

## Outcomes Research und gesundheitsökonomische Aspekte

# Randomisiert-kontrollierte Studien von Krebstherapien in der Schweiz

Gesundheitsökonomische Evaluationen auf der Basis von randomisiert-kontrollierten Krebsstudien gewinnen an gesellschaftspolitischer Bedeutung. Was eine solche Analyse beinhaltet und welche Aspekte zu berücksichtigen sind, wird in diesem Artikel anhand eines Beispiels beschrieben.

Klazien Matter-Walstra<sup>a,b</sup>,  
Thomas Szucs<sup>a</sup>, Peter Brauchli<sup>b</sup>,  
Matthias Schwenkglenks<sup>a</sup>

a European Center  
for Pharmaceutical Medicine

b SAKK, Schweizerische Arbeits-  
gemeinschaft für klinische Krebs-  
forschung

## Einleitung

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK, [www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)) führt seit über 40 Jahren klinische Studien zur Behandlung von Krebserkrankungen durch. Ihre Aufgabe ist es – basierend auf einer Leistungsvereinbarung mit dem Staatssekretariat für Bildung und Forschung –, neue Krebstherapien zu erforschen und bestehende Tumortherapien weiterzuentwickeln. Ein wichtiger Aspekt ist dabei, den Stellenwert von Therapien unabhängig von finanziellen Interessen zu untersuchen.

Die Entwicklung neuer Behandlungsansätze hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass immer teurere Onkologika auf den Markt kommen. In der Schweiz wird bis jetzt bei der Zulassung solcher neuen Medikamente/Therapien das Preis-Leistungs-Verhältnis ungenügend in Betracht gezogen. Bei immer weiter steigenden Gesundheitskosten ist eine solche Diskussion aber unumgänglich. Daher werden in klinischen Studien neben dem klinischen Nutzen vermehrt auch ökonomischen Aspekte erforscht. Die sogenannte Outcomes Research beschäftigt sich im allgemeinen mit der Sammlung und Analyse von Informationen zu den Auswirkungen von medizinischen Produkten, Abläufen, Leistungen und Programmen. Sie kann unterteilt werden in drei wichtigen Kategorien: 1. langfristige klinische Auswirkungen wie Überlebenszeit und Nebenwirkungen; 2. lebensqualitätsbezogene Ergebnisse und Patientenzufriedenheit und 3. gesundheitsökonomische Auswirkungen (Kosten-Nutzen-Relation).

Ziel des vorliegenden Beitrags ist es, anhand einer derzeit durchgeführten Studie aufzuzeigen, welche Aspekte die «gesundheitsökonomische Analyse» berücksichtigt und welche Hindernisse (im praktischen Sinn) überwunden werden müssen, um zu bestmöglichen Resultaten zu ge-

## Zusammenfassung

Bei der Zulassung neuer Therapien/Medikamente wird neben dem medizinischen Nutzen vermehrt auch das Preis-Leistungs-Verhältnis evaluiert. Als Teil der sogenannten «outcomes research» können gesundheitsökonomische Analysen auf der Basis von randomisiert-kontrollierten Studien durchgeführt werden. Der vorliegende Artikel beschreibt anhand eines Beispiels, welche Aspekte bei einer ökonomischen Evaluation im Bereich der Onkologie/Hämatologie berücksichtigt werden müssen und welche praktischen Hürden bei der Durchführung zu überwinden sind. Der Artikel möchte dazu beitragen, das Potential dieses Studientyps aufzuzeigen. Leistungserbringer und Versicherer sollen motiviert werden, solche Studien aktiv zu unterstützen, wenn sie mit Patienten konfrontiert werden, die an einer ökonomischen Evaluation teilnehmen.

langen. Nicht eingegangen wird auf die theoretischen Grundlagen ökonomischer Evaluationen, dazu wird auf bestehende Literatur verwiesen [1–6]. Der Beitrag soll die Leser, falls sie selbst mit Patienten in einer klinischen/ökonomischen Studie konfrontiert werden, motivieren, solche Studien zu unterstützen, und sie für die Datenerhebungsaspekte sensibilisieren.

