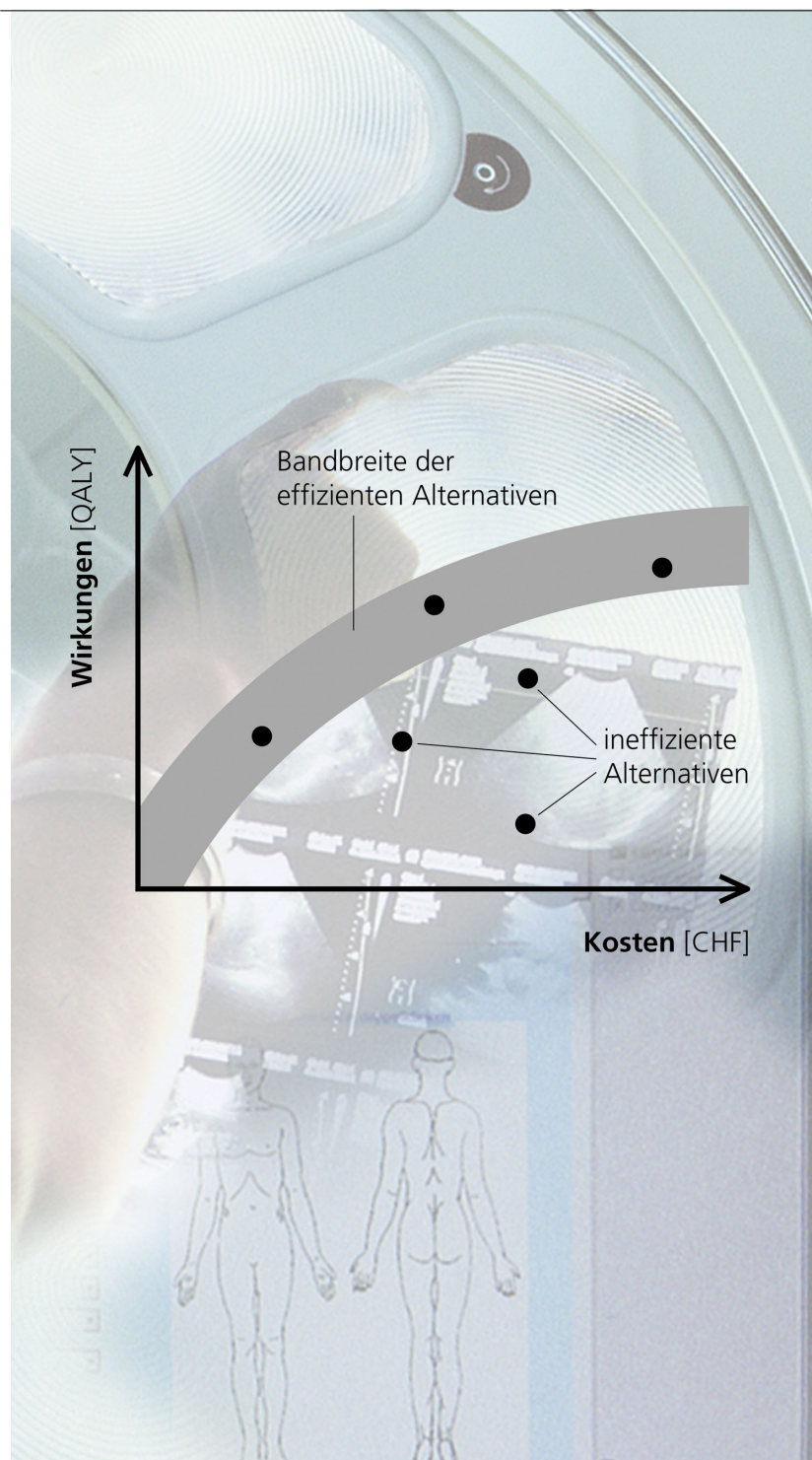


Einsatz von Bevacizumab bei der Behandlung von metastasiertem Dickdarmkrebs

Bericht vom 30. April 2009



Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ausgangslage	1
1.2	Fragestellung	3
2	Medizinische Wirkungen	4
2.1	Erwünschte Wirkungen	4
2.2	Unerwünschte Wirkungen.....	7
2.3	Bestimmung der QALY	8
3	Kosten.....	13
4	Gegenüberstellung von Kosten und Wirkungen	14
4.1	Studienergebnisse	14
4.2	Weitere Berechnungen.....	15
5	Abwägung der ethischen Aspekte	17
5.1	Überprüfung der wissenschaftlichen Redlichkeit in Forschung und Anwendung	17
5.2	Sozialethische Abwägung	17
5.3	Individaethische Abwägung.....	19
6	Abwägung der rechtlichen Aspekte	20
6.1	Ausgangslage	20
6.2	Bereich PatientInnen	20
6.3	Bereich Leistungserbringer	21
6.4	Bereich Zulassung	24
7	Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen	25
7.1	Zusammenfassung und Gesamtwürdigung	25
7.2	Empfehlungen	28

Anhänge

A1 Empfehlungen in anderen Staaten

A2 Quellennachweis

Vorwort

Die Gesundheitsdirektion des Kantons Zürich hat anfangs 2008 ein Medical Board ins Leben gerufen. Aufgabe des Medical Board ist es, diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts zu überprüfen. Im Rahmen einer Pilotphase wird ein systematisches Beurteilungsverfahren definiert und an zwei Fragestellungen getestet. Ziel der Pilotphase ist es zu zeigen, ob die Idee des Medical Board funktioniert und solche Beurteilungen im gegebenen Rahmen sinnvoll und möglich sind.

Das Medical Board ist ein von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängiges Gremium. Es besteht aus einem Expertenrat und einem Projektteam. Dem Expertenrat gehören die folgenden Personen an, welche die vier Aspekte Medizin, Ökonomie, Ethik und Recht vertreten:

- Peter Meier-Abt, klinischer Pharmakologe, Universität Basel
- Johannes Rüegg-Stürm, Direktor am Institut für Betriebswirtschaft, Universität St. Gallen
- Brigitte Tag, Professorin an der Rechtswissenschaftlichen Fakultät, Universität Zürich
- Nikola Biller-Andorno, Professorin für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich

Das interdisziplinäre Projektteam besteht aus Vertretern der Arbeitsgemeinschaft Ernst Basler + Partner AG / Institut Dialog Ethik:

- Ernst Basler + Partner AG: Hans Bohnenblust, Patrik Hitz und Danielle Stettbacher
- Institut Dialog Ethik: Ruth Baumann-Hölzle, Max Baumann und Andreas U. Gerber

Der vorliegende Bericht "Einsatz von Bevacizumab bei der Behandlung von metastasiertem Dickdarmkrebs" fasst die Beurteilung der ersten Fragestellung der Pilotphase zusammen. Er wurde im Zeitraum von Juli 2008 bis April 2009 erarbeitet. Die Recherchen und die inhaltliche Bearbeitung sowie die Formulierung des Berichtes erfolgten primär durch das Projektteam. Der Bericht und die Empfehlungen wurden im Rahmen von drei Workshops des Medical Board diskutiert. Im Weiteren wurden zu den medizinischen Wirkungen Fachgespräche mit den Herren Thomas Cerny (Fachbereichsleiter/Chefarzt Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen und Präsident Krebsliga Schweiz), Thomas Kroner (ehemaliger Chefarzt der Medizinischen Poliklinik und Leiter des Tumorzentrums am Kantonsspital Winterthur) und Urs Strebel (Leitender Arzt Onkologie Zentrum, Spital Männedorf) geführt. Die Herren Cerny und Strebel korreferierten zusätzlich den Berichtsentwurf, insbesondere das Kapitel 2 "Medizinische Wirkungen".

Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz, Stand vom 30. April 2009" verwiesen. Mit dem methodischen Ansatz liegt eine Operationalisierung der WZW-Kriterien vor, wie sie die Geschäftsprüfungskommission des Nationalrats kürzlich gefordert hat (vgl. Bericht der Parlamen-

tarischen Verwaltungskontrolle "Bestimmung und Überprüfung ärztlicher Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung" vom 21. August 2008 zuhanden der Geschäftsprüfungskommission des Nationalrates: *"Der Nachweis, dass eine fragliche Leistung die WZW-Kriterien erfüllt, obliegt im schweizerischen Bringsystem dem Antragsteller. (...) Die WZW-Kriterien (...) sind nicht hinreichend konkretisiert, operationalisiert und dokumentiert. Insbesondere für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit einer Leistung fehlt ein klarer Massstab (...)."*

1 Einleitung

1.1 Ausgangslage

In der Schweiz erkranken pro Jahr rund 4'000 Personen an Dickdarmkrebs [Krebsliga, 2008]. Mit rund 11% aller Krebserkrankungen ist der Dickdarmkrebs die dritthäufigste Krebsart in der Schweiz. Von der Diagnose sind vor allem ältere Menschen betroffen (ca. 55% über 70 Jahre, knapp 40% zwischen 50 und 70 Jahre, ca. 6% unter 50 Jahre).

Pro Jahr sterben rund 1'600 Personen an dieser Krankheit. Dies entspricht ca. 10% aller Krebstodesfälle in der Schweiz und ist damit die zweithäufigste Todesursache infolge Krebs. Die Altersstruktur bei den Todesfällen sieht wie folgt aus: ca. 70% sind über 70 Jahre alt, 28% sind zwischen 50 und 70 Jahren und 3% sind unter 50 Jahren.

Weltweit gehen Schätzungen von rund einer Million Neuerkrankungen und einer halben Million Todesfälle pro Jahr infolge Dickdarmkrebs aus.

Für die Behandlung von Dickdarmkrebs kommen je nach Krankheitsstadium verschiedene Behandlungsformen (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung) allein oder in Kombination zur Anwendung. Im Bereich der Chemotherapie war bis Mitte der 90er Jahre Fluorouracil das einzige wirksame Medikament. Seither sind weitere Medikamente hinzugekommen, welche in Kombination zur Anwendung gelangen.

Zu diesen neuen Medikamenten gehört der Wirkstoff Bevacizumab, der unter dem Handelsnamen Avastin® von Roche vertrieben wird. Es handelt sich dabei nicht um ein konventionelles Zytostatikum, sondern um einen monoklonalen Antikörper. Neu ist auch die Art der Wirkung dieser Substanz. Im Gegensatz zu konventionellen Zytostatika richtet sich diese nicht direkt gegen die Tumorzellen, sondern gegen das Auswachsen von tumorversorgenden Blutgefässen.

Gemäss Arzneimittel-Kompendium der Schweiz ist Bevacizumab zur Erstlinientherapie bei PatientInnen mit metastasiertem Karzinomen des Kolons oder Rektums in Kombination mit folgenden Chemotherapien indiziert:

- 5-Fluorouracil / Folinsäure;
- 5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan;
- Capecitabine / Oxaliplatin (XELOX)

Zusätzlich ist Bevacizumab zur Zweitlinientherapie nach Versagen einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie mit oder ohne Irinotecan bei PatientInnen mit metastasiertem Karzinom des

Kolons oder Rektums in Kombination mit der Chemotherapie 5-Fluorouracil / Folinsäure / Oxaliplatin (FOLFOX) indiziert (Stand: 21.11.2008).

