütet (vips 2012). Besteht zwischen dem Preis und dem therapeutischen Nutzen ein offensichtliches Missverhältnis, wird im Rechtsmittelverfahren über die Leistungspflicht entschieden. Solange bis das Rechtsmittelverfahren abgeschlossen ist, bezahlt der Versicherer den vom Hersteller bestimmten Preis. Wird der Preis in der Folge reduziert, zahlt der Hersteller dem Versicherer die Differenz zurück.

Dieser Vorschlag bezieht sich wie der vorangegangene Ansatz auf die Finanzierung der Vergütung. Im Gegensatz zum vorangehenden Vorschlag wird das Finanzierungsrisiko hier auf die Versicherer abgewälzt. Für die Versicherer dürfte diese Variante deutlich aufwändiger ausfallen als der oben genannte Ansatz einer höheren Kostenbeteiligung durch die Versicherer (Lösung 3.a.), weil sie mit langwierigen und teuren Rechtsmittelverfahren rechnen müssen. Damit sinkt bei ihnen der Anreiz, Kostengutsprachegehalte zu genehmigen. Dies führt seinerseits dazu, dass die Ärzte die Erfolgsaussichten eines Kostengutsprachegehalts geringer einschätzen und das Risiko einer versteckten Rationierung steigt.

3c. Risikoausgleich mit Medikamentengruppen

Ein weiterer Vorschlag sieht vor, die Medikamentengruppen in den Risikoausgleich der Versicherer einzubeziehen. Primär wird dadurch der Anreiz für Risikoselektion auf Seiten der Versicherer reduziert. Für OLU wichtiger ist aber, dass dadurch auch der Anreiz gemindert wird, dass Krankenkassen aus Kostenüberlegungen die Vergütung von OLU ablehnen, weil sie für Patienten mit hohen Medikamentenkosten über den Risikoausgleich kompensiert werden. Damit steigen die Chancen, dass ein Kostengutsprachegehalt genehmigt wird. Dies führt seinerseits dazu, dass die Ärzte die Erfolgsaussichten eines Kostengutsprachegehalts höher einschätzen, wodurch das Risiko einer versteckten Rationierung sinkt. Ungleichbehandlungen infolge unterschiedlicher Bewertung durch die Versicherer werden dadurch jedoch nicht eliminiert. Auf jeden Fall wären für diesen Vorschlag die rechtlichen Bestimmungen anzupassen (Verordnung über den Risikoausgleich in der Krankenversicherung VORA).

3d. Härtefonds/Risikopool

Einzelne Befragte schlagen vor, dass die Krankenkassen einen Fonds einrichten, aus dem Off-Label-Medikamente gezahlt werden. Der Vorschlag sieht vor, dass die Pharmaindustrie den Fonds mitfinanziert. In eine ähnliche Richtung geht der Vorschlag eines Risikopools, aus dem

die Behandlung von teuren Krankheiten finanziert wird. Damit wird auch hier der Anreiz gemindert, dass Krankenkassen aus Kostenüberlegungen die Vergütung von OLU ablehnen, weil die Kosten über den gemeinsamen Fonds finanziert werden. Damit steigen die Chancen, dass ein Kostengutsprachege such genehmigt wird. Dies führt seinerseits dazu, dass die Ärzte die Erfolgsaussichten eines Kostengutsprache gesuchs höher einschätzen, wodurch das Risiko einer versteckten Rationierung sinkt. Ungleichbehandlungen infolge unterschiedlicher Bewertung durch die Versicherer werden dadurch jedoch nicht eliminiert. Versicherer stehen einem Risikopool eher ablehnend gegenüber (wenngleich die Gründe nicht im Zusammenhang mit OLU stehen).³⁵ Auch die Pharmaindustrie sieht keine Notwendigkeit für einen Risikopool, wenn die Preisfestsetzung bei Off-Limitation-Fällen angepasst wird (siehe Abschnitt 1c.), weil die restlichen OLU-Fälle dann nicht mehr ins Gewicht fallen würden.

³⁵ Versicherer sind der Ansicht, dass die Anreize für Leistungsmanagement und Kostenkontrolle untergraben werden.