## Die Studie SAKK 35/03 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00227695)

Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom des follikulären Typs sprechen auf eine Poly-

### Korrespondenzen:

ECPM Executive Office  
University Hospital  
CH-4031 Basel  
Tel. 061 261 45 89  
Fax 061 261 45 84

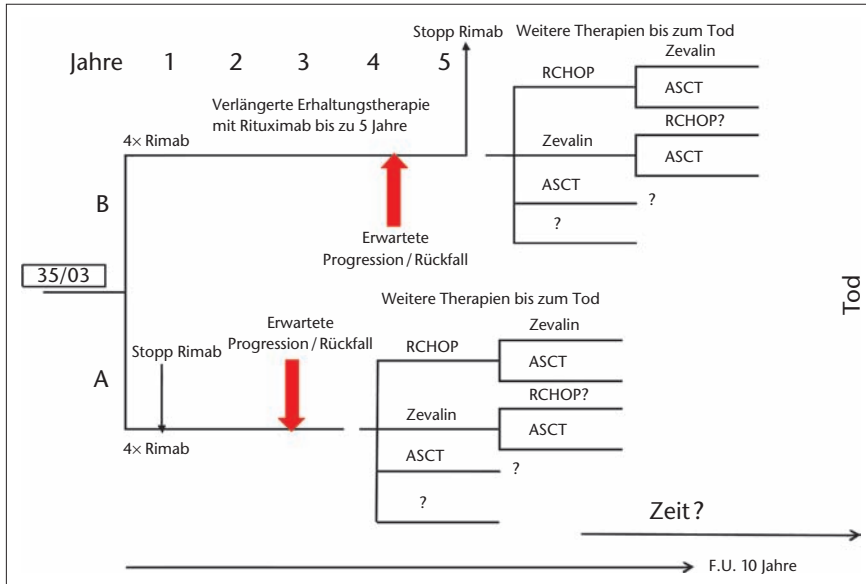
[klazien.matter@unibas.ch](mailto:klazien.matter@unibas.ch)  
[m.schwenkglenks@unibas.ch](mailto:m.schwenkglenks@unibas.ch)  
[www.ecpm.ch](http://www.ecpm.ch)

SAKK Koordinationszentrum  
Effingerstrasse 40  
CH-3008 Bern  
Tel. 031 389 91 91  
Fax 031 389 92 00

[sakkcc@sakk.ch](mailto:sakkcc@sakk.ch)  
[www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)

**Abbildung 1**  
Behandlungsschema.

Legende: Rimab = Rituximab; RCHOP = Kombinationstherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin-Hydrochloriden, Oncovin und Prednison; ASCT = Autologe Stammzellentransplantation; FU = Follow-up.



chemotherapie gut an. Rezidive werden mittels erneuter Chemo- oder Antikörpertherapie behandelt. Der monoklonale Antikörper Rituximab (Rxm) ist gegen ein Eiweiss an der Oberfläche der malignen Lymphomzellen (CD-20-positive Vorläuferzellen) gerichtet und kann Mechanismen des Immunsystems aktivieren, die zur Abtötung der Zellen führen. Diese Antikörpertherapie zeigte bei etwa 60% der Patienten eine gute Wirksamkeit [7, 8]. Eine kürzlich abgeschlossene Studie hat gezeigt, dass eine Erhaltungstherapie mit Rxm über acht Monate (anschliessend an die vier Wochen dauernde Induktionstherapie, Studie SAKK 35/98) eine signifikante Verlängerung der krankheitsfreien Zeit für die Patienten bringt [9].

Die vorliegende randomisiert-kontrollierte Studie prüft, ob eine Verlängerung dieser Erhaltungstherapie mit R das rezidivfreie Intervall verlängert. Dazu erhalten Patienten die bisherige Standardtherapie (Induktionsphase: vier Infusionen R in wöchentlichen Abständen). Danach werden jene Patienten, bei denen die Induktionstherapie eine komplette oder teilweise Remission induziert hat, randomisiert in Arm A: vier R-Infusionen alle zwei Monate als Standarderhaltungstherapie und Arm B: verlängerte Erhaltungstherapie (vE) mit einer R-Infusion alle zwei Mo-

nate bis maximal fünf Jahre nach Therapiebeginn oder bis zu einem allfälligen Rezidiv (Abb. 1).