Die Erstzulassung von Bevacizumab in der Schweiz erfolgte per 16. Dezember 2004. In einigen weiteren Ländern (u.a. USA, Australien¹⁾) ist Bevacizumab für diese Indikationen zugelassen und auf dem Markt. In anderen Ländern (u.a. England und Kanada) ist Bevacizumab nicht zugelassen.

Avastin® befindet sich in Kombination mit den Chemotherapien 5-Fluorouracil / Folinsäure und 5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan auf der Spezialitätenliste des Bundesamtes für Gesundheit und wird damit von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung vergütet (Stand: 1.11.2008). Der Einsatz von Avastin® bedingt jedoch eine vorgängige Kostengutsprache durch den Vertrauensarzt des Krankenversicherers.²⁾

Bevacizumab ist inzwischen in der Schweiz auch für weitere Indikationen zugelassen (lokal rezidivierendes oder metastasiertes Mammakarzinom; Fortgeschrittenes, metastasiertes oder rezidivierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC); Fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Nierenzellkarzinom). Weitere Zulassungsverfahren sind in verschiedenen Ländern am Laufen.

Für zwei dieser Zulassungen befindet sich Avastin® auf der Spezialitätenliste, nämlich für die Behandlung beim Lungenkarzinom (NSCLC) und beim Nierenzellkarzinom. In beiden Fällen ist ebenfalls eine vorgängige Kostengutsprache durch den Vertrauensarzt des zuständigen Versicherers notwendig. Zusätzlich beteiligt sich die Firma Roche in beiden Fällen an den Kosten (Lungenkarzinom: CHF 3'000.- bei Therapiestart; Nierenzellkarzinom: Übernahme der Kosten für Avastin®, wenn sie über der maximalen Vergütungssumme des Krankenversicherers pro Behandlungsjahr liegen (CHF 56'898.75)).

Zum Verbrauch von Bevacizumab ist die Datenlage sehr dürftig. Im Rahmen der Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung konnten lediglich Zahlen der Kantonsapotheke Zürich beschafft werden. Demnach haben der Verbrauch und damit die Kosten für Avastin® seit der Zulassung Ende 2004 rasch zugenommen. So sind die Medikamentenkosten im Universitätsspital Zürich und im Kantonsspital Winterthur für Avastin® von CHF 100'000.- im Jahr 2005 auf rund CHF 1'300'000.- im Jahr 2008 (Hochrechnung aus den Daten Jan. bis Sept. 2008) gestiegen. Ein indirekter Hinweis auf die Verbrauchszunahme ergibt sich aus dem Geschäftsbericht 2008 der Firma Roche. Demnach war Avastin® mit 5,2 Mia Franken das Medikament mit dem zweitgrössten Umsatz der und der höchsten Zuwachsrate von + 37% gegenüber dem Vorjahr.

1) In Australien erfolgte die Zulassung erst im zweiten Anlauf, u.a. infolge Preissenkung und Kostenübernahme von gewissen Leistungen durch den Hersteller (vgl. Anhang A1).

1.2 Fragestellung

Anhand des Einsatzes von Bevacizumab bei der Behandlung von metastasiertem Dickdarmkrebs soll in der Pilotphase des Projekts "Medical Board" das Beurteilungsverfahren gemäss dem Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand 12. Februar 2009)" illustriert und getestet werden. Im Zentrum der Untersuchung steht die Beurteilung der Erstlinientherapie mit Bevacizumab beim metastasierten Dickdarmkrebs im Vergleich zu Alternativtherapien ohne und mit Bevacizumab.

Dazu werden in einem ersten, deskriptiven Teil:

- Daten und Fakten gesammelt und geprüft,
- die medizinischen Wirkungen (erwünschte und unerwünschte) ermittelt,
- die Kosten ermittelt und
- Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse gebildet.

Dabei stützt man sich, soweit möglich, auf Studien und Erhebungen ab. Um konkrete Aussagen zu ermöglichen, werden quantitative Grössen für Wirkungen und Kosten ermittelt bzw. abgeschätzt. Dazu sind an verschiedenen Stellen auch Annahmen zu treffen.

Diese Ergebnisse werden in einem wertenden Teil diskutiert bezüglich

- ethischer Aspekte und
- rechtlicher Aspekte.

Schliesslich werden auf der Basis dieser Erkenntnisse eine Gesamtwürdigung vorgenommen sowie Empfehlungen zu Handen der Gesundheitsdirektion formuliert.

2) Gemäss Rechtsprechung des Bundesgerichts (BGE 127 V 43,51) obliegt dem Vertrauensarzt namentlich die Kontrolle der Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit der Behandlung im Sinne von Art. 32 Abs. 1 und 56 Abs. 1 KVG.

2 Medizinische Wirkungen

Im Folgenden werden die zentralen Ergebnisse von sechs seit 2004 publizierten Studien wiedergegeben, welche die Wirkungen von Chemotherapien bei metastasiertem Dickdarmkrebs mit unterschiedlichen Medikamentenkombinationen und Darreichungsformen untersucht haben. Ausgangspunkt bildete ein Übersichtsartikel zum Stand der Chemotherapie bei metastasiertem Dickdarmkrebs (Meyerhardt et al., 2005). Im Zentrum der Betrachtungen steht die Hauptstudie bei der Erstzulassung von Bevacizumab in der Schweiz (Hurwitz et al., 2004). Weiter wurden zwei ebenfalls im Jahr 2004 publizierte sowie neuere Studien mit ähnlichen Regimes ohne/mit Beigabe von Bevacizumab berücksichtigt (vgl. Tab. 1)³⁾. Zum Thema der Chemotherapie bei metastasiertem Dickdarmkrebs und zu Bevacizumab gibt es weitere publizierte Studien, die mit der Hauptzulassungsstudie insbesondere aufgrund anderer Medikamente und Regimes kaum verglichen werden können. Diese wie auch laufende Studien werden im Folgenden nicht berücksichtigt.⁴⁾

Ebenfalls nicht berücksichtigt wurde die Studie, welche primär für die Zulassung von Bevacizumab in Kombination mit 5-Fluorouracil / Folinsäure als Grundlage diente (Kabbinavar et al., 2005). Der Hauptgrund liegt in dem wesentlich höheren Durchschnittsalter der untersuchten PatientInnenpopulation gegenüber demjenigen der vertieft ausgewerteten Studien (71 Jahre gegenüber rund 60 Jahren) und der damit oft verbundenen Polymorbidität, welche den Einsatz einer aggressiven Chemotherapie mit Irinotecan oder Oxaliplatin fragwürdig macht.⁵⁾

2.1 Erwünschte Wirkungen

2.1.1 Studienergebnisse

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über einige Eckwerte sowie insbesondere über die erwünschten Wirkungen, die bei den berücksichtigten Studien mit unterschiedlichen Medikamentenkombina-

-
- 3) Primär die Studie von Saltz et al., 2008 führte zur Erweiterung der Zulassung von Bevacizumab in Kombination mit XELOX und FOLFOX im Jahr 2008.
 - 4) In diesem Zusammenhang ist die SAKK-Studie 41/06 zu erwähnen: Erhaltungstherapie mit Avastin vs keine Therapie nach Absetzen der Chemotherapie bei fortgeschrittenem Darmkrebs. Die Ergebnisse sind allerdings frühestens in zwei Jahren zu erwarten.
 - 5) Hauptergebnisse dieser Phase II-Studie mit insgesamt 209 PatientInnen waren eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit und eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression der Krankheit von je 3,7 Monaten bei der Zugabe von Bevacizumab (vgl. auch Ausführungen in Kap. 2.1). Auffällig an den Ergebnissen dieser Studie war, dass die 60-Tage-Mortalität bei der Population ohne Bevacizumab wesentlich grösser war (13,5% vs. 5,0%), wobei der Unterschied bei den Todesfällen infolge Fortschreitens der Krankheit gering war (5,8% vs 4,0%).

tionen festgestellt wurden. Die erwünschten Wirkungen wurden in der Regel mit den Indikatoren "mediane Überlebenszeit" sowie "mediane Zeit bis Progression (der Krankheit)" erfasst. Grau hinterlegt sind die Studien, die für die Zulassung von Bevacizumab in der Schweiz beigezogen wurden.

Erklärungen zur Tabelle 1:

- 1) IFL: Irinotecan, Bolus⁶ 5-Fluorouracil, Folinsäure
- 2) FOLFOX: Oxaliplatin, Infusion 5-Fluorouracil, Folinsäure
- 3) FOLFIRI: Irinotecan, Infusion 5-Fluorouracil, Folinsäure
- 4) mIFL: modifiziertes IFL
- 5) bolus und Infusion 5-Fluorouracil, Folinsäure mit Oxaliplatin
- 6) bolus 5-Fluorouracil und "low-dose" Folinsäure mit Oxaliplatin
- 7) Durchschnittsalter
- 8) Median
- 9) XELOX: Capecitabinum, Oxaliplatin
- 10) Im Arzneimittel-Kompendium sind teilweise abweichende Werte aufgeführt. Dies ist zum Einen darauf zurückzuführen, dass die für die Zulassung eingereichten Unterlagen wesentlich detaillierter sind als der für das vorliegende Dokument verwendete Artikel. Im Weiteren werden die Werte einer Subgruppenanalyse verwendet, bei der sowohl die Überlebenszeit als auch die Zeit bis Progression vorliegen. Bei der Hauptanalyse liegen nur Werte für die Zeit bis Progression vor: 8,0 vs 9,4 Mt. Die Verlängerung durch die Zugabe von Bevacizumab beträgt damit nur 1,4 Mt. gegenüber 2,5 Mt. gemäss Subgruppenanalyse.