5. BEURTEILUNG UND EMPFEHLUNGEN

Das Grundproblem der heutigen Situation ist, dass OLU-Medikamente dem Patienten je nach Krankenkasse möglicherweise ungleich vergütet werden. Weitere Ungleichheiten können sich auch bei der Behandlung ergeben, wenn ein OLU-Medikament aufgrund einer ungesicherten Vergütung vom Arzt gar nicht eingesetzt wird. Zentraler Punkt bei der Beurteilung der Lösungsansätze ist deshalb, inwieweit diese Lösungsansätze die Ungleichheiten bezüglich Vergütung und Einsatz zu mindern vermögen. Zu diesem Zweck werden die Lösungsansätze bzw. ihre Wirkungen auf die verschiedenen Akteure – Patienten, Ärzte, Versicherer, Pharmaunternehmen etc. – anhand verschiedener Kriterien grob beurteilt. Die Beurteilung gibt erste Hinweise auf Unterschiede und Trade-offs der verschiedenen Ansätze. Für die Beurteilung werden folgende Kriterien herangezogen:

- › **Zielerreichung** (Effektivität): Inwieweit trägt der Ansatz dazu bei, das angestrebte Ziel – weniger Ungleichbehandlungen bezüglich Therapie (wird versteckte Rationierung eingedämmt?) und Vergütung (werden vergleichbare Fälle gleich entschieden?) – zu erreichen? Inwieweit werden mit den einzelnen Ansätzen alle Fälle – OLU, Off-Limitation, Hors-Liste, Unlicensed-Use – abgedeckt? Inwieweit lassen sich die einzelnen Ansätze untereinander kombinieren und erlauben so, das Grundproblem ganzheitlich auf allen Ebenen anzugehen?
- › **Umsetzbarkeit/Nebeneffekte**: Wie aufwendig ist es, die einzelnen Ansätze umzusetzen? Inwieweit sind die Ansätze innerhalb der gegebenen Rahmenbedingungen und Gesetze realisierbar? Haben die Ansätze bei den Akteuren und in der politischen Diskussion eine Chance? Mit welchen (unerwünschten) Nebeneffekten ist zu rechnen?

Gemessen an den Kriterien Zielerreichung, Umsetzbarkeit/Nebeneffekte, schätzen wir die Hauptansätze *im Sinne einer ersten groben Triage* wie folgt ein:

GROBEINSCHÄTZUNG DER ANSÄTZE			
Ansätze	Einschätzung der Eignung	Zielerreichung	Umsetzbarkeit/Nebeneffekte
1. Ziel: Eindämmung von OLU			
1a. Vereinfachung der Zulassung bei Indikationserweiterungen	●●●	Anreiz für Zulassungserweiterung Weniger OLU-Fälle (und in der Folge weniger Anreiz für versteckte Rationierung) Nicht anwendbar auf Off-Limitation	Anpassung Rechtsgrundlagen
1b. Möglichkeit für Zulassung durch Dritte (Zweitlabel)	●●	Anreiz für Antrag auf SL-Aufnahme Weniger Fälle Nur für Off-Limitation-Fälle	Aus rechtlicher Sicht problematisch Pharmafirmen ablehnend
2. Ziel: Vereinheitlichung der Nutzenbewertung			
2a. Branchenmodell für Krankenversicherer	●●●	Einheitliche Bewertung vergleichbarer Fälle Nicht für sehr seltene Fälle Finanzierung nicht geregelt	Versicherer mehrheitlich zustimmend BAG eher ablehnend Erleichterung der Kommunikation ggü. Patienten Beurteilung für Ärzte abschätzbar
2b. Gemeinsames Expertengremium	●●	Für sehr seltene Fälle Einheitliche Bewertung	Lange Entscheidungsdauer „Schattenliste“, BAG eher ablehnend
3. Ziel: Regelung der Finanzierung der Vergütung			
3a. Höhere Kostenbeteiligung der Pharmafirmen	●●	Anreiz für Indikationserweiterungen Ungleiche Nutzenbewertungen nicht gelöst	Anpassung Rechtsgrundlagen Pharmafirmen teils ablehnend/teils zustimmend
3b. Vergütung des Herstellerpreises	●	Begünstigt versteckte Rationierung Ungleiche Nutzenbewertungen nicht gelöst	Langwierige Verfahren Mehraufwand für Versicherer Anpassung Rechtsgrundlagen
Weitere Ansätze			
1c. Anpassung des Preisfestsetzungsverfahrens (Prävalenzmodell)	wird per 1.6.2013 umgesetzt		
1d. Konsequenter Einsatz von Tumorboards	●●●	Geringeres Risiko von Fehlbehandlungen	In Ärztekreisen breit akzeptiert
2c. BAG-Modell	●	Siehe 2a.	Falls Branchenmodell nicht realisiert Akzeptanz fraglich
2d. Registrierung von OLU-Krebsfällen	Gesetzesentwurf vorliegend		
3c. Risikoausgleich mit Medikamentengruppen	●●	Anreize für Genehmigung steigen Ungleichbehandlungen nicht eliminiert	Anpassung Rechtsgrundlagen
3d. Härtefonds/Risikopool	●	Anreize für Genehmigung steigen Ungleichbehandlungen nicht eliminiert	Akzeptanz fraglich

Tabelle 7 ●●●: Eher geeignet. ●●: Teilweise geeignet. ●: Eher weniger geeignet.