Die Nachbeobachtungszeit für alle Patienten dauert bis zehn Jahre nach der Randomisierung. Beim Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression werden die Patienten individuell mit anderen Therapien weiterbehandelt.

Klinisches Ziel der Studie ist es zu zeigen, dass Patienten, die eine vE erhalten, länger in Remission bleiben und dadurch eine längere krankheitsfreie Überlebenszeit aufweisen als Patienten, die die Standardtherapie erhalten. Der primäre Endpunkt ist definiert als die ereignisfreie Überlebenszeit. Sekundär werden das progressionsfreie Überleben und die gesamte Überlebenszeit in den ersten fünf bis zehn Jahren nach der Randomisierung analysiert.

**Die gesundheitsökonomische Perspektive**

Aus gesundheitsökonomischer Sicht stellt sich die Frage nach dem Kosten-Nutzen-Verhältnis der zu untersuchenden Therapie im Vergleich zur Referenztherapie, d. h., es werden Mehr-/Minderkosten zu dem eventuell gewonnenen Zusatznutzen in Bezug gesetzt, nach folgender Formel\*. Dabei können verschiedene Perspektiven der Kostenermittlung berücksichtigt werden, z.B. die des Patienten, die des Spitals, die der Krankenversicherer oder die des Gesundheitssystems insgesamt. Je nach der gewählten Perspektive müssen teilweise andere Kosten berücksichtigt werden. Ein weiter zu beachtender Punkt ist die Frage nach dem notwendigen Detailgrad der Kostenerhebung. Grundsätzlich sind diejenigen Kostengrößen zu berücksichtigen, für die ein relevanter Einfluss auf die Resultate zu erwarten ist (Hauptkostentreiber). Bei Kosten-Nutzen-Analysen auf der Basis randomisiert-kontrollierter klinischer Studien ist speziell zu beachten, dass protokollbedingt mehr Untersuchungen und Kontrollen durchgeführt werden können als in der alltäglichen klinischen Routine. Dieser Umstand kann die Resultate unter Umständen einseitig verzerren.

Auf der Nutzenseite werden verschiedene gängige Messgrößen benützt, wie gewonnene Lebenszeit oder gewonnene Lebenszeit unter Berücksichtigung der Lebensqualität (quality-adjusted life-years, siehe z.B. [10]). Das Erfassen der Lebensqualität ist vor allem dort sinnvoll, wo therapie- und krankheitsbedingte Einschränkungen und langfristige Auswirkungen der Therapie

$$* \text{ Inkrementale Kosten-Effektivität (IKE) } = \frac{(\text{Kosten Therapie}_1 - \text{Kosten Therapie}_2)}{(\text{Effektivität Therapie}_1 - \text{Effektivität Therapie}_2)}$$

auf die Lebensqualität zu erwarten sind. Im Fall der Studie SAKK 35/03 wird die Lebensqualität nicht erhoben, da bei Krankheitsfreiheit durch die Therapie keine langfristige Beeinträchtigung der Lebensqualität erwartet wird.

Im folgenden werden verschiedene Aspekte der ökonomischen Evaluation der SAKK-Studie 35/03 vorgestellt.

**Zeithorizont**

Die Erhebungszeitpunkte der primären klinischen Endpunkte einer Studie stimmen oft nicht mit dem erforderlichen Zeithorizont der ökonomischen Analyse überein. Während die Beobachtungszeit für die klinischen Endpunkte relativ kurz sein kann, sollte die Bestimmung der ökonomischen Endpunkte alle relevanten Kosten-

