

ZH_SOZIALVERSICHERUNGSGERICHT KV.2016.00070 vom 22. Dezember 2017

ZH Sozialversicherungsgericht, 2017-12-22, DE

Quelle: https://mcp.opencaselaw.ch/entscheid/zh_sozialversicherungsgericht_KV.2016.00070

FR: ZH_SOZIALVERSICHERUNGSGERICHT KV.2016.00070 du 22 décembre 2017

IT: ZH_SOZIALVERSICHERUNGSGERICHT KV.2016.00070 del 22 dicembre 2017

Erwägungen

E. 1

Y.____ geboren 1948, war bei der Sanitas Grundversicherungen AG (nachfolgend: Sanitas) obligatorisch krankenpflegeversichert. Sie litt an einem metastasierenden, nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom (Adenokarzinom). Dr. med. Z.____, Facharzt für Onkologie und Hämatologie, bat die Sanitas

mit Schreiben vom 14. Januar 2015 um die Übernahme der Kosten für die Therapie mit Xalkori (Crizotinib);

E. 1.1

Die obligatorische Krankenpflegeversicherung hat zum Ziel, eine zeitgemässe und umfassende medizinische Grundversorgung zu möglichst günstigen Kosten sicherzustellen. Dementsprechend übernimmt sie nicht sämtliche Behandlungsmassnahmen, die aus medizinischer Sicht möglich wären. Vielmehr enthält das geltende Recht vielfach Regelungen, welche den finanziellen Aufwand für das Gesundheitswesen begrenzen oder bestimmte Behandlungsmassnahmen, welche medizinisch möglich wären, von der Vergütung durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung ausschliessen (Art. 25 ff. und 54 ff. des Bundesgesetzes über die Krankenversicherung, KVG; BGE 136 V 395 E. 7.5 mit Hinweisen). 1.2

Art. 24 des Bundesgesetzes über die Krankenversicherung (KVG) verpflichtet die Krankenkassen, aus der obligatorischen Krankenpflegeversicherung die Kosten für die in Art. 25-31 KVG aufgelisteten Leistungen nach Massgabe der in Art. 32-34 KVG festgelegten Voraussetzungen zu übernehmen. Zum Leistungsbereich gemäss Art. 25-31 KVG gehört die Übernahme der Kosten für die Leistungen, die der Diagnose oder Behandlung einer Krankheit und ihrer Folgen dienen (Art. 25 Abs. 1 KVG). Dazu zählen nach Art. 25 Abs. 2 KVG unter anderem die ärztlich verordneten Analysen, Arzneimittel und der Untersuchung oder Behandlung dienenden Mittel und Gegenstände (lit. b).

Diese Leistungen umfassen auch die ärztlich verordneten Arzneimittel der Spezialitätenliste (SL; Art. 25 Abs. 1 und 2 lit. b sowie Art. 52 Abs. 1 lit. b KVG). Voraussetzung für eine Kostenübernahme im Einzelfall ist neben der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit der Behandlung (Art. 32 Abs. 1 KVG), dass der Einsatz des Medikaments im Rahmen der von der Heilmittelbehörde (Swissmedic) genehmigten medizinischen Indikationen und Dosierungen (BGE 131 V 349) sowie gemäss den Limitierungen nach Art. 73 der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV; zu deren Bedeutung: BGE 130 V 532 E. 3.1) erfolgt (BGE 136 V 395 E. 5.1, 142 V 325 E. 2.1 mit Hinweisen).

E. 1.3

2

Nach der Rechtsprechung sind ausnahmsweise auch die Kosten von nicht in der SL aufgeführten Arzneimitteln und von Arzneimitteln der SL ausserhalb der registrierten Indikationen und Anwendungsvorschriften zu übernehmen. Voraussetzung ist, dass ein sogenannter Behandlungskomplex vorliegt oder dass für eine Krankheit, die für die versicherte Person tödlich verlaufen oder schwere und chronische gesundheitliche Probleme nach sich ziehen kann, wegen fehlen der therapeutischer Alternativen keine andere wirksame Behandlungsmethode verfügbar ist; diesfalls muss das Arzneimittel einen hohen therapeutischen (kurativen oder palliativen) Nutzen haben (BGE 139 V 375 E. 4.4, 136 V 395 E.