⁶ Extragabe eines verabreichten Medikaments (wörtlich übersetzt: "grosser Bissen")

Studie	Studie der Phase...	Regime	Anzahl PatientInnen	Alter PatientInnen [Jahre]	Mediane Überlebenszeit [Mt.]	Mediane Zeit bis Progression [Mt.]	Ansprechrate [%]	Bemerkungen
Hurwitz et al., 2004	III	IFL ¹⁾ +Plac.	412	59,2 ⁷⁾	15,6	6,2	35	Zulassungsstudie
		IFL ¹⁾ +Bev.	403	59,5 ⁷⁾	20,3	10,6	45	
Saltz et al., 2008 ¹⁰⁾	III	FOLFOX-4 o. XELOX ⁹⁾ + Pla	701	60,0 ⁸⁾	19,9	7,9	49	Zulassungsstudie
		Dito + Bev.	700	60,0 ⁸⁾	21,3	10,4	47	
Goldberg et al., 2004	III	IFL ¹⁾	264	61 ⁸⁾	15	7,0	31	
		FOLFOX ²⁾	267	61 ⁸⁾	19,5	9,3	45	
Tournigand et al., 2004	III	FOLFIRI ³⁾	109	61 ⁸⁾	21,5	8,5	56	
		FOLFOX	111	65 ⁸⁾	20,6	8,0	54	
Fuchs et al., 2007	III	FOLFIRI	144	61 ⁸⁾	23,1	7,6	47	
		FOLFIRI + Bev	57	59 ⁸⁾	(>22,6) s. Bem.	11,2	58	Wert n. erreicht ¹⁾
		mIFL ⁴⁾	141	62 ⁸⁾	17,6	5,9	43	
		mIFL ⁴⁾ + Bev.	60	60 ⁸⁾	19,2	8,3	53	
Hochster et al., 2008	II	mFOLFOX6 ⁵⁾	49	62 ⁸⁾	19,2	-	41	
		mFOLFOX6+Bev	71	64 ⁸⁾	26,1	-	52	
		bFOL ⁶⁾	50	62 ⁸⁾	17,9	-	20	
		bFOL + Bev.	70	57 ⁸⁾	20,4	-	39	

Tabelle 1: Eckwerte zu Studien, die Erstlinientherapien bei metastasiertem Dickdarmkrebs untersuchten (¹⁾In der Beobachtungszeit von 22,6 Monaten wurde der Medianwert nicht erreicht, er beträgt demnach mehr als 22,6 Monate.)

2.1.2 Diskussion

Aus der Übersicht der Studienergebnisse lassen sich bezüglich Wirkung folgende wichtige Erkenntnisse gewinnen:

- Das Regime IFL scheint den übrigen Regimes (FOLFOX und FOLFIRI) klar unterlegen zu sein.
- Mit den Regimes FOLFOX und FOLFIRI ohne Bevacizumab wurden im gleichen Zeitraum (2000 bis 2004) ähnliche gute Ergebnisse erzielt wie mit dem Regime IFL + Bevacizumab der Hauptzulassungsstudie (Hurwitz et al., 2004).
- Die neuesten publizierten Studienergebnisse sind widersprüchlich: Saltz et al. mit vergleichsweise vielen PatientInnen (700 bzw. 701 pro Regime) relativieren die positive Wirkung von Bevacizumab gegenüber den Ergebnissen der Hauptzulassungsstudie. Fuchs et al. und Hochster et al. deuten an, dass sich die angenommene positive Wirkung bestätigen könnte. Allerdings sind die Anzahl der PatientInnen, die Bevacizumab erhalten haben, in beiden Studien klein (zwischen 57 und 64 pro Regime), so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

2.2 Unerwünschte Wirkungen

2.2.1 Studienergebnisse

In Hurwitz et al., 2004, Saltz et al., 2008, Hochster et al., 2008 und Fuchs et al., 2007 werden die unerwünschten Wirkungen der Chemotherapien ausführlich thematisiert. Allerdings erfolgt die Messung bzw. Auswertung und Darstellung mit unterschiedlichen Indikatoren und Messgrößen, so dass die Ergebnisse nicht 1:1 verglichen werden können. Im Folgenden werden einige wichtige Ergebnisse aus den Studien zusammenfassend dargestellt. Da in den meisten Studien Informationen zur Signifikanz der unerwünschten Wirkungen fehlen, werden diese im Folgenden weggelassen:

Hurwitz et al., 2004:

- Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad⁷⁾ 3 oder 4: 74,0% (IFL) -> 84,9% (IFL + Bevacizumab)
- Unerwünschte Ereignisse, die zur Spitaleinlieferung führten: 39,6% -> 44,9%
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten: 7,1% -> 8,4%

7) Die Einteilung in Schweregrade erfolgte für alle Studien gemäss der Terminologie des National Cancer Institute (USA): Schweregrad 1: mild Adverse Event (AE); 2: moderate AE; 3: severe AE; 4: Life-threatening or disabling AE; 5: Death related to AE.

Saltz et al., 2008:

- Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad 3 oder 4: 75% (FOLFOX-4 oder XELOX + Placebo) -> 80% (FOLFOX-4 oder XELOX + Bevacizumab)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten: 21% -> 30%

Hochster et al., 2008:

- Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad 3 oder 4 innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung, welche auf die Behandlung zurückzuführen sind: 59% (mFOLFOX6) -> 59% (mFOLFOX6 + Bev.); 36% (bFOL) -> 51% (bFOL + Bev)

Fuchs et al., 2007:

- Die Ergebnisse sind schwierig zu interpretieren und die Vergleichbarkeit ohne/mit Bevacizumab ist unklar.

Die Studien zeigen mehrheitlich eine Zunahme von unerwünschten Ereignissen bei der Zugabe von Bevacizumab. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Nebenwirkungsraten nicht nach der Länge der Behandlungsdauer adjustiert wurden.

Eine neue Metaanalyse (Nalluri S.R. et al., 2008) weist ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines venösen Thromboembolismus (tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien) bei der Verabreichung von Bevacizumab aus. Im Rahmen dieser Metaanalyse wurden 15 Studien mit insgesamt 7'956 PatientInnen ausgewertet.

2.2.2 Diskussion

Die Ergebnisse der Studien lassen vermuten, dass die Regimes mit Bevacizumab zu einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen führen. Dies kann zumindest teilweise auf die Verlängerung der Überlebenszeit der PatientInnen bei der Zugabe von Bevacizumab zurückgeführt werden.

2.3 Bestimmung der QALY

2.3.1 Studienergebnisse

Gemäss Tabelle 1 kommen verschiedene Behandlungen ohne den Einsatz von Bevacizumab als Vergleichsbasis in Frage.

Tappenden et al., 2007 haben in ihrer Kosten-Wirksamkeitsstudie, welche die Grundlage für die Empfehlung des NICE (vgl. Anhang A3) bildet, primär die folgenden Ergebnisse der Hauptzulassungsstudie (Hurwitz et al., 2004) verwendet:

- Erhöhung der medianen Überlebenszeit: 4,7 Monate
- Erhöhung der medianen Zeit bis Progression: 4,4 Monate

Daraus haben sie mit Hilfe von Modellrechnungen⁸⁾ die **mittleren** Überlebenszeiten für die beiden Behandlungsalternativen gerechnet:

- IFL + Bevacizumab: 23,8 Monate (= 2,0 Life year gained [LYG])
- IFL + Placebo: 18,9 Monate (= 1,6 LYG)

Daraus ergibt sich eine Erhöhung der **mittleren** Überlebenszeit bei der Zugabe von Bevacizumab von 4,9 Monate (= 0,4 LYG)

Gemäss dem methodischen Ansatz ist die Verlängerung der Überlebenszeit mit der Lebensqualität zu gewichten. Dabei sind sowohl die erwünschten wie auch die unerwünschten Wirkungen von Bevacizumab zu berücksichtigen.

Unseres Wissens gibt es keine Studien, bei denen die Lebensqualität – ausgedrückt in QALY – von PatientInnen bei der Behandlung von metastasiertem Dickdarmkrebs direkt untersucht wurde. Tappenden et al., 2007 haben die Lebensqualität dieser PatientInnen aufgrund von Sekundärquellen (Ramsey et al., 2000, Petrou et al. 1997) wie folgt angenommen:

- 0,80 vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Zeitpunkt, an dem die Progression der Krankheit festgestellt wird (1 = perfect health, 0 = dead).
- 0,60 vom Zeitpunkt, an dem die Progression der Krankheit festgestellt wird bis zum Tod.

Daraus errechneten sie folgende Werte:

- IFL + Bevacizumab: 1,4 QALYs gained
- IFL + Placebo: 1,1 QALYs gained

Daraus ergibt sich eine Erhöhung mit dem Einsatz von Bevacizumab um 0,3 QALYs.

Insgesamt zeigt sich, dass im Vergleich zu Studien zur Lebensverlängerung und zur Verlängerung der Zeit bis zur Progression der Krankheit systematische Untersuchungen zur Lebensqualität bei PatientInnen mit metastasiertem Dickdarmkrebs weitgehend fehlen. Dies ist angesichts

8) Regressionsanalyse zur Parameterschätzung einer "Weibull survival curve". Daraus konnten die Angaben für die fehlenden Werte der PatientInnen bei Studienende abgeschätzt werden (Überlebenszeit und Zeit bis Progression der Krankheit).

der Schwere der Krankheit mit geringer verbleibender Lebenserwartung ein grosser Mangel. Darauf wird auch in der Studie von Tappenden et al., 2007 hingewiesen.⁹⁾

2.3.2 Weitere Berechnungen auf Basis von Studienergebnissen

Um Vergleiche zwischen weiteren Behandlungsregimes machen zu können, wurden in einem weiteren Schritt, soweit möglich, die QALYs für die Studien gemäss Tabelle 1 berechnet (Tabelle 2).¹⁰⁾ Ausgangsbasis bildeten einerseits die Angaben bezüglich Überlebenszeit und Zeit bis zur Progression der Krankheit gemäss Tabelle 1 und andererseits die analogen Annahmen wie Tappenden et al. bezüglich Lebensqualität in den beiden Krankheitsphasen (0,8: progressionsfreie Zeit; 0,6: Zeit von Progression bis Tod). Die Umrechnung der Medianwerte in Mittelwerte ist sehr aufwändig und erhöht die Aussagekraft der Ergebnisse nicht. Deshalb werden im Folgenden die QALYs aufgrund der Berechnungen mittels Medianwerten dargestellt. Um Vergleiche machen zu können, werden auch die QALYs der Studie von Hurwitz et al. mit Medianwerten berechnet. Dies führt zu anderen Werten gegenüber den Ausführungen in Kap. 2.3.1.

Studie	Regime	QALY
Hurwitz et al., 2004	IFL+Plac.	0,88
	IFL +Bev.	1,19
Saltz et al., 2008	FOLFOX-4 o. XELOX + Pla.	1,13
	Dito + Bev.	1,24
Goldberg et al., 2004	IFL	0,87
	FOLFOX	1,13
Tournigand et al., 2004	FOLFIRI	1,22
	FOLFOX	1,16
Fuchs et al., 2007	mIFL	0,98
	mIFL + Bev.	1,10

Tabelle 2: QALYs, berechnet auf der Basis der Ergebnisse der Studien gemäss Tabelle 1¹⁰⁾

Generell ist zu sagen, dass die gleichen Regimes in den verschiedenen Studien bezüglich QALY eine hohe Übereinstimmung aufweisen: IFL bei Hurwitz et al., 2004 und Goldberg et al. 2004;

9) Eine neuere Publikation (Kabbinavar et al., 2008) enthält Ergebnisse bezüglich Lebensqualität der PatientInnen aus den Studien Hurwitz et al., 2004 und Kabbinavar et al., 2005. Demnach sind keine relevanten Unterschiede zwischen der Lebensqualität bei den PatientInnen ohne und mit Zugabe von Bevacizumab festzustellen.