Empfehlungen

Ausgehend von der Beurteilung empfehlen wir der KLS, schwergewichtig folgende Ansätze zur Diskussion zu stellen:

- › Vereinfachte Zulassung (Ansatz 1a) und Zulassung durch Dritte (Ansatz 1b), um OLU-Fälle zu reduzieren.
- › Branchenmodell zur einheitlichen Nutzenbewertung für Versicherer (Ansatz 2a), um die Gleichbehandlung in vergleichbaren Fällen zu gewährleisten. Zusätzlich unabhängiges Expertengremium (Ansatz 2b) für verbindliche Entscheide zu (sehr) seltenen Fällen, die mit dem Nutzenbewertungsmodell nicht bestimmt werden können.
- › Regelung der Beteiligung der Pharmafirmen an der Vergütung (Ansatz 3a), um eine nutzenorientierte Vergütung sicherzustellen.
- › Ergänzend Tumorboards (Ansatz 1d) und systematische Registrierung von OLU-Krebsfällen (Ansatz 2d).

Aus unserer Sicht sind die Ansätze zur Eindämmung von OLU und die Ansätze zur Vereinheitlichung der Nutzenbewertung komplementär und gemeinsam in die Diskussion einzubringen. Die Regelung der Finanzierung sollte ausserdem vorzugsweise mit einem Branchenmodell verknüpft werden.

Wie die vorliegende Studie zeigt, liegen zum Einsatz und Ausmass von OLU nur wenige Daten vor. Neben den erwähnten Stossrichtungen sollten deshalb die Anwendung und Entwicklung von OLU in Zukunft besser erfasst und dokumentiert werden.

ANNEX

A. AUSLAND

A.1 AUSMASS

Auch im Ausland gibt es Studien über die Verbreitung von OLU bei Krebsbehandlungen (Levéque, 2008). Studienergebnisse zum Ausmass von Off-Label-Use bei Krebsbehandlungen variieren jedoch stark. Das National Comprehensive Cancer Network hat im Jahr 2005 den Anteil der Off-Label-Medikamente bei Krebstherapien auf 50–75% geschätzt (Pfister, 2012). Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über neuere Studien zum Ausmass von Off-Label-Use bei Krebsbehandlungen in verschiedenen Ländern. Die Studien schätzen den Anteil auf zwischen 6.7% und 33.2%. Allerdings sind die Ergebnisse wegen der unterschiedlichen Studiendesigns (Population, betrachtete Krebsarten, Stichprobengrösse etc.) schwer zu vergleichen.

AUSMASS VON OFF-LABEL-USE BEI KREBSBEHANDLUNGEN						
Population	Krebsarten	Land	Publikations-jahr	Setting	Anzahl untersuchte Verschreibungen	Anteil OLU in %
Erwachsene (n=1'206)	Onkologie, ausser Lunge, Kopf und Nacken	Frankreich	2005	Spital	6'168	6.7%
Erwachsene (n=130)	Chemotherapie, Hormonbehandlung	Australien	2004	Spital	47	30% <i>(18%)</i>
Erwachsene (n=2'018)	Onkologie	USA	1991	–	5'000	33.2%
Kinder (n=57)	Haupts. akute Leukämie	Frankreich	2006	Spital	–	30%
Kinder (n=51)	Haupts. akute Leukämie	UK	2003	Spital	240	13.3%
<i>Kinder (n=2947)</i>	<i>Alle Behandlungen</i>	<i>Schweden</i>	<i>2012</i>	<i>Spital</i>	<i>11'294</i>	<i>34%</i>

Tabelle 8 Quelle: Levéque 2008. *Kursiv: Werte, die für alle Behandlungen gelten, nicht nur für Krebs.*

A.2 RECHTLICHE RAHMENBEDINGUNGEN IN AUSGEWÄHLTEN LÄNDERN

A.2.1 DEUTSCHLAND

(a) Zulassungsverfahren

Im Unterschied zur Schweiz kommen in Deutschland neben dem nationalen Zulassungsverfahren auch europäische Zulassungsverfahren zur Anwendung. Für neuartige Krebsmedikamente ist das zentralisierte europäische Verfahren vorgeschrieben. Zulassungen über das zentralisierte Verfahren gelten für den gesamten europäischen Raum. Dies hat für Hersteller den Vorteil, dass sie zugelassene Arzneimittel auf einem wesentlich grösseren Markt absetzen können. Potenziell erhöht dies das Interesse der Hersteller, Indikationserweiterungen zuzulassen, was zu einem geringeren Ausmass an Off-Label-Anwendungen führen kann.