5.2, 142 V 325 E. 2.3.1 je mit Hinweisen).

E. 1.3.1

Die Vergütungspflicht erstreckt sich nach Art. 52 Abs. 1 lit. b KVG grundsätzlich nur auf Arzneimittel, die in der SL aufgeführt sind. Die SL zählt die pharmazeutischen Spezialitäten und konfektionierten Arzneimittel im Sinne einer Positivliste abschliessend auf. Aufgenommen werden nur Spezialitäten, für welche die Pharmahersteller oder Importeure einen Antrag stellen (BGE 139 V 375 E. 4.2 mit Hinweisen; BGE 142 V 325 E. 2.2).

Kassenpflichtig sind pharmazeutische Spezialitäten des Weiteren lediglich im Rahmen von Indikationen und Anwendungsvorschriften, die bei Swissmedic registriert sind (BGE 130 V 532 E.

5.2). Die Anwendung eines Arzneimittels ausserhalb der registrierten Indikationen und Anwendungsvorschriften macht dieses zu einem solchen "ausserhalb der Liste" bzw. zu einem "Off-Label-Use" und damit grundsätzlich zur Nichtpflichtleistung (BGE 139 V 375 E. 4.3, 136 V 395 E. 5.1, 130 V 532 E. 3.2.2 und E. 3.4; BGE 142 V 325 E. 2.3).

E. 1.4.1

Seit 1. März 2011 sind die Ausnahmetatbestände der "Übernahme der Kosten eines Arzneimittels der Spezialitätenliste ausserhalb der genehmigten Fachinformation oder Limitierung" in Anlehnung an die Rechtsprechung positiv rechtlich in Art. 71a Abs. 1 KVV normiert (BGE 142 V 325 E. 2.3.2).

Gemäss dessen lit. a besteht eine Leistungspflicht, wenn 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 (Behandlungskomplex; vgl. BGE 130 V 532 E. 6.1; BGE 142 V 325 E. 2.3.2.1).

Der zweite, in lit. b geregelte Tatbestand ist gegeben, wenn 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 (Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV).

E. 1.4.2

hiervor) ein grosser therapeutischer (palliativer oder kurativer) Nutzen gegen die metastasierende nicht-kleinzellige Lungenkrebs erkrankung mit c - MET-Amplifikation erwartet werden konnte und ob wegen fehlender therapeutischer Alternativen keine andere wirksame und zugelassene Behandlungsmethode verfügbar gewesen wäre .

E. 2

Hiergegen erhob der Ehemann der verstorbenen Versicherten , X.____ , mit Eingabe vom 29. August 2016 Beschwerde und beantragte, der Einspracheentscheid vom 14. Juli 2016 sei aufzuheben und die Beschwerdegegnerin sei zu verpflichten, sämtliche Kosten für die Behandlung der Versicherten mit dem Medikament Xalkori / Wirkstoff Crizotinib zu übernehmen (Urk. 1 S. 1). Die Beschwerdegegnerin schloss in der Beschwerdeantwort vom

E. 2.3

Strittig und zu prüfen ist, ob die Beschwerdegegnerin die Übernahme der Kosten für die Behandlung der Versicherten ab April 2015 mit dem Arzneimittel

Xalkori mit dem Wirkstoff Crizotinib zu Recht abgelehnt hat. 3.