folgen und klinischen Folgen berücksichtigen, d.h. auch langfristige Auswirkungen. Diese Problematik lässt sich an unserem Beispiel gut darstellen: Patienten bis zu fünf Jahre zweimonatlich mit Rxm zu behandeln induziert substantielle Kosten. Das Medikament allein kostet pro Dosis rund 4600 Franken. Gefragt werden kann einerseits, ob der Nutzen im Sinne zusätzlich gewonnener Zeit in Remission (primärer klinischer Endpunkt der Studie) diese unmittelbaren Zusatzkosten rechtfertigt. Andererseits, und für die ökonomische Beurteilung wichtiger, ist zu eruieren, welche Folgen, womöglich nach Abschluss der Therapie und weit ausserhalb der Beobachtungszeit der klinischen Studie, diese Therapie auf den (Lebens-)Verlauf der Patienten und die Gesundheitskosten hat. Dabei sind nicht nur die (direkten) Kosten für die Medikamente und therapiebedingten Behandlungen und Kontrollen zu beachten, sondern auch solche Kosten, die durch Nebenwirkungen oder unerwartete Behandlungen während und nach Abschluss der Studie verursacht werden.

Theoretisch könnten folgenden Überlebensszenarien auftreten (Abb. 2): Die vE hat keinen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf (paralleler Verlauf nach Beendigung vE; klinischer Gewinn bleibt erhalten), die vE verbessert den weiteren Krankheitsverlauf oder die vE verschlechtert den weiteren Krankheitsverlauf. Parallel zu den Überlebensszenarien ergibt sich eine Vielzahl theoretisch möglicher Kostenszenarien. Die in Abbildung 2 dargestellten Szenarien zeigen, dass ökonomische Analysen je nach Beobachtungszeitraum unterschiedlich ausfallen können. Daher sind Analysen, die über den Beobachtungszeitraum der klinisch definierten Endpunkte hinausgehen, unumgänglich.

**Kosten-Nutzen-Bilanz**

Detaillierte Kosten-Nutzen-Analysen durchzuführen ist nur unter bestimmten Voraussetzungen angemessen (Abb. 3). Eine neue oder experimentelle Behandlung kann im Vergleich zur Kontrollbehandlung eindeutig billiger sein, bei gleichem oder besserem klinischem Nutzen. In diesem Fall wird sie als dominant bezeichnet. Andererseits kann sie eindeutig teurer bei schlechterem Patientennutzen sein. In beiden Fällen erübrigt sich eine weitergehende Detailanalyse. Falls die zu untersuchende Behandlung aber klinisch vorteilhaft und gleichzeitig teurer ist, kommt eine klassische Kosten-Nutzen-Analyse in Frage. Ihre tatsächliche Notwendigkeit hängt in erster Linie von den hypothetisierten klinischen Ergebnissen und in zweiter Linie von den erwarteten Kostendifferenzen ab.