Da es für Hersteller aus wirtschaftlichen Überlegungen trotzdem häufig sinnvoller ist, keine Indikationserweiterung oder Änderung zuzulassen, gibt es im europäischen Arzneimittelrecht Erleichterungen und Anreize: so sind beschleunigte Verfahren (fast track approval), frühzeitige Zulassungen mit Auflagen zur Nachlieferung bestimmter Daten (conditional approval, Zulassung unter „exceptional circumstances“) oder die Verlängerung des Patentschutzes möglich. Krebsmedikamente wurden zwischen 1995–2005 zu fast 30% anhand eines speziellen Zulassungsverfahrens zugelassen (EMA, 2011 Präsentation).

(b) Erstattungsfähigkeit

Wie in der Schweiz, gilt auch in Deutschland, dass nur zugelassene Indikationen erstattungsfähig sind. Off-Label-Anwendungen sind also grundsätzlich nicht erstattungsfähig. Verschiedene gesetzliche Bestimmungen weisen aber auf die Bedeutung von Off-Label-Anwendungen hin und legen Bedingungen für die Kostenerstattung fest. Gemäss einem Grundsatzurteil des Bundessozialgerichts (BSG) kommt eine Kostenerstattung in Betracht, wenn es sich (1) um eine schwerwiegende Krankheit handelt, (2) keine andere Therapie verfügbar ist und wenn (3) gemäss Datentlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg erzielt werden kann (Wirksamkeitsnachweis) (von der Schulenburg et al. 2009). Ein Bundesverfassungsgerichtsurteil spezifiziert geringere Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis bei lebensbedrohlichen oder im Regelfall tödlich verlaufenden Krankheiten. Ausserdem gibt es seit 2002 eine Expertengruppe, die feststellen soll, in welchen Fällen bei der Behandlung von schweren Krankheiten Off-Label-Anwendungen eingesetzt werden können. Die Empfehlungen der Expertengruppe sind in speziellen Abschnitten der Arzneimittel-Richtlinie als verord-

nungsfähig oder nicht verordnungsfähig festgehalten, ergänzen damit also die Positivliste der erstattungsfähigen Arzneimittel.

(c) Vergütung

Die Frage, ob die Kosten erstattet werden, wird in Einzelfallentscheidungen von Krankenversicherungen getroffen. Dabei orientieren sie sich an den Stellungnahmen der Medizinischen Dienste der Krankenkassen (MDK). Von diesen medizinischen Diensten gibt es einen pro Bundesland, was zu 16 sehr unterschiedlichen Handhabungen führen kann. Daher könnte es sinnvoll sein, beim MDK eine zentrale Stelle einzurichten, die bundesweit gültige Gutachten zu Off-Label-Anwendungen erstellt.

A.2.2 ÖSTERREICH

(a) Zulassungsverfahren

Da auch Österreich EU-Mitglied ist, kommen bei der Zulassung von Krebsmedikamenten ebenfalls das zentralisierte Verfahren sowie die Zulassungserleichterungen auf EU-Ebene zur Anwendung (siehe oben).

(b) Erstattungsfähigkeit

Auch in Österreich ist die Zulassung die Voraussetzung für die Aufnahme in die Positivliste, den Erstattungskodex (EKO). Ist eine Arzneispezialität nicht im Erstattungskodex aufgeführt, was für Off-Label-Anwendungen zutrifft, schließt das aber eine Erstattungsfähigkeit „in begründeten Einzelfällen“ nicht aus (Kopetzki). Bedingungen sind, dass die Behandlung (1) aus zwingenden therapeutischen Gründen notwendig ist, (2) nicht mit Anwendungen aus dem Erstattungskodex durchgeführt werden kann und (3) eine Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes vorliegt (Allgemeines Sozialversicherungsgesetz ASVG).

Eine österreichische Besonderheit sind die unterschiedlichen Bereiche im EKO (grüner, gelber und roter Bereich). Interessant ist der rote Bereich: ihm sind Arzneimittel zugeordnet, die neu sind oder für die das Aufnahmeverfahren in den EKO zwar noch läuft, die aber unter bestimmten Bedingungen bereits erstattet werden können. Durch diese Möglichkeit verringert sich die Menge der Arzneispezialitäten, für die eine Einzelfallbeurteilung vorgenommen werden muss.

(c) Vergütung

Bei Arzneispezialitäten, die nicht im EKO aufgeführt sind, führen Krankenkassen Beurteilungen durch, ob es sich um begründete Einzelfälle handelt. Eine Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes der jeweiligen Krankenkasse und eine Begründung durch den verordnenden Arzt sind dabei für eine Kostenübernahme notwendig. Es gibt keine spezielle gesetzliche Regelung für die Kostenübernahme. Es gibt keinen Unterschied zu den im EKO aufgeführten Preisen und die Krankenkasse bezahlt die Arzneispezialität zur Gänze.