E. 3

Dezember 201

E. 3.1

Das Arzneimittel Xalkori

wurde in die Spezialitätenliste bezüglich Kapseln zu 250 mg und 200 mg mit der folgenden Limitierung aufgenommen: „Nach Kosten gutschprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Zur Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem lokal fort geschrittenem oder metastasierendem ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Im Falle einer Progression ist die Behandlung abzu brechen.“ (vgl. www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Arzneimittel.html) . ALK bedeutet anaplastische Lymphomkinase

und ist ein Enzym (eine Tyrosin kinase), welches die Ausbreitung von Krebszellen fördert. Der Wirkstoff Crizotinib wird in der Krebstherapie als ALK-Hemmer eingesetzt (vgl. www.medicoconsult.de/anaplastische-lymphomkinase/) .

Die Versicherte war un strittig an einem metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erkrankt, das jedoch ALK-negativ war . Stattdessen wurde bei einer molekularen genetischen Standortbestimmung eine

(intermediäre) c - MET-Amplifikation festgestellt (Urk. 3/10 S. 1, Urk. 3/11.2 S. 4, Urk. 9/1, Urk. 9/13, Urk. 9/16 S. 1). Damit scheidet die Kostenübernahme zu Lasten der obligatorischen Krankenpflegeversicherung für ihre Behandlung mit Xalkori (Crizotinib) dem Grundsatz nach aus , da sie ausserhalb der in der Spezialitätenliste fest gelegten Limitierung lag. Eine Kostenübernahme kommt damit nur ausnahmsweise unter den Voraussetzungen von

Art. 71a Abs. 1 lit . a oder lit . b KVV

in Frage („Off-Label- Use “; vgl. BGE 136 V 395 E. 5.2) .

E. 3.2

Unstrittig fällt die Anwendung von Art. 71a Abs. 1 lit. a KVV hier nicht in Betracht. Denn der Einsatz des Wirkstoffes Crizotinib bildete keine unerlässliche Voraussetzung zur Durchführung von Pflichtleistungen im Sinne eines Behandlungskomplexes, bei dem mehrere medizinische Massnahmen zusammenstreffen, die gleichzeitig verschiedene, jedoch unter sich zusammenhängende Zwecke verfolgen (vgl. dazu BGE 130 V 532 E. 6.1).

Zu prüfen ist im Folgenden, ob vor dem Therapiebeginn im April 2015, die Voraussetzungen von Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV erfüllt waren. Unstrittig lag mit dem Lungenkrebs eine Krankheit vor, die tödlich verlaufen kann. Zu klären bleibt damit allein, ob vom Einsatz von Xalkori

einerseits allgemein, nach wissenschaftlichen Erkenntnissen und andererseits bezogen auf den konkreten Einzelfall (vgl. E.

E. 3.3.1

Den Akten sind dazu die folgenden ärztlichen Ausführungen zu entnehmen:

Der behandelnde Onkologe

Dr. Z. ___ führte im Bericht vom 14. Januar 2015 aus, Daten, welche am American Society of Clinical Oncology (ASCO)- Jahreskongress

2014 vorgestellt worden seien, hätten gezeigt, dass MET-amplifizierte, nicht-kleinzellige Bronchuskarzinome auf den MET-Inhibitor Crizotinib ansprechen könnten. Gemäss dieser Publikation seien die Ansprechraten recht hoch. Von 13 Lungenkrebspatienten mit MET-Amplifikation sei - in Abhängigkeit des Amplifikationsgrades - bei 30 bis 50 % eine Partialremission erreicht worden (Urk. 9/1).

Im Bericht vom 29. Juli 2015 erklärte er ausserdem, es liege eine Orphan

Disease vor. Denn MET-Amplifikationen seien bei nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinomen mit einer Häufigkeit von unter 1 % zu finden.