FOLFOX bei Saltz et al., 2008, Goldberg et al. 2004 und Tournigand et al., 2004. Dies ist ein starkes Indiz für die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien, was insgesamt die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht.

Im Weiteren bestätigen sich die Erkenntnisse aus den Studienergebnissen [in eckigen Klammern wird jeweils der Wert in QALY gemäss Tabelle 2 angegeben]:

- IFL (Hurwitz et al., 2004 und Goldberg et al., 2004) [0,88; 0,87] ist den anderen Regimes klar unterlegen. Mit dem Regime mIFL (Fuchs et al., 2007) [0,98] wird gegenüber IFL [0,88; 0,87] eine etwas erhöhte erwünschte Wirkung erreicht, bleibt den übrigen Regimes aber unterlegen.
- Die Studien mit FOLFOX (Goldberg et al., 2004 und Tournigand et al., 2004) [1,13; 1,16] und FOLFOX-4 oder XELOX (Saltz et al., 2008) [1,13] führen zu fast identischen Ergebnissen. Die Ergebnisse sind deutlich besser als mit den Regimes IFL [0,88; 0,87] und mIFL [0,98].
- Die beste erwünschte Wirkung ohne Zugabe von Bevacizumab hat das Regime FOLFIRI (Tournigand et al. 2004) [1,22]. Hier liegt allerdings nur das Ergebnis einer einzigen Studie vor.
- Die Zunahme an QALY's bei Zugabe von Bevacizumab ist bei der Studie von Hurwitz et al., 2004 [0,31] deutlich grösser als bei den Studien von Saltz et al. 2008 [0,11] und Fuchs et al. 2007 [0,12]. Die QALY's bei Zugabe von Bevacizumab liegen
 - bei Fuchs et al., 2007 [1,10] im Bereich der Regimes von FOLFOX ohne die Zugabe von Bevacizumab (Saltz et al., 2008) [1,13], (Goldberg et al., 2004) [1,13], (Tournigand et al., 2004) [1,16];
 - bei Hurwitz et al., 2004 [1,19] und Saltz et al., 2008 [1,24] mit Zugabe von Bevacizumab im Bereich des Regimes FOLFIRI (Tournigand et al., 2004) [1,22] ohne Zugabe von Bevacizumab.

2.3.3 Diskussion

Im Folgenden werden zwei wichtige Problemkreise angesprochen:

- Die zu Grunde gelegten Werte für die Lebensqualität scheinen hoch: 0,8 (Definition gemäss Karnofsky-Index: 'Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.') ab der Diagnose von metastasiertem Dickdarmkrebs mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von weniger als 2 Jahren mit intensiver Chemotherapie bis zur Progression der Krankheit.

10) Für die Studien von Hochster et al. und Fuchs et al. (Regimes FOLFIRI und FOLFIRI + Bev.) konnten die QALYs aufgrund fehlender Angaben nicht berechnet werden

0,6 (Definition gemäss Karnofsky-Index: 'Einige Hilfestellungen nötig, selbständig in den meisten Bereichen.') ab dem Zeitpunkt der Progression bis zum Tod.

- Die gemäss Studienergebnissen nicht auszuschliessende Zunahme der unerwünschten Wirkungen bei der Zugabe von Bevacizumab wird in den Berechnungen nicht berücksichtigt, da die Datenlage zu wenig aussagekräftig ist.

3 Kosten

Es werden die direkten Kosten berücksichtigt, d.h. sämtliche Kosten, die bei der Behandlung eines Patienten anfallen. Dazu gehören neben den Medikamentkosten sämtliche Kosten für Spitalaufenthalte, ärztliche Konsultationen usw. Weiter werden auch die Kosten für die Behandlung von allfälligen unerwünschten Wirkungen berücksichtigt. Damit umfassen die direkten Kosten sämtliche Aufwendungen, die bei den Kostenträgern im Gesundheitswesen (Krankenkasse, Kantone, PatientInnen (Selbstbehalt, Franchise) anfallen.

Indirekte Kosten (z.B. infolge Arbeitsausfalls) und intangible Kosten (z.B. infolge Schmerz und Leid) werden nicht berücksichtigt. Indirekte Kosten sind bei einer volkswirtschaftlichen Sichtweise zu berücksichtigen. Sie spielen in der vorliegenden Fragestellung eine untergeordnete Rolle, da das Thema Arbeitsfähigkeit aus verschiedenen Gründen (Alter der PatientInnenpopulation, kurzer Betrachtungszeitraum, nur relativer Vergleich zwischen Behandlungsalternativen) kaum relevant ist. Zusätzlich ist bei einer volkswirtschaftlichen Betrachtungsweise zu berücksichtigen, dass auch aus ethischer Sicht sehr problematische Fragen zu lösen sind (z.B.: indirekte Kosten eines Berufstätigen vs. eines Rentners?). Die intangiblen Kosten werden zumindest teilweise durch Berücksichtigung der Lebensqualität abgedeckt. Zusätzlich sind mit einer Quantifizierung der intangiblen Kosten erhebliche methodische Schwierigkeiten verbunden.

Für die Berechnung der Kosten müssten die beiden Behandlungsalternativen detailliert analysiert sowie das Mengengerüst und die Einheitskosten ermittelt werden. Entsprechende Angaben sind für Schweizer Verhältnisse nicht direkt verfügbar. Sie müssten mit erheblichem Aufwand ermittelt werden, was im zeitlichen Rahmen der Pilotphase des Medical Board nicht möglich ist.

Tappenden et al., 2007 haben dies für England und Wales gemacht. Sie sind für die direkten Kosten zu folgenden Werten gekommen (Umrechnung für die Schweiz: 1 £ = 2 CHF):

- IFL + Bevacizumab: Mittlere Kosten von CHF 86'280.-
- IFL + Placebo: Mittlere Kosten von CHF 47'558.-
- Daraus ergibt sich eine Kostendifferenz von CHF 38'722.-

Oder in anderen Worten: Die direkten Zusatzkosten durch die Zugabe von Bevacizumab liegen in der Grössenordnung von CHF 40'000.- pro PatientIn.

4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkungen

4.1 Studienergebnisse

Zur Bildung der Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse sind die Wirkungen und die Kosten der Behandlungsalternativen einander gegenüberzustellen. Abbildung 1 zeigt das Kosten-Wirksamkeits-Diagramm für die Behandlungsalternativen IFL+Placebo und IFL+Bevacizumab. Dazu werden die Angaben von Tappenden et al. bezüglich Wirkungen und Kosten als Grundlage verwendet und auf die Schweiz übertragen.

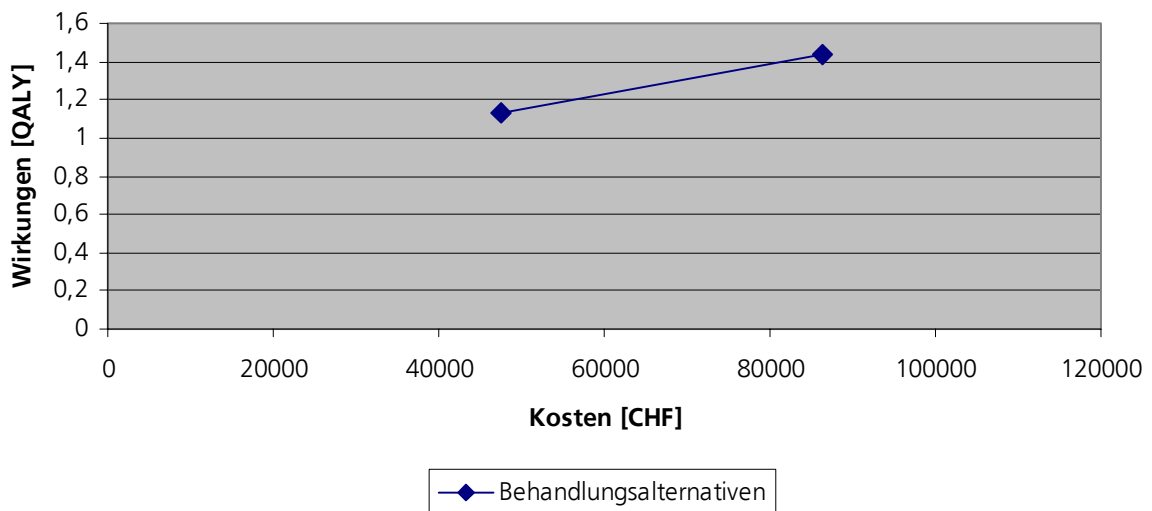


Abbildung 1: Kosten-Wirksamkeits-Diagramm für die Behandlungsalternativen IFL+Placebo und IFL+Bevacizumab für die Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarmkrebs (Basis für Wirkungsberechnung: Mittelwerte)

Die Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse im Vergleich zum Verzicht auf eine Behandlung betragen demnach:

- für die Behandlung mit IFL+Placebo: CHF 47'558.- / 1,13 QALY = 42'086.- CHF/QALY
- für die Behandlung mit IFL+Bevacizumab: CHF 86'280.- / 1,44 QALY = 59'917.- CHF/QALY

Daraus lässt sich das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der Behandlung mit Bevacizumab im Vergleich zur Behandlung ohne Bevacizumab berechnen:

$$(CHF\ 86'280.- - CHF\ 47'558.-) / (1,44\ QALY - 1,13\ QALY) = 124'910.-\ CHF/QALY$$

Dies bedeutet, dass - gemäss diesen Berechnungen – durch die Behandlung mit Bevacizumab CHF 125'000.- für ein zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität aufgewendet werden.¹¹⁾

4.2 Weitere Berechnungen

In Abbildung 2 sind weitere Behandlungsalternativen in das Kosten-Wirksamkeits-Diagramm eingetragen. Die Basis bilden die Wirkungen gemäss Tabelle 2 sowie folgende grobe Annahmen bezüglich Kosten:

- mIFL hat die gleichen Kosten wie IFL.
- FOLFIRI hat 10% höhere Kosten als IFL (gleiche Medikamente; Verabreichung Infusion statt Bolus).
- Kosten von FOLFOX, FOLFOX-4 und XELOX zwischen IFL und IFL + Bevacizumab, da Oxaliplatin teurer als Irinotecan; Annahme: CHF 60'000.-.¹²⁾
- Zugabe von Bevacizumab: Bei IFL werden die Mehrkosten aus der Studie von Tappenden et al., 2007 übernommen. Bei mIFL sowie FOLFOX-4 oder XELOX wird der gleiche prozentuale Anstieg durch Zugabe von Bevacizumab wie bei IFL angenommen.