A.2.3 SCHWEDEN**(a) Zulassungsverfahren**

Auch im Falle von Schweden, als Mitglied der EU, kommen bei der Zulassung von Krebsmedikamenten das zentralisierte Verfahren sowie die Zulassungserleichterungen auf EU-Ebene zur Anwendung (siehe oben).

(b) Erstattungsfähigkeit

In Schweden wird die Erstattungsfähigkeit von Medikamenten für die ambulante Versorgung von der nationalen Behörde Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) festgelegt. Im Prinzip gelten auch in Schweden Off-Label-Anwendungen als nicht erstattungsfähig. Die TLV legt aber die Erstattungsfähigkeit in der Regel für das gesamte Medikament fest und beschränkt sie nicht auf einzelne Indikationen. Dieses Vorgehen gibt Ärzten eine hohe Flexibilität bei Off-Label-Verschreibungen.

(c) Vergütung

Da das schwedische Gesundheitssystem steuerfinanziert ist, ist die Vergütung wenig problematisch. Für die Gesundheitsversorgung sind allerdings die einzelnen Regionalverwaltungen verantwortlich. Dadurch kann die Umsetzung der Vorgaben der TLV zwischen den einzelnen Regionalverwaltungen, auch in Bezug auf OLU, unterschiedlich sein, z.B. aufgrund der jeweils eigenen Finanzierungspläne, unterschiedlicher Interpretation der Empfehlungen der TLV oder dem unterschiedlichem Zugang zu medizinischen Spezialisten.

A.2.4 USA

(a) Zulassungsverfahren

Neue Arzneimittel und neue Indikationen müssen in den USA von der United States Food and Drug Administration (FDA) zugelassen werden. Erleichterungen für die Zulassung von neuen Indikationen oder spezielle Verfahren für Krebsmedikamente sind keine bekannt. Für die Zulassung von Krebsmedikamenten hat die FDA eine eigene Abteilung (Office of Hematology and Oncology Drug Products) mit Experten eingerichtet, welche zu einer schnelleren Überprüfung der Gesuche beitragen (www.fda.gov).

(b) Erstattungsfähigkeit und Vergütung

Alle Anwendungen von Arzneimitteln, die von der FDA zugelassen sind (On-Label-Anwendungen), werden von den öffentlichen Krankenversicherungen Medicare³⁶ und Medicaid³⁷ sowie von privaten Versicherern je nach Versicherungsdeckung gezahlt. Off-Label-Anwendungen sind grundsätzlich nicht erstattungsfähig.

(c) Vergütung

Im Jahre 1993 wurde Medicare jedoch durch einen Beschluss des Kongresses dazu verpflichtet Off-Label-Anwendungen von Krebsmedikamenten zu vergüten, wenn diese in anerkannten Arzneimittelkompendien enthalten sind oder wenn mindestens zwei Artikel in von Experten begutachteten Fachzeitschriften die Anwendung unterstützen. Derzeit sind 4 Arzneimittelkompendien anerkannt und werden von Medicare und Medicaid verwendet. Die Kompendien werden i.d.R. von privaten Organisationen herausgegeben³⁸; sie enthalten nur von der FDA zugelassene Arzneimittel. Je aufgelistetes Arzneimittel enthalten die Kompendien eine Liste von Krebserkrankungen, welche im Off-Label-Use mit diesem Arzneimittel behandelt werden können. Eine Krankheit wird in ein Kompendium aufgenommen, nachdem die Wirksamkeit einer Off-label-Behandlung anhand von veröffentlichten Expertenstudien, Phase II Studien und mit Unterstützung von Pharmafirmen und Ärzten überprüft wurde. Die Kompendien wurden kritisiert, weil sie

36 Medicare ist die öffentliche und bundesstaatliche Krankenversicherung innerhalb des Gesundheitssystems der USA für ältere oder behinderte Bürger.

37 Medicaid, (Medical Assistance), ist ein Gesundheitsfürsorgeprogramm in den USA, das die Bundesstaaten organisieren und Bundesstaat und Bundesregierung paritätisch finanzieren. Zielgruppe sind Personenkreise mit geringem Einkommen, Kinder, ältere Menschen und Menschen mit Behinderungen. Das Programm wird weitgehend aus Steuermitteln betrieben.

38 American Hospital Formulary Service Drug Information (AHFS), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Pharmacology, Thompson Reuters DrugDex.

untereinander wenig konsistent seien und bei den Herausgebern der Kompendien Interessenkonflikte bestünden, da diese Gelder von Pharmaunternehmen erhielten. Für private Versicherungsgesellschaften sind die Kompendien zwar nicht bindend, dienen aber als starker Leitfaden bei der Vergütungsentscheidung.