Die Ansprechraten der erwähnten (auf dem ASCO-Kongress vorgestellten) Studie hätten in etwa jenen entsprochen, wie sie bei EML/ALK-fusionspositiven Adenokarzinomen der Lunge gesehen werden könnten. Eine Aussage über die Wirksamkeit in Bezug auf das Ausmass der Amplifikation lasse die Studie nicht zu. Dass ein hoher therapeutischer Nutzen bestehen könnte, könne durchaus aus diesen Studiendaten gezogen werden und das Ansprechen, welches die Patientin in den ersten Behandlungswochen gezeigt habe, belege die Wirksamkeit und Lebenswichtigkeit des Medikamentes. In Bezug auf therapeutische Alternativen sei zu beachten, dass keine Studien über die Wirksamkeit und Wissenschaftlichkeit von Drittlinien-Chemotherapien bei nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinomen vorliegen würden. Obwohl andere Zytostatika angewendet werden könnten, sei deren Wirksamkeit kaum dokumentiert und in der Regel würden die Ansprechraten weit unter dem liegen, was die Crizotinib-Daten erhoffen liessen, und zwar Response-Raten von unter 10 % (Urk. 9/13).

Mit dem Bericht vom 7. Oktober 2015 verwies

Dr. Z. ___ sodann auf die Resultate einer

in Frankreich multizentrisch durchgeführten Studie. Es handle sich dabei um eine Phase-II-Studie, bei der 25 Fälle mit MET-Amplifikation eingeschlossen gewesen seien. Die dabei erhobenen Daten würden den Nutzen der Crizotinib -Behandlung bei MET-Amplifikation unabhängig von der Anzahl Kopien (Amplifikationsgrad) belegen. Die Ansprechrate liege bei 28 % und damit weit höher als bei

einer nicht-wissenschaftlich belegten Drittlinien chemo therapie.

Klinisch dauerhaftes Ansprechen hätten 60 % der Patienten erreicht. Damit sollte auch in einer Phase-II-Studie belegt sein, dass die MET-Amplifikation bei einem metastasierenden, nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom durch aus eine Therapieindikation darstellen dürfte und der klinische Nutzen in Situa tionen mit chemotherapeutischer Vorbehandlung durchaus relevant sei. Die Daten würden aber auch zeigen, dass diese Variante wirklich selten vor komme, wenn in einem Bevölkerungskollektiv wie Frankreich nur wenige Pa tienten eingeschlossen werden könnten. Bei der molekularbiologischen Auf gliederung der Bronchuskarzinome in Subentitäten dürfe nicht von einer Orpha nisierung

einer häufigen Erkrankung gesprochen werden. Die molekular biologischen Ver änderungen hät ten einen hohen therapeutischen-prädiktiven Wert und seien von relevantem klinischem Nutzen für Patienten in lebensbe drohlichen Erkrankungssituationen (Urk. 9/15/2).

E. 3.3.2

Die Vertrauensärztin Dr. A. ____

schloss in ihre n Stellungnahme n vom 28. Janu ar und vom 2 9. Juni 2015 (Urk. 9/3 S. 2) darauf, dass die Voraus set zungen von Art. 71a KVV nicht erfüllt seien, da insbesondere wegen der unge nügenden wissenschaftlichen Grundlage (eine einzelne Phase-I-Studie) ein hohe r thera peutischer Nutzen nicht ausgewiesen sei . Ausserdem gebe es mit dem Medi kament Navelbine in Kombination mit einem Platin, zum Beispiel Carbo platin , eine zugelassene Therapiealternative .

Z ur auf dem ASCO-Jahrestreffen 2014 vorgestellten Studie hielt Dr. A. ____ fest , es handle sich dabei um eine „Phase - 1 - Studie, ongoing “, mithin um ein Zwischenerge bnis einer noch nicht abgeschlossenen Phase-I-Studie. Geplant sei eine Patienten population von mindestens 30 Patienten, in der Studie seien bisher 16 Patienten eingeschlossen gewesen . Es seien 3 Kategorien definiert worden , und zwar eine c - MET-Amplifikation mit tiefen, mittleren und hohen Amplifikationen („ low , intermediate und high amplification “) mit jeweils definierter MET/CEP7 ratio . Die Versicherte habe gemäss diesen Kriterien eine MET/CEP7 ratio von 4 gezeigt und könne in die intermediäre Gruppe eingeteilt werden. Von den 16 Patienten seien 12 Patienten bezüglich Ansprechen (auf Crizotinib) evaluiert worden und es habe sich bei 33 % der Patienten eine partielle Reaktion /Remission (partial response / remission , PR) auf