**Abbildung 2**  
Theoretische Überlebens- und Kostenszenarien.

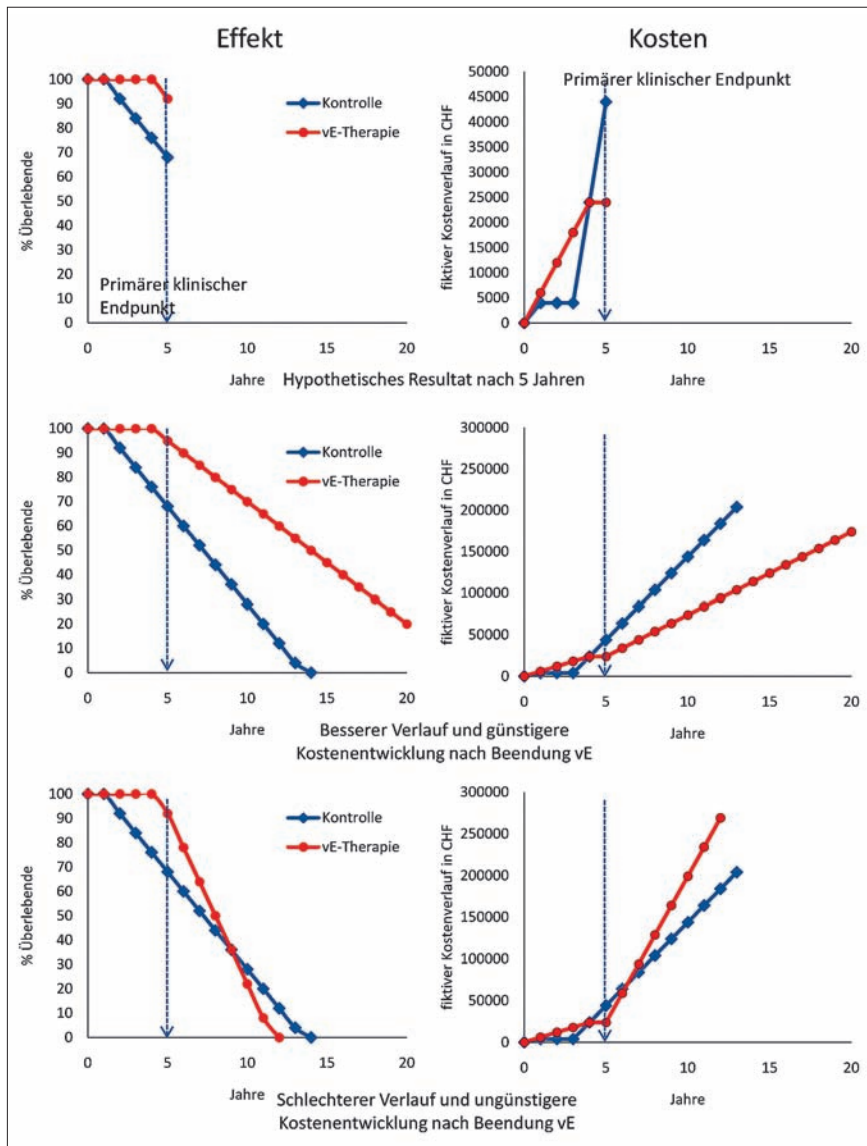
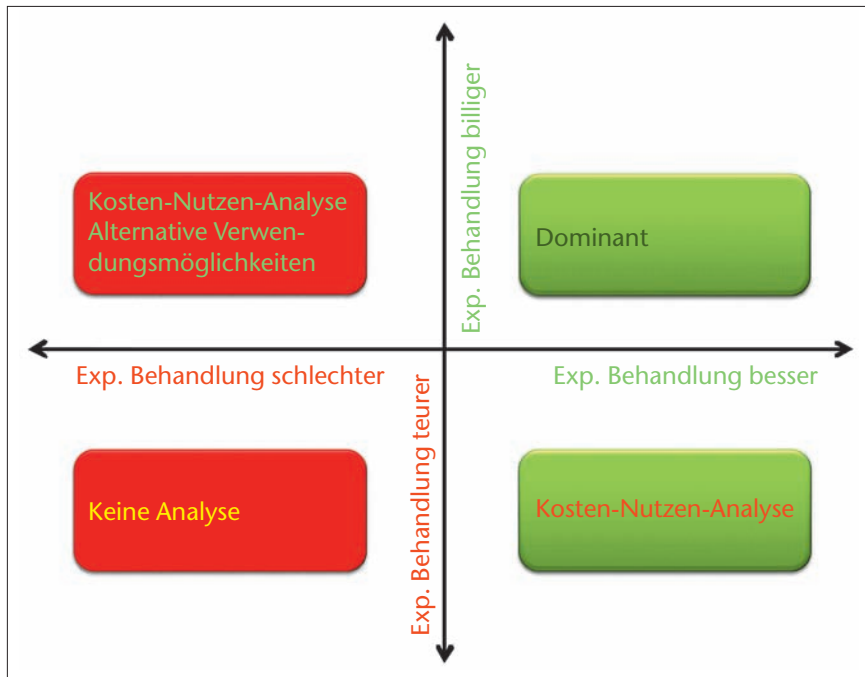


Abbildung 3

Kosten-Nutzen-Bilanz einer experimentelle Behandlung im Vergleich zur Kontrollbehandlung (state of the art).