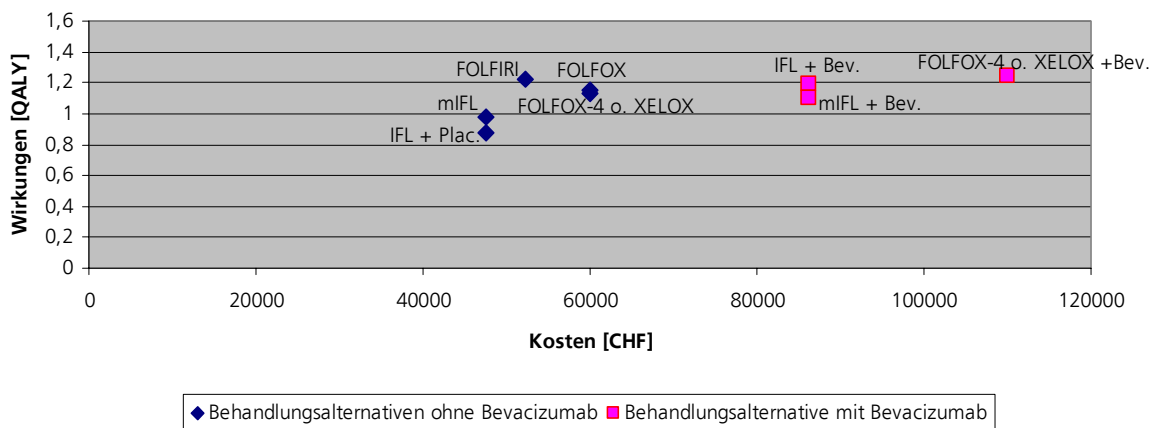


Abbildung 2: Kosten-Wirksamkeits-Diagramm für verschiedene Behandlungsalternativen für die Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarmkrebs (Basis für Wirkungsberechnung: Medianwerte)

11) Die Umrechnung auf ein Jahr erfolgt, um Vergleiche machen zu können. Die Zugabe von Bevacizumab führt gemäss den erwähnten Studien zu einer durchschnittlichen Lebensverlängerung von einigen Wochen bis zu einigen Monaten.

12) Bezogen auf eine Behandlungsdauer von 3 Monaten ist Oxaliplatin rund 15% teurer als Irinotecan.

Aufgrund der in Abbildung 2 dargestellten Ergebnisse können zahlreiche Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse gebildet werden. Für die folgenden Erläuterungen wird das Regime IFL + Placebo aus der Hauptstudie für die Erstzulassung als Vergleichsbasis gewählt. Dabei wird sich auf die Darstellung der wichtigsten Zusammenhänge bzw. Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse beschränkt.

- Es gibt verschiedene Regimes ohne Zugabe von Bevacizumab, die gegenüber IFL ein günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis (K/W-Verhältnis) haben:
 - mIFL ist gleich teuer wie IFL bei etwas erhöhter Wirkung; K/W-Verhältnis nicht berechenbar; mIFL ist gegenüber IFL vorzuziehen.
 - FOLFIRI ist etwas teurer als IFL bei stark erhöhter Wirkung; K/W-Verhältnis: CHF 14'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität
 - FOLFOX ist teurer als IFL bei erhöhter Wirkung; K/W-Verhältnis: CHF 46'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität
 - FOLFOX-4 oder XELOX sind teurer als IFL bei erhöhter Wirkung; K/W-Verhältnis: CHF 50'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität
- Die Zugabe von Bevacizumab führt in allen Studien zu einer Erhöhung der erwünschten Wirkungen. Der Umfang der Erhöhung ist unterschiedlich und die Mehrkosten sind erheblich. Dies führt zu folgenden Kosten-Wirksamkeits-Verhältnissen:
 - IFL + Bevacizumab ist viel teurer als IFL bei erhöhter Wirkung; K-W-Verhältnis: CHF 125'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität (wie gemäss Abb. 1)
 - mIFL + Bevacizumab ist viel teurer als mIFL bei etwas erhöhter Wirkung; K/W-Verhältnis: CHF 320'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität
 - FOLFOX-4 oder XELOX + Bevacizumab sind viel teurer als FOLFOX-4 oder XELOX bei etwas erhöhter Wirkung; K/W-Verhältnis: CHF 450'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität
- Zurzeit liegen keine auswertbaren Studien zum Regime FOLFIRI mit Bevacizumab vor. Vorläufige Ergebnisse (Fuchs et al., 2007) deuten darauf hin, dass sich die erwünschten Wirkungen bei Zugabe von Bevacizumab ebenfalls erhöhen. Allein aufgrund der heutigen Ergebnisse gemäss Abbildung 2 haben die beiden wirkungsvollsten Regimes FOLFIRI und FOLFOX-4 oder XELOX mit Bevacizumab praktisch die gleiche Wirkung. Da Letzteres aber viel teurer ist, ergibt sich ein sehr ungünstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis.

5 Abwägung der ethischen Aspekte

5.1 Überprüfung der wissenschaftlichen Redlichkeit in Forschung und Anwendung

Die Zulassungsstudien wurden in Ländern durchgeführt, in welchen die Richtlinien der "Good Clinical Practice" gelten. Trotzdem erscheint die Zulassung eines Medikaments mit derart weitreichenden (finanziellen) Folgen aufgrund einer bzw. zwei prospektiven randomisierten Phase-III-Studie, welche zwar zu einer statistisch belegten, in ihrem Ausmass jedoch bescheidenen Verlängerung sowohl der medianen tumor-progressionsfreien Lebenszeit als auch der Gesamtlebenszeit führte, aus ethischer Sicht fragwürdig zu sein. Dies vor allem, weil der Hauptzulassungsstudie das Regime IFL zugrunde gelegt wurde. Im Zeitraum der Durchführung der Hauptzulassungsstudie (2000 bis 2004) standen andere Regimes (FOLFOX und FOLFIRI) zur Verfügung, die ohne Zugabe von Bevacizumab ähnliche gute Ergebnisse erzielten wie mit dem Regime IFL + Bevacizumab.

Die Hauptzulassungsstudie ist sowohl methodologisch wie hinsichtlich ihrer Resultate nicht unumstritten. Das PatientInnenprofil der Mehrheit der an einem metastasiertem Dickdarmkrebs erkrankten PatientInnen sind ältere und oft polymorbide PatientInnen. Sie wurden nicht in die Hauptzulassungsstudie eingeschlossen. Die Studie beantwortet zwar die Frage nach den erwünschten und unerwünschten Wirkungen. Die Frage nach der objektiven und subjektiven Qualität der erzielten Lebensverlängerung wird jedoch nicht untersucht. Nachfolgestudien bestätigen die Resultate der Hauptzulassungsstudie nur teilweise.

5.2 Sozialethische Abwägung

In Kapitel 4.1 ist dargestellt, dass die Behandlung mit Bevacizumab ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von CHF 125'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität ergibt. Dieser Wert beruht primär auf der Studie von Tappenden et al., die sich bezüglich Wirkungen ihrerseits auf die Haupt-Zulassungsstudie von Hurwitz et al. stützt. Bei einem Vergleich mit anderen Regimes ergeben sich noch wesentlich schlechtere K-W-Verhältnisse für die Behandlung mit Bevacizumab. Gemäss Abbildung 2 in Kapitel 4.2 lassen sich zusammenfassend zwei wesentliche Erkenntnisse gewinnen:

- Vergleich der als Rauten dargestellten, blauen Punkte: Es gibt verschiedene Regimes ohne Zugabe von Bevacizumab mit erhöhten Wirkungen gegenüber dem Vergleichsregimes (IFL + Placebo) aus der Hauptstudie der Erstzulassung bei gleichen oder leicht erhöhten Kosten. Diese Regimes weisen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse bis max. CHF 50'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität auf;
- Vergleich der als Quadrate dargestellten, roten Punkte gegenüber den als Rauten dargestellten, blauen Punkten: Die Regimes mit Zugabe von Bevacizumab haben gegenüber den Regimes ohne Bevacizumab nur leicht erhöhte Wirkungen bei wesentlich höheren Kosten. Diese Regimes weisen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse von CHF 125'000.- bis CHF 450'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität auf.

Aus ethischer Sicht ist aus einem übergeordneten Blickwinkel die Höhe des Schwellenwertes zur Beurteilung der Verhältnismässigkeit zu diskutieren: Bis zu welchem Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis ist die Anwendung einer medizinischen Leistung aus sozialemethischer Sicht vertretbar? Die Höhe eines solchen Schwellenwertes wurde in der Schweiz im Gegensatz zu anderen Ländern noch nicht explizit thematisiert. Zahlen aus vergleichbaren Ländern zeigen, dass für die Schweiz die Bandbreite für einen oberen und unteren Schwellenwert im Bereich von CHF 50'000.- bis 100'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität¹³⁾ plausibel ist. Wird dieser Schwellenwert mit den oben dargestellten Kosten-Wirksamkeits-Verhältnissen für die Regimes mit Zugabe von Bevacizumab verglichen, dann ergeben sich erhebliche Zweifel an der Verhältnismässigkeit dieser Regimes.

Bei der Abwägung der Verhältnismässigkeit ist weiter zu berücksichtigen, dass die bei der Ermittlung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses eingeflossenen Werte mit grösseren Unsicherheiten verbunden sind (vgl. auch Kap. 4.2):

- Die in Studien ausgewiesenen erwünschten Wirkungen durch die Zugabe von Bevacizumab führen bestenfalls zu einer Zunahme der durchschnittlichen Überlebenszeit von ca. 4 Monaten und der durchschnittlichen progressionsfreien Zeit von ca. 4 Monaten gegenüber IFL + Placebo. Die Werte sind nur schwach belegt. Es gibt Studien die kleinere Werte ausweisen.
- Es gibt Studien mit Regimes ohne die Zugabe von Bevacizumab, welche zumindest vergleichbare erwünschte Wirkungen ausweisen (FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOX oder XELOX).
- Die Zunahme von unerwünschten Wirkungen bei der Zugabe von Bevacizumab kann nicht ausgeschlossen werden. Diese sind bei der Studie von Tappenden et al. nicht berücksichtigt. D.h. man liegt mit den Berechnungen auf der sicheren Seite.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten verschlechtert sich das ausgewiesene Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse von CHF 125'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität. Eine Verschlechterung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses um einen Faktor 2 bis 3 kann aufgrund des heutigen Wissenstandes nicht ausgeschlossen werden. Damit kommt das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis in den Bereich über dem oberen Schwellenwert zu liegen, bei

13) In England wurde durch das NHS ein oberer und unterer Schwellenwert festgelegt. Diese liegen bei 20'000.- und 30'000.- £/QALY. Weitere Schwellenwerte gemäss Cleemput et al, 2008: Australien: AU-\$ 69'900.-/QALY; Neuseeland: NS-\$ 20'000.-/QALY; USA: US-\$ 50'000.-/QALY; Kanada: CAN-\$ 80'000.-/QALY; Niederlande: Euro 80'000.-/QALY

dem die Verteilungsgerechtigkeit in Frage gestellt ist und die Zwangs-Solidargemeinschaft überstrapaziert wird.