Crizotinib

gezeigt. In der in termediären MET/CEP7-Gruppe sei es eine Pa tien tin gewesen (n=1) mit einer partiellen Reaktion, PR 20 % . 75 % der Pa tienten hätten Nebenwirkungen (adverse effect , AE) g ezeigt, mehrheitlich im Grad 1. Vor therapien seien nicht erwähnt worden (Urk. 9/3 S. 2) .

In der Stellungnahme vom 29. Juni 2016 (Urk. 9/17 S. 2) führte Dr. A.____ zur Frage, ob es sich bei dem bei der Versicherten diagnostizierten

Bronchuskarzinom um eine seltene Krankheit im Sinne einer Orphan

Disease handle, aus, ein nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom sei häufig und entspreche nicht der bisherigen Definition einer Orphan

Disease. Das bisherige Verständnis einer Orphan

Disease beruhe auf dem seltenen Auftreten einer Erkrankung im Sinne von Art. 4 VAZV mit einer Prävalenz von maximal 5 von 10'000 Einwohnern, welche meistens einer primären genetischen Erkrankung (germline

mutation = angeborene genetische Störung) entspreche. Onkologische Erkrankungen würden einerseits nach dem erkrankten Organ

des Primärtumors (zum Beispiel Bronchuskarzinom, Mammakarzinom) oder nach dem histologischen Befund (zum Beispiel Lymphome) eingeteilt. Neue medizinische Erkenntnisse würden zeigen, dass im Tumorgewebe Mutationen in den Tumorzellen vorliegen könnten (somatic

mutation = erworbene Mutationen). Die geltend gemachte Orphan

Disease beziehe sich auf die erworbene Mutation im Tumorgewebe. In diesem Zusammenhang werde auch von einer Orphanisierung

der onkologischen Erkrankungen gesprochen, was aber nicht dem versicherungsmedizinischen Verständnis der Orphan

Disease im Sinne der VAZV zur Regelung des Anerkennungsstatus als wichtiges Arzneimittel für seltene Erkrankungen entspreche. Es bestehe daher in Bezug auf die Erkrankung der Versicherten keine Orphan

Disease im versicherungsmedizinischen Sinne.

Zur Frage nach dem zu erwartenden konkreten therapeutischen Nutzen durch den Einsatz von Xalkori bei der Versicherten, erklärte Dr. A.____, primär müsse dazu die Voraussetzung der Wirksamkeit des Medikamentes erfüllt sein. Die bestehende Datenlage zeige indes nur marginale Studienergebnisse, welche die Fragen nach den Nebenwirkungen und Toxizität beantworten würden und die wissenschaftliche Frage der Wirksamkeit nicht beantworten könnten. Die Behandlung der Versicherten sei daher derzeit als experimentell zu beurteilen. Die Frage nach der (zu erwartenden) Verhinderung der Progression oder Erwartung einer vollständigen Remission könne aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Daten nicht beantwortet werden (Urk. 9/17 S. 2).

Dr. A.____ bejahte des Weiteren in der Stellungnahme vom 29. Juni 2016 nunmehr die Frage, ob bei der Versicherten keine andere wirksame und zugelassene Behandlungsmethode verfügbar sei, falls trotz der (begonnenen) Therapie mit Taxotere eine Progression (des Karzinoms) eintrete (Frage 4, Urk. 9/17). Im Übrigen verwies sie auf die externe vertrauensärztliche Zweitbeurteilung von Dr. B.____ vom 20. Februar 2016 (Urk. 9/16), welche die bisherige vertrauensärztliche Beurteilung stütze.