A.2.5 FRANKREICH

(a) Zulassung

Auch in Frankreich ist neben der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA die nationale französische Arzneimittelbehörde (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps)) für die Zulassung von Medikamenten verantwortlich. Zulassungen werden auf Grund der Arzneimittelsicherheit und Nutzen-Risiko-Abwägungen jeweils für spezifische Fachinformationen vergeben.

(b) Erstattungsfähigkeit

Liegt die Anwendung des Medikaments ausserhalb der zugelassenen Indikation, ist es auch in Frankreich grundsätzlich nicht erstattungsfähig.

(c) Vergütung

In den Jahren 2011 und 2012 wurden in Frankreich gesetzliche Regelungen verabschiedet, mit dem Ziel, den schnellen Zugang zu neuen Indikationen zu ermöglichen und gleichzeitig eine hohe Medikamentensicherheit zu gewährleisten (Emmerich et al. 2012). Zunächst erlaubt das Gesetz den Ärzten grundsätzlich Off-Label-Anwendungen zu verschreiben unter den Auflagen, die Patienten darüber zu informieren und die Anwendung im Patientendossier zu begründen. Gleichzeitig überträgt es den Pharmafirmen die Verantwortung für die Kontrolle der richtigen Anwendung ihrer Arzneimittel. Daneben ermöglicht eine Verordnung der französischen Arzneimittelbehörde temporäre Anwendungsempfehlungen („recommandation temporaire d'utilisation“ RTU) auszusprechen. Erhält eine nicht zugelassene Anwendung eine RTU, kann es über einen Beobachtungszeitraum von maximal 3 Jahren regulär eingesetzt werden. Die Vergabe einer RTU ermöglicht die Vergütung des Medikaments durch die Krankenversicherung. Sie kann von verschiedenen Akteuren³⁹ initiiert werden und wird von der Arzneimittelbehörde vergeben,

³⁹ Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, La Haute Autorité de Santé (HAS), Institut National du Cancer, Centre de Référence des Maladies rares, Patientenorganisationen.

wenn keine Alternativmedikationen verfügbar sind. Der Beobachtungszeitraum während der RTU ermöglicht den Pharmafirmen, empirische Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit zu sammeln und eine reguläre Zulassung vorzubereiten.

B. FALLSAMMLUNG OLU

Insgesamt wurden 31 gut dokumentierte Fälle aus den Jahren 2010, 2011 und 2012 von drei verschiedenen Onkologen dokumentiert, bei welchen der Versicherer eine Kostengutsprache abgelehnt hat. Zudem wurden von einem Onkologen jeweils drei vergleichbare Fälle aufgeführt.

Die 31 Fälle stammen aus sämtlichen Altersklassen (4–83 Jahre) aus fünf verschiedenen Kantonen. Die insgesamt 20 verschiedenen Krebsarten betrafen unterschiedliche Organe und unterschiedliche Therapielinien (1. Linie: 6 Fälle, 2. Linie: 8 Fälle, 3. Linie: 7 Fälle, unbekannt 10 Fälle). Insgesamt wurden Kostengutsprachen für 24 Therapien mit insgesamt 21 verschiedenen Medikamenten beantragt, wobei gewisse Therapien die gleichzeitige Verabreichung von zwei oder mehreren Medikamenten beinhalten.

Die meisten Fälle waren entweder Off-Label (9) oder Off-Limitatio (10), andere auch Hors-Liste (2) und Unlicensed (1), wiederum andere wurden in der Zwischenzeit in die SL aufgenommen (2). Die Fälle stammen von insgesamt 12 verschiedenen Versicherern, wobei bei drei Fällen die Versicherung unklar blieb. Die Antwort auf den Antrag zur Kostengutsprache dauerte in 19 Fällen weniger als 15 Tage, in 12 Fällen 15–30 Tage und in einem Fall länger als 30 Tage.

Fazit: Die Fallsammlung erlaubt keine quantitative Analyse, sie beschreibt jedoch die Vielseitigkeit der OLU-Fälle in der Schweiz und unterstreicht deren Problematik. Der grosse Aufwand für die Dokumentation von solchen Fällen erlaubt es in diesem Rahmen nicht, dass eine deutlich grössere Anzahl Fälle gesammelt wird, zudem wäre eine statistische Analyse auf Grund der grossen Variabilität weiterhin fraglich.

Die folgende Tabelle fasst vergleichbare Fälle zusammen, bei welchen die Kostengutsprache jeweils erfolgte resp. nicht erfolgte. Weitere Details zu den Fällen sind der KLS bekannt.