Aus diesen Überlegungen kann folgendes Fazit gezogen werden: Aus Sicht der Verteilungsgerechtigkeit bestehen erhebliche Zweifel an der Verhältnismässigkeit bei der Anwendung von Bevacizumab bei der Erstlinientherapie von PatientInnen mit metastasiertem Dickdarmkrebs. Zum Vergleich: Der Anhang A1 enthält Empfehlungen aus England und Australien, die ebenfalls auf der Abschätzung von Kosten-Wirksamkeits-Verhältnissen beruhen.

5.3 Individualethische Abwägung

Die bestehende Möglichkeit des Einsatzes von Bevacizumab auch bei polymorbiden, älteren PatientInnen sowie die nach wie vor weit verbreitete Tendenz zu einer Maximalmedizin führen zur Gefahr, dass PatientInnen in sehr fortgeschrittenem Stadium ihrer Erkrankung mit Bevacizumab behandelt werden. Unter Umständen werden damit falsche Hoffnungen geweckt. Die Auseinandersetzung mit dem nahen Sterben und damit verbundene Abschiedsprozesse werden dadurch verhindert. Dies wiederum hat oft schwerwiegende psychische und psychosoziale Folgen für die Hinterbliebenen. Zudem stellt sich die Frage, ob diese PatientInnen die Wahlmöglichkeit für eine nicht-chemotherapeutische Palliativtherapie haben, die ihrem Autonomieanspruch gerecht wird. Dies setzt voraus, dass sie umfassend über Möglichkeiten und Grenzen einer Behandlung als auch über (palliative) Behandlungsalternativen informiert sind.

6 Abwägung der rechtlichen Aspekte

6.1 Ausgangslage

Bevacizumab wurde 2004 von der Swissmedic zugelassen und ist für die Indikation Kolonkarzinom in die Spezialitätenliste aufgenommen worden. Damit kann es - wo medizinisch indiziert und nach erfolgter Kostengutsprache - zu Lasten der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) eingesetzt werden.

Rechtlich ist damit der Einsatz von Bevacizumab bei der Indikation Dickdarmkrebs an sich klar geregelt. Bestehen nun Zweifel an der Verhältnismässigkeit des Einsatzes von Bevacizumab, kann dieses nicht einfach aus dem Angebot gestrichen werden. Trotzdem bestehen verschiedene Möglichkeiten für eine rechtliche Regelung des Einsatzes von Bevacizumab:

- bei den PatientInnen
- bei den Leistungserbringern, d.h. bei den Institutionen (den vom Staat selber betriebenen bzw. von ihm subventionierten Spitälern) und bei den Behandelnden (dem Personal der eigenen Spitäler USZ + KSW)
- bei der Zulassung des Medikaments

6.2 Bereich PatientInnen

Anspruch PatientInnen

PatientInnenrechte ergeben sich (im Normalfall) aus dem Behandlungsvertrag. Die Hauptpflicht der Behandelnden ist - im privatrechtlichen wie im öffentlich-rechtlichen Behandlungsverhältnis - die Behandlung nach den anerkannten Regeln der ärztlichen Wissenschaft.

Sofern eine Behandlung über die OKP abgerechnet werden soll, sind überdies die sich daraus ergebenden Limiten zu beachten. Der Patient darf im Rahmen des KVG-Leistungskataloges grundsätzlich alle in seinem Falle zweckmässigen (d.h. medizinisch indizierten) Leistungen des Leistungskataloges der OKP einfordern. Umgekehrt kann der Patient (auch als Privatversicherter oder Selbstzahler) die Behandelnden nicht zu medizinisch unsinnigen (evtl. sogar schädlichen) Interventionen zwingen.

Bei Verweigerung einer Leistung durch einen Anbieter (z.B. weil sie aus seiner Sicht medizinisch nicht indiziert ist), kann der Patient dank der freien Arztwahl einen anderen Leistungserbringer

suchen, der möglicherweise zu einer anderen Einschätzung gelangt und die fragliche Behandlung trotzdem durchführt.

Der Handlungsspielraum liegt hier primär in einer offenen Aufklärung der PatientInnen und im (zusätzliche) Angebot der Beratung durch einen Palliativmediziner.

Verweigerung Kostengutsprache

Besteht der Patient auf einer Bevacizumab-Therapie, die in seinem Fall medizinisch indiziert ist, kann sie mit dem Kostenargument allein nicht verweigert werden. Das KVG lässt bei sehr schwerwiegenden Krankheiten (wozu der metastasierte Dickdarmkrebs gehört) auch unter dem Wirtschaftlichkeitskriterium immer noch sehr teure Behandlungen zu.

Einen Schwellenwert bezüglich des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses, wie er in England (flexibel) gehandhabt wird, existiert in der Schweiz zurzeit noch nicht. Ergibt der Vergleich der Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse einer Bevacizumab-Behandlung mit möglichen Alternativen aber einen substanziellen Unterschied, wäre eine massiv teurere Bevacizumab-Behandlung als unwirtschaftlich i.S. von Art. 56 KVG nicht mehr von der OKP zu bezahlen. Kommt der Vertrauensarzt des Krankenversicherers zu einer solchen Einschätzung, kann er in einem solchen Fall die gemäss der Spezialitätenliste erforderliche vorgängige Kostengutsprache verweigern.

Letzteres muss den PatientInnen auch klar (und frühzeitig) mitgeteilt werden, damit sie darüber entscheiden können, ob sie allenfalls die Kosten einer Bevacizumab-Behandlung selber übernehmen wollen. Unterlässt der Leistungserbringer in diesem Fall die (Kosten-) Aufklärung und verweigert die OKP im Nachhinein die Bezahlung (wegen fehlender Kostengutsprache bzw. Verletzung von Art. 56 KVG), muss der Leistungsanbieter diese Kosten tragen. Auch muss er u.U. mit dem Vorwurf rechnen, eine medizinisch nicht (mehr) indizierte Behandlung durchgeführt zu haben.

6.3 Bereich Leistungserbringer

Mittelbegrenzung bei den eigenen Spitälern (USZ und KSW)

Im Rahmen der Leistungsvereinbarung kann die GD (gestützt auf § 6 VKH, vgl. Anhang) die von diesen Spitälern für die Onkologie einzusetzenden Mittel begrenzen. Ein derartiger "politischer" Entscheid könnte dazu führen, dass USZ und KSW PatientInnen an andere Institutionen verlieren bzw. abgeben müssen. Umgekehrt kann ein solcher Entscheid institutionsinterne Verteilungskämpfe zwar nicht wirklich entschärfen, aber doch autoritativ beenden.

Weisungen an Behandelnde

Grundsätzlich gilt für die Ärzte im privat-rechtlichen wie im öffentlich-rechtlichen Anstellungsverhältnis die Behandlungsfreiheit. D.h. dass sie die primäre Verantwortung für die Qualität der von ihnen angeordneten Behandlung tragen. (Dass die Haftungsfrage im Schadensfall anders geregelt ist, ändert dies grundsätzlich nicht). Auch der öffentlich-rechtliche Arbeitgeber hat demzufolge kein (unbeschränktes) generelles Weisungsrecht, welche Behandlungen anzuordnen bzw. zu unterlassen sind. Ausserdem hat er die Vorgaben von höherrangigem Recht zu beachten, d.h. er kann weder selber ein Medikament für kassenpflichtig erklären, noch den Einsatz eines kassenpflichtigen Produktes verbieten (vgl. Anhang A1). Dementsprechend dürfte die Reichweite der Interventionen über die Schiene "Personal- und Weisungsrecht" bei den eigenen Betrieben des Kantons (USZ und KSW) am grössten, bei den subventionierten Privatspitälern am kleinsten sein.

Ansatzpunkt für derartige Weisungen bei öffentlich-rechtlichen Spitälern ist einmal der (direkte) öffentlich-rechtliche Leistungsauftrag (aus Art. 113 KV) sowie das Haftungs- und Personalrecht. "Weisungen" an Privatspitäler sind im Rahmen der Leistungsvereinbarungen nach § 41 GesG denkbar.

Mögliche (in den Leistungsvereinbarungen zu konkretisierende) Weisungen können folgende Punkte betreffen:

a) Personalrecht

Jeder Arbeitgeber kann im Anstellungsvertrag mit seinem Personal die Einsatzgebiete der einzelnen Mitarbeiter regeln. So ist es z.B. üblich (und aus Qualitätsgründen nötig), dass gewisse Behandlungen von Assistenzärzten nicht (oder nicht allein) ausgeführt werden dürfen. In gleicher Weise muss es zulässig sein, den Einsatz besonders schwieriger oder teurer Behandlungen bzw. Medikamente (nur besonders qualifizierten und erfahrenen Ärzten, z.B. allein Oberärzten oder leitenden Ärzten) zuzugestehen bzw. dies so in den Leistungsvereinbarungen festzuhalten.

Begründet werden kann eine solche hierarchische Stufung der Behandlungsfreiheit einerseits mit Anforderungen an die Qualität der Behandlung. Andererseits haben alle Leistungserbringer im Bereich der OKP das Gebot der Wirtschaftlichkeit zu beachten (Art. 56 KVG).

b) Weisungsrecht und Haftung

Schliesslich muss der nach aussen haftende (private oder öffentliche) Spitalbetreiber interne Behandlungsrichtlinien erlassen können, welche Haftungsrisiken aller Art, z.B.

- für fehlerhafte Behandlungen (Verletzung der Qualitätsverpflichtung) oder
- für Überarztung, die von der Krankenkasse nicht gedeckt wird (Verletzung des Wirtschaftlichkeitsgebotes)

nach Möglichkeit minimieren (das gilt darüber hinaus z.B. auch für den grossen Bereich Datenschutz und Datensicherheit). Bei der Behandlung in öffentlichen Spitälern gilt im Kanton Zürich das kantonale Haftungsgesetz (HG, LS 170.1) als Rechtsgrundlage, welches eine ausschliessliche Staatshaftung vorsieht. Bei vorsätzlicher oder grobfahrlässiger Schadensverursachung durch einen Behandelnden kann der Staat aber auf den Betreffenden Rückgriff nehmen. Ausserdem haften die Behandelnden immer für strafrechtlich relevantes Verhalten.

c) Alternativbehandlung

Im Rahmen der Leistungsvereinbarung kann der Kanton/die GD von öffentlichen Leistungs-Anbietern (für die der Kanton haftet) i.S. einer Qualitätssicherung und der Gewährleistung der KVG-Konformität verlangen, dass die betreffende Institution vor jeder Bevacizumab-Behandlung dem Patienten ein Gespräch (Aufklärung/Beratung) mit einem qualifizierten Palliativmediziner anbieten (und durchführen) muss, der nicht an der Chemotherapie des Patienten beteiligt ist.