E. 3.3.3

Der Vertrauensarzt Dr. B.____

kam in seiner Stellungnahme vom 20. Februar 2016 zum Schluss, dass die massgeblichen Voraussetzungen eines schweren Leidens und das Fehlen einer anderen wirksamen sowie zugelassenen Behandlungsmethode im Sinne von Art. 71a KVV erfüllt seien (Urk. 9/16 S. 1). Bezüglich der Voraussetzung des grossen therapeutischen Nutzens seien

jedoch keine Studien publiziert, welche der Behandlung eines NSCLC mit MET-Amplifikation mit dem Medikament Xalkori ein quantifizierbares Nutzen-Risiko-Potential zuordnen liessen. Eine solche Behandlung müsse als in einem frühen, experimentellen Stadium bezeichnet werden. So seien mit der Präsentation vom ASCO-Jahreskongress 2014

Interimsresultate einer noch nicht abgeschlossenen Phase-I-Studie vorgestellt und diskutiert worden. Das einer Phase-I-Studie zugrunde liegende Studiendesign sei nicht geeignet, einen potenziellen therapeutischen Nutzen zu quantifizieren. Hauptziele einer Phase-I-Studie seien Pharmakokinetik, -dynamik, Verträglichkeit und Sicherheit des Arzneimittels. Auch den vorgelegten Daten einer nicht-publizierten französischen Phase-II-Studie könnten keine reproduzierbaren Daten bezüglich Wirksamkeit von Crizotinib beim c - MET amplifizierten NSCLC entnommen werden. Die eigene PUBMED-Recherche habe bestätigt, dass weder Phase-III- noch Phase-II-Studien mit Xalkori bei der hier diskutierten Indikation publiziert worden seien. Drei pivotal Phase-III-Studien, welche die Wirkung von c - MET gerichteten Therapien untersucht hätten, seien vorzeitig abgebrochen worden, da von diesen Behandlungen kein klinischer Benefit habe gezeigt werden können, wie sich aus einem

Übersichtsartikel aus dem Jahr 2015 ergebe („Dysregulation of the Met pathway in non- small

cell

lung

cancer : implications

for

drug

targeting

and

resistance “; www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483475/#r25). Dieser Artikel

halte ausserdem fest, der Umstand, dass eine Fall-Studie mit schnellstem und anhaltendem Ansprechen mit durchschnittlicher Remission von über 50 % bei einem Patienten mit MET-amplifiziertem NSCLC vielfach zitiert werde, verdeutliche den Mangel an Beweisen bis heute („In a case

report , treatment

with

crizotinib

resulted in a rapid and

sustained

response in a patient
with Met amplified NSCLC, with
reduction in summated
diameters
of
over 50%. The very
fact
that
this
case
is
widely
cited
is illustrative of
the
paucity
of
evidence
to
date.“ ; Urk. 9/16 S. 2).

In Bezug auf den Begriff Orphan
Disease

erklärte Dr. B.____ ferner, das Fehlen wissenschaftlicher Daten bezüglich Nutzen und Risiko einer Behandlung könne nicht mit dem Hinweis auf die Seltenheit einer Erkrankung kompensiert werden. Auch bei seltenen Erkrankungen sei es möglich, randomisierte Studien durchzuführen (Urk. 9/16 S. 2) . Der von Dr. Z.____ beschriebene klinische Verlauf bei der Versicherten während einer 30-tägigen Behandlung mit Xalkori sei erfreulich, aber es sei offen, ob dies als Behandlungserfolg oder als Variante eines Spontanverlaufs interpretiert werden solle. Eindeutig sei jedenfalls nicht von diesem klinischen Einzelfall auf einen generellen Nutzen der Behandlung zu schliessen (Urk. 9/16 S. 3). 4. 4.1