VERGÜTUNG VERGLEICHBARER FÄLLE					
Jahr-gang	Krebsart	OLU-Medikation	Therapie-linie	Kranken-kasse	Kosten-gutsprache
1948	Darmkrebs	Bevacizumab (Avastin) als Monotherapie ⁴⁰	1	A	Ja
1939	Darmkrebs	Bevacizumab (Avastin) als Monotherapie ⁴¹	1	A	Nein
1927	Brustkrebs	Navelbin (Vinorelbin) und Herceptin (Trastuzumab) ⁴²	1	A	Ja
1933	Brustkrebs	Navelbin (Vinorelbin) und Herceptin (Trastuzumab) ⁴³	1	B	Nein
1956	Pankreaskrebs	Capecitabine (Xeloda) und Gemcitabine (Gemzar) ⁴⁴	2	A	Ja
1951	Pankreaskrebs	Capecitabine (Xeloda) und Gemcitabine (Gemzar) ⁴⁵	2	B	Nein

Tabelle 9

⁴⁰ Bevacizumab (Avastin) ist Standardtherapie (on-label) zusammen mit Chemotherapie bei Patienten mit metastasierendem Kolonkarzinom. Nach abgeschlossener Chemotherapie wurde in den klinischen Studien Avastin als Monotherapie fortgesetzt, bis zur Progredienz.

⁴¹ Dito.

⁴² Die Kombination von Navelbine (Vinorelbin) mit Herceptin (Trastuzumab) ist eine etablierte Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms und basiert auf der Meta-Analyse von mehreren Phase III Studien.

⁴³ Dito.

⁴⁴ Das metastasierende Pankreaskarzinom ist Chemotherapie-resistent. Bei jüngeren Patienten kann nach der Erstlinien-Therapie medikamentös die Lebensqualität verbessert werden. Xeloda (Capecitabine) und Gemzar (Gemitabine) sind beim Pankreaskarzinom aktiv basiert auf Phase III Studien.

⁴⁵ Dito.

LITERATUR

- BAG 2011:** Handbuch betreffend die Spezialitätenliste (SL), Bundesamt für Gesundheit, 1. September 2011, Bern.
- BAG 2013:** Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV) und Verordnung des EDI vom 29. September 1995 über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV): Änderungen per 1. Juni 2013 und 1. Januar 2014 Änderungen und Kommentar im Wortlaut. Bern, 8. Mai 2013
- Baumann P., P. Voirol 2009:** Psychopharmaka – Off-Label-Use (1/2), PharmaJournal, No. 22/11.2009.
- Baumann P., P. Voirol 2009:** Psychopharmaka – Off-Label-Use (2/2). PharmaJournal, No. 23/11.2009.
- Bihl T. 2012:** Nutzenbewertung der Off-Label-Praxis in Zusammenarbeit mit Kompetenzzentren für klinische Forschung. Schweizerische Ärztezeitung. 2012; 93: 33.
- BMGF 2006:** Aufgabenerfüllung durch den chef- und kontrollärztlichen Dienst der Krankenversicherungsträger. Bund 2006/9, September 2006, Wien.
- Boone H. 2011:** Conditional Marketing Authorisations in the European Union. European Medicines Agency Liaison Official at the U.S. FDA. FDA ODAC meeting, 8 February 2011, Silver Spring.
- Casali P. G. 2007:** The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). Annals of Oncology 18: 1923–1925, 2007.
- Conti R., A.C. Bernstein, V.M. Villaflor, R.L. Schilsky, M.B. Rosenthal, P.B. Bach 2013:** Prevalence of Off-Label Use and Spending in 2010 Among Patent-Protected Chemotherapies in a Population-Based Cohort of Medical Oncologists. Journal of Clinical Oncology JCO JCO.2012.42.7252; published online on February 19, 2013.
- EMA 2006:** Guideline on the procedure for accelerated assessment pursuant to article 14 (9) of regulation (EC) No 726/2004. EMEA/419127/05. European Medicines Agency, Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. 17 July 2006, London.
- EMA 2006:** Guideline on the scientific application and practical arrangements necessary to implement commission regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medical products for human use falling within the scope of regulation (EC) No 726/2004. EMEA/509951/2006. European Medicines Agency, Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. 5 December 2006, London.