### Erhebung der Ressourcenverbrauchs- und Kostendaten

Während klinische Endpunkte in randomisierten Studien eher leicht messbare Variablen darstellen, bestehen Ressourcenverbrauchs- und Kostendaten aus mehreren Komponenten. In der Studie SAKK 35/03 umfasst der Ressourcenverbrauch einer einzigen R-Verabreichung unter anderem den Arztbesuch, das Anlegen einer Infusion, die Medikamentenkosten, die während der Verabreichung durchgeführten Kontrollen usw. Die Aufgabe der Forscher besteht darin zu bestimmen, welche Ressourcenverbräuche relevant sind, was exakt erhoben werden muss und wo eine Standardisierung sinnvoll erscheint. Letzteres kann z.B. bedeuten, dass die Durchführung einer Untersuchung dokumentiert wird, jedoch nicht alle Einzelheiten des Ressourcenverbrauchs im Rahmen dieser Untersuchung. Dieses Vorgehen erlaubt, Verzerrungen der verursachten Kosten durch zufällig auftretende lokale Unterschiede im Therapie- oder Behandlungsablauf zu vermeiden.

### Datenquellen für den Ressourcenverbrauch

Eine erste Quelle für Ressourcenverbrauchsdaten sind die Case Report Forms (CRF) des klinischen Studienteils, so wie diese zentral für jede Studie beim Koordinationszentrum der SAKK erfasst werden. In diesen Formularen erfolgen nicht nur Angaben über die durchgeführten Therapien, Kontrollen oder Spitalaufenthalte (Liegedauer), sondern auch Hinweise auf behandelte Neben-

wirkungen. Zum Teil können solche Informationen direkt in Ressourcenverbrauchs- und damit verbunden in Kostengrößen umgewandelt werden. Nicht direkt für den klinischen Endpunkt relevante und über die klinische Beobachtungsdauer hinausgehende Behandlungen werden allerdings derzeit nicht in den CRF erfasst.

Eine zweite Datenquelle sind die beim Krankenversicherer in Rechnung gestellten Leistungen und Kosten. Krankenversichererdaten können aber problematisch sein, wenn über Pauschalen oder Diagnosis-Related Groups (DRG) abgerechnet wird und die Vergütungen deshalb den tatsächlich verbrauchten medizinischen Ressourcen nicht entsprechen.

Eine dritte Datenquelle sind die eigentlichen Leistungserbringer (Spital, Hausärzte, Spezialisten, Therapeuten, Apotheke usw.). Im Idealfall dokumentieren diese alle Leistungen, die während der Studie oder danach pro Patient erbracht wurden. In der Praxis aber erweisen sich diese Datenquellen als die am schlechtesten zugänglichen. Datenschutzbestimmungen, die Vielzahl der Leistungserbringer und der dadurch erforderliche Zeitaufwand stellen nur einige der zu überwindenden Hindernisse dar. Trotzdem müssen Anstrengungen unternommen werden, diese Datenquellen, wo nötig, einzubeziehen.

### Datenquellen für Kostendaten

Kosten können individuell erfasst werden, d. h., von jedem Patienten werden, bei vorliegendem Einverständnis, alle verursachten Kosten genau erhoben. Solche Kostendaten in der Schweiz zu erhalten ist schwierig, da es weder ein einheitliches System noch eine zentrale Stelle gibt, bei der solche Daten erfasst werden. Ein möglicher Weg besteht darin, die verursachten Kosten aus den Daten der Krankenversicherer zu ermitteln, wobei diese nicht immer die Realkosten widerspiegeln. Ein zweiter Weg führt über die Erfassung der in Anspruch genommenen Leistungen wie oben dargestellt. Diese werden dann mit landesweit gültigen oder landesdurchschnittlichen Kosten verrechnet. Bestehende Tariflisten, wie TARMED ([www.tarmed.ch](http://www.tarmed.ch)), das Arzneimittelkompendium oder die Analysenliste können dazu beigezogen werden. Je nach Datenlage kann auch ein Mix verschiedener Vorgehensweisen notwendig sein.

### Datenanalyse und Bewertung der Resultate

#### Statistische Analyse

Ressourcenverbrauchs- und Kostendaten sind häufig nicht normal verteilt: Einige wenige Patienten können gegenüber den Durchschnitt

sehr hohe/niedrige Kosten verursachen. Solche nicht normal verteilten Daten erfordern die Anwendung spezieller statistischer Verfahren (Kapitel 5 in [11]). Die Berechnung von Konfidenzintervallen erfolgt idealerweise durch nichtparametrische, *bootstrap*-basierte Methoden [12].