Die Voraussetzung von Art. 71a Abs. 1 lit . b KVV einer fehlenden therapeutischen Alternative

mangels einer anderen wirksamen und zugelassenen Behandlungsmethode wurde nicht nur von Dr. Z.____ , sondern schliesslich auch von den Vertrauensärzten als erfüllt beurteilt. Zwar erachtet Dr. A.____ vorerst noch eine Therapie mit Navelbine in Kombination mit einem Platin als therapeutische Alternative (Urk. 9/3 S. 2). Nach Beginn der Therapie mit Taxotere schloss jedoch auch sie, ebenso wie Dr. B.____ (Urk. 9/16 S. 1), auf das Fehlen

einer alternativen Behandlungsmethode (Frage 4, Urk. 9/17). Davon ist auszugehen. 4.2
4.2.1

In Bezug auf die Voraussetzung eines hohen therapeutischen Nutzens im Sinne von Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV ist letztlich nicht entscheidend und muss hier nicht entschieden werden, ob es sich bei der Erkrankung der Versicherten einer c-MET amplifizierten NSCLC um eine Orphan

Disease

im Sinne von Art. 4 Abs. 1 VAZV und beim Arzneimittel X alkori

in Bezug auf diese Anwendung dem entsprechend um eine Orphan Drug handelt.

Denn die arzneimittelrechtliche Zulassung ist für die Kassenpflichtigkeit eines Arzneimittels nicht ausschlaggebend. Die arzneimittelrechtlich e

Zulassung als Orphan

Drug bedeutet nicht automatisch, dass der Einsatz der betreffenden Medikamente einen hohen therapeutischen Nutzen im Sinne der krankensicherungsrechtlichen Verordnung und Rechtsprechung darstellt (vgl. BGE 136 V 395 E. 4.2 mit Hinweis).

Andererseits als bei den befürworteten Zulassungen nach Art. 9 Abs. 4 HMG in Verbindung mit Art. 19 Abs. 1 lit. c VAZV wird für die vereinfachte Zulassung für Orphan Drugs nach Art.

E. 6

auf Abweisung der Beschwerde (Urk. 8 S.

E. 7

). In der Replik vom 3. März 2017 hielt

der Beschwerde führender an seinen

Anträgen fest (Urk. 16 S. 1). Die Beschwerdegegnerin nahm dazu innert angesetzter Frist keine Stellung; ihr drittes und verspätetes Fristerstreckungsgesuch zur Einreichung der Duplik wurde mit Verfügung vom 28. Juni 2017 abgewiesen (Urk. 23 S. 3).

Auf die Ausführungen der Parteien und die eingereichten Unterlagen wird, soweit erforderlich, in den Erwägungen eingegangen. Das Gericht zieht in Erwägung: 1.

E. 9

Abs. 4 des Bundesgesetzes über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG). Eine solche Zulassung setzt nach Art. 19 Abs. 1 lit. c der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV) voraus, dass zumindest Zwischenergebnisse von (publizierten) klinischen Studien vorliegen, die darauf hinweisen, dass von der Anwendung ein grosser therapeutischer Nutzen zu erwarten ist. Es reichen sodann auch anderweitige veröffentlichte Erkenntnisse aus, die wissenschaftlich nachprüf bare Aussagen über die Wirksamkeit des in Frage stehenden Arzneimittels im neuen Anwendungsgebiet zulassen und auf Grund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlich hohen therapeutischen Nutzen besteht. Es müssen in rechtlicher Hinsicht somit nicht bereits die (höheren) Voraussetzungen für eine Aufnahme in die SL erfüllt sein (BGE 136 V 395 E. 6.5, 142 V 325 E. 2.3.2.2, je mit Hinweisen).

Liegen keine derartigen klinischen Studien beziehungsweise anderweitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse vor, die eine therapeutische Wirksamkeit nachweisen, so kann eine solche nicht bejaht werden mit dem blossen Hinweis darauf, dass im Einzelfall eine Wirkung eingetreten sei. Dies würde auf die blosser Formel "post hoc ergo propter hoc" hinauslaufen, was nicht angeht; denn eine Besserung kann auch spontan beziehungsweise aus anderen Gründen eintreten (BGE 136 V 395 E. 6.5, 130 V 299 E. 5.2). Entscheidend ist, dass für die Zulassung eines "Off-Label-Use" nicht jeglicher therapeutischer Nutzen genügen kann, könnte doch sonst in jedem Einzelfall die Beurteilung des Nutzens an die Stelle der heilmittelrechtlichen Zulassung treten; dadurch würde das gesetzliche System der SL unterwandert (BGE 142 V 325 E. 2.3.2.2). 2.