- EMA 2006:** Guideline on the procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14 (8) of regulation (EC) no. 726/2004. EMA/357981/2005. European Medicines Agency, Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. 15 December 2005, London.
- Emmerich J., N. Dumarcet, A. Lorence 2012:** France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use. *The New England Journal of Medicine*, October 4, 2012.
- European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General and Austrian Ministry of Health, Family and Youth 2007:** Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information. June 2007, Sweden.
- Irish Patients' Association (IPA) 2012:** Patient Safety, Patients' Rights and Off-Label Prescribing. Findings of a Europe-wide survey among 150 patient groups. March 2012.
- Joergler M., D. Köberle, C. Schär, J. Gibbons-Marsico, K. Matter-Walstra, T. Cerny:** Off-label use of anticancer drugs in Eastern Switzerland/Off-label Verwendung von Onkologika in der Ostschweiz. (noch unveröffentlicht).
- Journal of Clinical Oncology 2006:** Reimbursement for Cancer Treatment: Coverage of Off-Label Drug Indications. American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA, February 27, 2006.
- Kipfer B., C. Witzmann 2011:** Der Artikel 71 KVV und seine Umsetzung. *Schweizerische Ärztezeitung*, 2011; 92: 35.
- Kopetzki C. 2006:** Off-label-use von Arzneimitteln.
- Krebsliga Schweiz 2012:** Krebs in der Schweiz: wichtige Zahlen, Juni 2012.
- Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) 2007:** The Swedish Pharmaceutical Reimbursement System. Pharmaceutical Benefits Board, January 2007.
- Levêque D. 2008:** Off-label use of anticancer drugs. *The Lancet Oncology*, Vol. 9, November 2008.
- Lundkvist J. 2002:** Pricing and reimbursement of drugs in Sweden. *Eur J Health Econom.* 2002 3:66–70.
- Medical Tribune 2012:** Off-Label-Use: Nicht zu viel fürchten! 44. Jahrgang, Nr. 19, 9. Mai 2012.
- medicareadvocacy.org 2010:** Medicare Coverage for Off-Label Drug Use, CMA.
- Moïse P., E. Docteur 2007:** Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Sweden. OECD, 13 September 2007.
- Nadig J. 2011:** Lösung für „Off-label-use“ in der Onkologie. *Wissen Aktuell* 02 2011, Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie.
- Nadig J., T. Kroner, J. Zollikofer 2011:** Off-label-use in der Onkologie: keine maximale, sondern optimale Medizin. *Schweizerische Ärztezeitung*, 2011; 92: 14, 544–545.

- Neubert A., I. C.K. Wong, A. Bonifazi, M. Catapano, M. Felisi, P. Baiardi, C. Giaquinto, C. A.J. Knibbe, M. C.J.M. Sturkenboom, M. A. Ghaleb, A. Ceci 2008:** Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacological Research* 58, (2008) 316–322.
- Pfister D. G. 2012:** Off-Label Use of Oncology Drugs: The Need for More Data and Then Some. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology.
- PPRI Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project 2008:** Germany Pharma Profile. Commissioned by European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General and Austrian Ministry of Health, Family and Youth, May 2008.
- Rychlik R. 2010:** Erstattungsprozeduren in Europa und den USA. Institut für Empirische Gesundheitsökonomie, Juni 2010.
- SAMW, FMH:** Rechtliche Grundlagen im medizinischen Alltag. Ein Leitfaden für die Praxis. 2., überarbeitete und um den Bereich «Erwachsenenschutzrecht» erweiterte Auflage. Herausgegeben von der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften und der Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte FMH.
- Schneller M. 2007:** Off-label use en Oncologie. Schweizerische Gesellschaft der Vertrauensärzte, Congrès annuel 2007.
- Schweizer Krebsbulletin 2010:** Swissmedic und Krebsforschung: nur gut gemeint? Ausgabe 03, Band 30, September 2010.
- Schweizer Krebsbulletin 2012:** Kosten in der Onkologie. Ausgabe 01, Band 32, März 2012.
- Schweizerische Ärztezeitung 2012:** Ausgabe 14/15, 4.4.2012.
- Seiler B. 2012:** Nutzenbewertung für Off-Label- Medikamente als Basis der Vergütung - Rating Modell Helsana, 23. August 2012, Bern.
- Seiler B., R. Fries, H. Honegger 2012:** Nutzenbewertung für Off-Label-Medikamente. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2012;93: 19.
- Stephen R., K. Knopf, M. W. Reynolds, W. Luo, K. Fraeman 2009:** Off-label Use of Oncology Drugs in a Community Oncology EMR Database. UBC United BioSource Corporation, Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 14th Annual International Meeting, May 16–20, 2009, Orlando, FL.
- Tufts Center for the Study of Drug Development 2009:** 75% of U.S. health plans reimburse off-label uses of prescription drugs. *Impact Report*, Vol. 11, No. 2, March/April 2009.
- vips 2011:** Erweitertes vips-Positionspapier zu einer Orphan-Drug-Strategie in der Schweiz. Handlungsfelder und Lösungsvorschläge. Dezember 2011.
- vips 2012:** vips-Position zu Art. 71a/b KVV: Es herrscht dringender Revisionsbedarf. Juli 2012.



krebsliga schweiz

Krebsliga Schweiz
Effingerstrasse 40
Postfach 821
CH-3001 Bern
Tel. +41 31 389 91 16
scientific-office@krebsliga.ch
www.krebsliga.ch



INFRAS
Binzstrasse 23
Postfach
CH-8045 Zürich
Tel. +41 44 205 95 95
zuerich@infrasc.ch
www.infrasc.ch