Zu prüfen ist, ob eine solche Auflage auch in die Leistungsvereinbarungen mit den beiden privaten Grundversorgern eingebaut werden könnte (wiederum mit den Argumenten Qualitätssicherung und KVG-Konformität).

Datenerhebung, Datensammlung und -Auswertung

Gestützt auf ihre Kompetenzen aus den § 41, 42 und 43 GesG (vgl. Anhang) kann die GD bezüglich des Einsatzes von Bevacizumab (wie auch anderer Produkte, bei denen sich generell Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsfragen stellen)

- Daten erheben und Einsicht in Unterlagen nehmen,
- Vorschriften betr. Leistungserfassung und
- betr. Dokumentation von Massnahmen zur Qualitätssicherung erlassen.

D.h. USZ und KSW und die subventionierten Spitäler können von der GD verpflichtet werden, den Einsatz von Bevacizumab speziell zu dokumentieren. Dabei können besondere Anforderungen an die Dokumentation bezüglich der Wirksamkeit (Qualitätssicherung) und der Wirtschaftlichkeit (Verpflichtung, wirtschaftlich tragbare Leistungen anzubieten) gestellt werden.

Dass Bevacizumab aufgrund eines wissenschaftlich eher "dünnen" Wirksamkeitsnachweises zugelassen wurde, obwohl mit seinem Einsatz eine Zunahme von Adverse Events vermutet wird, rechtfertigt (verpflichtet zu) eine(r) besonders sorgfältigen Dokumentation unter Qualitätsgesichtspunkten. Der hohe Preis allein ist Grund für eine sorgfältige Prüfung und Dokumentation der Wirtschaftlichkeit (i.S. von Art. 56 KVG).

Die Dokumentation ist zu Auswertungs- und Vergleichszwecken nach Vorgabe der GD zu standardisieren. Die GD kann die so erhobenen Daten verwenden für eine eventuelle Intervention

bei den eidgenössischen Behörden (vgl. Kap. 6.4), aber auch für die Neuaushandlung der Leistungsvereinbarungen mit den eigenen und den staatlich subventionierten Betrieben.

6.4 Bereich Zulassung

Der Kanton bzw. die GD kann Swissmedic bzw. dem BAG eine Meldung (mit Aufforderung zur Überprüfung der Zulassung bzw. Aufnahme auf die Spezialitätenliste, vgl. Anhang A1) erstatten, wenn in der praktischen Anwendung ernsthafte Zweifel an der Qualität (Wirksamkeit), der Zweckmässigkeit oder Wirtschaftlichkeit des Einsatzes von Bevacizumab auftauchen. Entsprechende Meldungen müssen - um Wirkung zu zeigen - gut und gründlich belegt werden können.

Interventionsmöglichkeiten des Kantons bestehen durch direkte Kontaktaufnahme mit dem BAG oder via den Vertreter der Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK) in der Eidgenössischen Arzneimittelkommission (EAK). Hingegen ist nicht damit zu rechnen, dass eine Intervention des Kantons kurzfristig zu einer Einschränkung oder einer Aufhebung der bestehenden HMG/KVG-Zulassung von Bevacizumab führt.

7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen

7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung

In der Schweiz erkranken pro Jahr rund 4'000 Personen an Dickdarmkrebs, davon sind rund 95% über 50 Jahre alt. Jährlich sterben rund 1'600 Personen in der Schweiz an Dickdarmkrebs, was der zweithäufigsten Todesursache infolge Krebs entspricht. Bei metastasiertem Dickdarmkrebs beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung bei Einsatz der heute verfügbaren Behandlungsformen ein bis maximal zwei Jahre.

Bevacizumab (Markennamen Avastin®) ist ein relativ neues Onkologie-Medikament mit einem hohen Preis. Es wurde 2004 von der Swissmedic zugelassen und ist u.a. für die Erstlinientherapie bei der Indikation metastasierter Dickdarmkrebs in Kombination mit anderen Medikamenten in die Spezialitätenliste aufgenommen worden.

Zu den erwünschten Wirkungen weist die Hauptstudie bei der Erstzulassung mit den Regimes IFL (Irinotecan, Bolus 5-Fluorouracil, Folsäure) + Placebo und IFL + Bevacizumab eine Erhöhung der medianen Überlebenszeit von 4,7 Monaten und der medianen Zeit bis Progression von 4,4 Monaten bei Zugabe von Bevacizumab auf. Absolut erhöhte sich die mediane Überlebenszeit von 15,6 auf 20,3 Monate und die mediane Zeit bis Progression von 6,2 auf 10,6 Monate.

Bei der Bewertung dieser erwünschten Wirkungen sind zwei Aspekte zu beachten: (1) Mit den Regimes FOLFOX und FOLFIRI ohne Bevacizumab wurden im gleichen Zeitraum (2000 bis 2004) ähnliche gute Ergebnisse erzielt wie mit dem Regime IFL + Bevacizumab der Hauptzulassungsstudie. (2) Eine neue Studie mit vielen PatientInnen weist bei der Zugabe von Bevacizumab wesentlich geringere Zunahmen bei den erwünschten Wirkungen aus als die Hauptstudie bei der Erstzulassung: 1,4 Monate mediane Überlebenszeit und 2,5 Monate mediane Zeit bis Progression. Weitere Studien mit vergleichbaren PatientInnenzahlen, die die Wirkungen von Bevacizumab untersuchen, stehen noch aus.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass das Vergleichsregime bei der Hauptstudie anderen damals bereits verfügbaren Regimes ohne die Zugabe von Bevacizumab unterlegen war und dass Zweifel am Umfang der erwünschten Wirkungen bei der Zugabe von Bevacizumab gemäss der Hauptstudie bei der Erstzulassung bestehen.

Unerwünschte Wirkungen werden in den meisten Studien zwar thematisiert, jedoch nicht in vergleichbar systematischer und quantitativer Weise. Entsprechend sind die Ergebnisse schwierig

auszuwerten und zu interpretieren. Insgesamt lassen die Ergebnisse der Studien vermuten, dass die Zugabe von Bevacizumab tendenziell zu einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen führt. Dabei ist zu beachten, dass Irinotecan und Oxaliplatin, die ja in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt werden, erhebliche unerwünschte Wirkungen haben können. In diesem Sinne erhöht die Zugabe von Bevacizumab die erheblichen unerwünschten Wirkungen von Irinotecan und Oxaliplatin nur noch unwesentlich.

Die Wirkungen in Form der Verlängerung der Überlebenszeit und der Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression werden mit der Lebensqualität gewichtet. Dabei sind grundsätzlich sowohl die erwünschten wie auch die unerwünschten Wirkungen von Bevacizumab zu berücksichtigen. Aufgrund der unsicheren Datenlage werden aber im vorliegenden Fall die unerwünschten Wirkungen für die Berechnung der QALY nicht berücksichtigt. Die Berechnungen ergeben Werte für die verschiedenen Regimes von 0,87 bis 1,24 QALY. Die Vergleichbarkeit der Studien wird von der Tatsache gestützt, dass die gleichen Regimes in verschiedenen Studien weitgehend zu identischen Ergebnissen der mit der Lebensqualität gewichteten Überlebenszeit führen.

Die Berechnung der Kosten stützt sich mangels Daten aus der Schweiz auf die Studie von Tappenden et al. aus England. Sie weist direkte Zusatzkosten durch die Zugabe von Bevacizumab in der Grössenordnung von CHF 40'000.- pro PatientIn aus.

Aus den Daten der Hauptstudie bei der Erstzulassung sowie der Studie von Tappenden et al. ergibt sich, dass die Behandlung mit Bevacizumab bei der Indikation metastasiertem Dickdarmkrebs ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von CHF 125'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität ergibt.

In Abbildung 3 sind weitere Behandlungsalternativen in das Kosten-Wirksamkeits-Diagramm eingetragen. Daraus lassen sich zusammenfassend zwei wesentliche Erkenntnisse gewinnen:

- Vergleich der als Rauten dargestellten, blauen Punkte: Es gibt verschiedene Regimes ohne Zugabe von Bevacizumab mit erhöhten Wirkungen gegenüber dem Vergleichsregime (IFL + Placebo) aus der Hauptstudie der Erstzulassung bei gleichen oder leicht erhöhten Kosten. Diese Regimes weisen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse bis max. CHF 50'000 pro zusätzliches Lebensjahr auf;
- Vergleich der als Quadrate dargestellten, roten Punkte gegenüber den als Rauten dargestellten, blauen Punkten: Die Regimes mit Zugabe von Bevacizumab haben gegenüber den Regimes ohne Bevacizumab nur leicht erhöhte Wirkungen bei wesentlich höheren Kosten. Diese Regimes weisen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse von CHF 125'000.- bis CHF 450'000.- pro zusätzliches Lebensjahr auf.

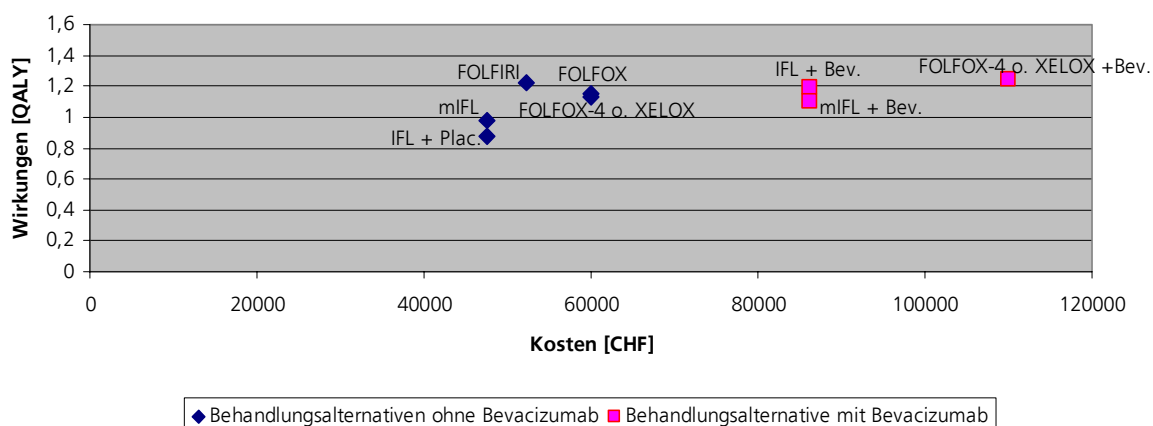


Abbildung 3: Kosten-Wirksamkeits-Diagramm für verschiedene Behandlungsalternativen für die Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarmkrebs

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich aufgrund des heutigen Kenntnisstandes aus Gründen der Verteilungsgerechtigkeit erhebliche Zweifel an der Verhältnismässigkeit für eine breite Anwendung von Bevacizumab bei der Erstlinientherapie von PatientInnen mit metastasiertem Dickdarmkrebs ergeben.