### Bewertung der Resultate

Die Kosten medizinischer Leistungen sind keine über die Zeit konstanten Grössen. Im Zeitverlauf können grosse Schwankungen auftreten. Für Studien, die über längere Zeit Patienten einschliessen, muss daher die Entwicklung der Inflationsrate berücksichtigt werden. Das Endresultat einer Analyse hat zudem eine eher kurzfristige Gültigkeitsdauer. Was heute noch «zu» teuer ist, kann morgen, weil Medikamente z.B. billiger werden, günstig sein. Kosten-Nutzen-Relationen können sich grundlegend ändern.

Am Schluss der Analyse steht eine Masszahl für die IKE. Diese drückt aus, wieviel es mehr kostet, wenn ein Patient unter der vE ein Jahr oder einen Monat länger lebt, in Remission bleibt usw., als unter der Standardtherapie. Die Kenntnis dieser Masszahl ist wichtig für den gesundheitspolitischen Entscheid, ob die Vergütung der analysierten Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung der Schweiz gerechtfertigt ist. Es gibt dabei keinen allgemein anerkannten Grenzwert. In der Praxis wird die Beurteilung der IKE stark von dem in einer Gesellschaft beigemessenen allgemeinen «Wert» eines Lebens, von den vorhandenen Ressourcen im Gesundheitswesen und von dem zu bewältigendem Krankheitsbild beeinflusst [13]. Daher wird primär eine Erhebung des «absoluten» Kosten-Nutzen-Verhältnisses als Vergleichsgrösse und Diskussionsgrundlage angestrebt.

### Schlussfolgerung

Ökonomische Evaluationen sind im Begriff, häufige Begleiter klinischer Studien zu werden. Sie erfordern oft erheblichen Aufwand bei der Beschaffung der benötigten Informationen. Für ihr Gelingen ist eine möglichst reibungslose Zusammenarbeit mit den verschiedenen möglichen Datenlieferanten unumgänglich. Die für die Schweiz in Zusammenarbeit mit der SAKK ausgewählten onkologischen klinischen Studien, für die nun ökonomische Evaluationen vorgesehen sind, zeigen beispielhaft, welche Hürden dabei zu bewältigen sind. Ein positives Zusammenspiel aller beteiligten Stakeholder kann der ökonomische Evaluation von in der Schweiz durchgeführten klinischen Krebsstudien (mit oder

ohne internationale Beteiligung) zum Erfolg verhelfen und so einen wichtigen Beitrag in der Diskussion über die Verteilung immer knapper werdender Ressourcen liefern.

### Literatur

- 1 Integrating economic analysis into cancer clinical trials: the National Cancer Institute American Society of Clinical Oncology Economics Workbook. J Natl Cancer Inst Monogr. 1998;(24):1-28.
- 2 Grusenmeyer PA, Wong YN. Interpreting the economic literature in oncology. J Clin Oncol. 2007;25(2):196-202.
- 3 Lipscomb J, Donaldson MS, Arora NK, Brown ML, Clauser SB, Potosky AL, et al. Cancer outcomes research. J Natl Cancer Inst Monogr. 2004;(33):178-97.
- 4 Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: issues and implications. J Clin Oncol. 2007;25(2):180-6.
- 5 Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D, Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. Eur J Cancer. 2006;42(17):2867-75.
- 6 Fryback DG, Craig BM. Measuring economic outcomes of cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 2004;(33):134-41.
- 7 van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood. 2006;108(10):3295-301.
- 8 Wake B, Hyde C, Bryan S, Barton P, Song F, Fry-Smith A, Davenport C. Rituximab as third-line treatment for refractory or recurrent Stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2002;6(3):1-85.
- 9 Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood. 2004;103(12):4416-23.
- 10 Gelber RD, Gelber S. Quality-of-life assessment in clinical trials. Cancer Treat Res. 1995;75:225-46.
- 11 Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. Economic evaluation in clinical trials. Oxford: Oxford University Press; 2007.
- 12 Barber JA, Thompson SG. Analysis of cost data in randomized trials: an application of the non-parametric bootstrap. Stat Med. 2000;19(23):3219-36.
- 13 Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jonsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? Value Health. 2004;7(5):518-28.