Aus ethischer Sicht ist aus einem übergeordneten Blickwinkel die Höhe des Schwellenwertes zur Beurteilung der Verhältnismässigkeit zu diskutieren: Bis zu welchem Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis ist die Anwendung einer medizinischen Leistung aus sozialetischer Sicht vertretbar? Die Höhe eines solchen Schwellenwertes wurde in der Schweiz im Gegensatz zu anderen Ländern noch nicht explizit thematisiert. Zahlen aus vergleichbaren Ländern zeigen, dass für die Schweiz die Bandbreite für einen oberen und unteren Schwellenwert im Bereich von CHF 50'000.- bis 100'000.- pro zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität plausibel ist. Vergleicht man diesen Schwellenwert mit den oben dargestellten Kosten-Wirksamkeits-Verhältnissen für die Regimes mit Zugabe von Bevacizumab, dann bestätigen sich die Zweifel an der Verhältnismässigkeit dieser Regimes.

Im Weiteren stellen sich hinsichtlich wissenschaftlicher Redlichkeit vor allem zwei Problemkreise: Einerseits die schmale und unsichere Datenbasis der Haupt-Zulassungsstudie und andererseits die Verwendung des Regimes IFL als Vergleichsregime. Aus individualetischer Sicht steht vor allem die Frage der Wahlmöglichkeit für eine nicht-chemotherapeutische Palliativtherapie und damit einer ausreichenden PatientInnenautonomie im Raum.

Aus rechtlicher Sicht stellt sich die Sachlage an sich klar dar: Bevacizumab wurde 2004 von der Swissmedic zugelassen und ist für die Indikation Dickdarmkrebs in die Spezialitätenliste aufgenommen worden. Damit kann es - wo medizinisch indiziert - zu Lasten der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) eingesetzt werden. Bestehen nun Zweifel an der Verhältnismässigkeit

keit des Einsatzes von Bevacizumab, kann dieses nicht einfach aus dem Angebot gestrichen werden. Trotzdem bestehen verschiedene Möglichkeiten, um den Einsatz von Bevacizumab einzuschränken.

7.2 Empfehlungen

7.2.1 Empfehlungen im Kompetenzbereich des Kantons Zürich

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgender Empfehlung:

Bevacizumab ist für die Behandlung von PatientInnen mit metastasiertem Dickdarmkrebs nur mit grosser Zurückhaltung einzusetzen.

Um dies zu erreichen, werden folgende Massnahmen im Kompetenzbereich des Kantons Zürich empfohlen:

- Information der Spitaldirektionen der Akutspitäler im Kanton Zürich über die obige Empfehlung und die nachstehenden Massnahmen.
- Verschärfung der Verschreibungspflicht für den Einsatz von Bevacizumab:
 - "Hierarchische" Stufung der Entscheidbefugnis für die Behandlung mit Bevacizumab, d.h. verschärfte Rezeptpflicht für Avastin®.
 - Sicherstellen einer offenen Aufklärung der PatientInnen und einer zusätzlichen Beratung durch einen Palliativmediziner vor dem Entscheid über die Behandlung mit Bevacizumab.
- Vereinheitlichung der Behandlung von PatientInnen mit metastasiertem Dickdarmkrebs im Kanton Zürich:
 - Die GD soll den Anstoss für die Erarbeitung einer Handlungsanleitung¹⁴⁾ für die einheitliche Behandlung von PatientInnen mit metastasiertem Dickdarmkrebs mit Chemotherapien unter Berücksichtigung der obigen Empfehlung geben. Damit soll sichergestellt werden, dass der aktuelle Wissensstand allen behandelnden Ärzten zugänglich ist.
 - Zur Umsetzung dieser Handlungsanleitung sind entsprechende Informations- und Ausbildungsveranstaltungen für alle behandelnden Ärzte in den Akutspitälern im Kanton Zürich durchzuführen.
- Auswerten und Nutzen des Wissens und der Daten aus den Behandlungsfällen bei der Indikation metastasiertem Dickdarmkrebs:
 - Einrichten eines (befristeten) Registers für die Behandlungsfälle bei der Indikation metastasiertem Dickdarmkrebs. (Das Register soll neben PatientInnendaten insbesondere Angaben zu den eingesetzten Regimes, erwünschten und unerwünschten Wirkungen inkl. Lebensqualität sowie Kosten enthalten.)
 - Auswertung dieser Daten durch die GD.

14) Die Handlungsanleitung soll in einer kleinen Gruppe von im Kanton Zürich tätigen Ärzten im Rahmen von ein bis zwei Workshops erarbeitet werden.

- Überprüfung der Daten und Erkenntnisse im vorliegenden Dokument aufgrund allfälliger Kostenanpassungen, allfälliger neuer Studien sowie den Ergebnissen aus der Praxis im Jahr 2012 durch das Medical Board.

7.2.2 Empfehlungen im Kompetenzbereich des Bundes

Die dargestellten Überlegungen führen zu weiteren Empfehlungen im Kompetenzbereich des Bundes. Der Kanton Zürich soll bei den entsprechenden Stellen des Bundes folgende Anregungen vorbringen:

Überprüfung von Bevacizumab bezüglich Vergütung durch die OKP (Spezialitätenliste) für die Indikation metastasiertem Dickdarmkrebs.

Mit der Indikationsausweitung bei der Anwendung von Bevacizumab (Zulassung und Aufnahme auf die Spezialitätenliste) ist zuzuwarten, bis verlässlichere Daten vorliegen und der Medikamentenpreis reduziert wird.

Unter einem längerfristigen Blickwinkel sind auch die Anreizsysteme im Gesundheitssystem als Ganzes zu überprüfen. Diese sind so zu gestalten, dass die Anliegen des Gesamtsystems, nämlich der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel mit den Interessen der einzelnen Stakeholder in Einklang kommen.

A1 Empfehlungen in anderen Staaten

England und Australien gehören zu den Staaten, die seit Jahren Kosten-Wirksamkeits-Studien im Gesundheitswesen durchführen. Dies hängt wohl primär damit zusammen, dass der Staat in diesen Ländern im Gesundheitswesen eine wesentlich grössere Rolle spielt. In beiden Staaten haben sich die entsprechenden Organisationen auch mit dem Einsatz von Bevacizumab bei PatientInnen mit metastasiertem Dickdarmkrebs befasst. Im Folgenden werden die Empfehlungen aus den Jahren 2007 und 2008 zusammenfassend wiedergegeben.

Empfehlung in England

Das NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) gab per Januar 2007 zur Behandlung mit Bevacizumab beim metastasierten Kolonkarzinom eine ablehnende Empfehlung ab:

"Bevacizumab ist in Kombination mit intravenösem 5-Fluorouracil/Folinsäure oder intravenösem 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan zur Erstlinientherapie bei Patienten und Patientinnen mit metastasiertem Karzinom des Kolon und Rektums nicht zu empfehlen."

Die Hauptbegründungen für diese Empfehlung von NICE sind folgende (gestützt auf 3 randomisierte, kontrollierte Studien sowie Experten):

- Die Verhältnismässigkeit ist nicht gegeben: £ 62'857 / QALY für IFL + Bevacizumab gegenüber IFL (Sensitivitätsanalyse: £ 60'430 - £ 76'831); Schwellenwert (willingness-to-pay): £ 30'000.
- Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer in der grössten Studie war geringer als generell bei PatientInnen mit Chemotherapie in England und Wales (-> relativ guter Allgemeinzustand der PatientInnen).
- Die Vergleichsbasis des Studienregimes entspricht nicht 1:1 der aktuellen Praxis in England und Wales.

Empfehlung in Australien

Das PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) empfahl im März 2008, Bevacizumab nicht für die Erstlinientherapie bei PatientInnen mit metastasiertem Dickdarmkrebs zu vergüten.

Als Hauptbegründung wurde das hohe Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von \$ 105'000 bis \$ 200'000 pro QALY angeführt.

Im Juli 2008 revidierte das PBAC seine Entscheidung und gab eine positive Empfehlung ab. Die Begründung war eine Reduktion des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses auf \$ 45'000 bis \$ 75'000 pro QALY. Die Gründe für diese Reduktion waren u.a. eine Senkung des Medikamentenpreises und eine Kostenübernahme von gewissen Leistungen (z.B. Behandlung von unerwünschten Ereignissen) durch den Hersteller.

A2 Quellennachweis

Cleemput I. et al.: Threshold values for cost-effectiveness in health care, KCE reports 100C, Belgian Health Care Knowledge Centre, 2008

Fuchs, Charles S., Marshall, John et al: "Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Intravenous, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study", in: Journal of Clinical Oncology, 25:30, October 20, 2007, pp. 4779-4786

Goldberg, Richard M., Sargent, Daniel J. et al: "A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer", in: Journal of Clinical Oncology, 22:1, January 1, 2004, pp. 23-30

Hochster, Howard S., Hart, Lowell L. et al: "Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab As First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE Study", in: Journal of Clinical Oncology, 26:21, July 20, 2008, pp. 3523-3529

Hurwitz, Herbert, Fehrenbacher, Louis et al: "Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer", in: The New England Journal of Medicine, 350:23, June 3, 2004, pp. 2335-2342

Kabbinavar et al.: Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial, in: Journal of Clinical Oncology, 23:16, June 1, 2005, pp. 3697-3705

Kabbinavar F., Irl C., Zurlo, A., Hurwitz H.: Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk, in: Oncology, 2008; 75(3-4): 215-223.

Krebsliga Schweiz (Hrsg.): "Krebs in der Schweiz: Wichtige Zahlen", Stand: Januar 2008

Meyerhardt, Jeffrey A., Mayer, Robert, J.: "Drug Therapy. Systemic Therapy for Colorectal Cancer", in: The New England Journal of Medicine, 352:5, February 3, 2005, pp. 476-487

Nalluri S. R. et al.: Risk of Venous Thromboembolism With the Angiogenesis Inhibitor Bevacizumab in Cancer Patients: A Meta-analysis, in: JAMA, November 19, 2008, pp. 2277-2285

Petrou, Stavros and Campbell, Nikki: "Stabilisation in colorectal cancer", in: *International Journal of Palliative Nursing*, 3:5, 1997, pp. 275-280

Ramsey, Scott D., Andersen, M. Robyn et al: "Quality of Life in Survivors of Colorectal Carcinoma", in: *CANCER* 88:6, March 15, 2000, pp. 1294-1303

Saltz, Leonard B., Clarke, Stephen et al: "Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study", in: *Journal of Clinical Oncology*, 26:12, April 20, 2008, pp. 2013-2019

Tappenden, P., Jones, R. et al: "The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales", in: *European Journal of Cancer*, 43 (2007), pp. 2487-2494

Tournigand, Christophe, ANDRÉ, Thierry et al: "FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study", in: *Journal of Clinical Oncology*, 22:2, January 15, 2004, pp. 229-237