2.1

Die Beschwerdeführerin stellte sich im angefochtenen Einspracheentscheid auf den Standpunkt, gestützt auf die Einschätzungen der Vertrauensärzte Dr. A.____ und Dr. B.____ müsse die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkrebses (non-small

cell

lung

cancer, NSCLC) mit

Mesenchymal-Epithelial-Transition-(MET-) Amplifikation mit dem Medikament Xalkori als in einem frühen, experimentellen Stadium bezeichnet werden. Derzeit seien keine Studien publiziert, die diesen Behandlungen einen quantifizierbaren Nutzen-Risiko zurechnen liessen.

Das Fehlen wissenschaftlicher Daten bezüglich Nutzen und Risiko einer Behandlung könne nicht mit dem Hinweis auf die Seltenheit einer Erkrankung (orphan

disease) kompensiert werden. Ein grosser therapeutischer Nutzen des Medikaments Xalkori sei bei einem metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom mit MET-Amplifikation nicht auszuweisen. Demnach bestehe dies bezüglich keine Leistungspflicht der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Urk. 2 S. 4 ff.). 2.2

Der Beschwerdeführer bringt dagegen vor, es treffe nicht zu - wie auch Dr. Z.____ in seinen verschiedenen Berichten ausgeführt habe -, dass dem Medikament Xalkori, das für die Anaplastische-Lymphomkinase-(ALK-) Variante des Lungenkrebses zugelassen worden sei, kein grosser therapeutischer Nutzen bei der in Frage stehenden Krankheit zukomme. Denn die bei der Versicherten ermittelte

c-MET-Amplifikation belege das Vorliegen einer sehr seltenen molekulargenetischen Subvariante des nicht-kleinzelligen Lungenkrebses mit weniger als 5 Fällen auf 100'000 Einwohner pro Jahr und gehöre daher eindeutig zur Klasse der seltenen, orphanen Erkrankungen. Für Orphan-Erkrankungen könnten

keine randomisierten, Phase-III-Therapiestudien vorgelegt werden, da die Erkrankung in der Bevölkerungspopulation zu selten vorkomme. Entgegen der Ansicht der Experten der Beschwerdeführerin gebe es bereits mehrere wissenschaftliche Studien, welche die positiven Wirkungen einer Xalkori-Therapie in der Behandlung von mit c-MET-erkrankten Patienten nachweisen würden. Hier habe ein Ansprechen von bis zu 60% der Patienten gezeigt werden können. Dieses zu erwartende Ansprechen sei bei der Versicherten durch unglaubliches Ansprechen während sieben Monaten in bestem Zu

stand bestätigt worden. Der Einsatz von Xalkori seit April 2015 habe für sie einen hohen therapeutischen Nutzen gebracht, was auch bildgebend durch eine Reduktion der metabolischen Aktivität der Tumore belegt sei. Der hohe therapeutische Nutzen sei durch probeweise Verabreichung des Medikamentes im Voraus abgeklärt und von Prof. Dr. med. C.____, Facharzt für Radiologie und Nuklearmedizin, im Bericht vom 23. August 2016 (Urk. 3/11) bestens dokumentiert worden. Es habe ihr über viele Monate ein gutes Leben ermöglicht. Die markante Verbesserung sei nicht auf einen „Spontanverlauf“, sondern auf die Xalkori-Therapie zurückzuführen. Ohne die Behandlung mit Xalkori wäre sie innert kurzer Zeit in einem nicht mehr lebenswerten Zustand unter grossen Schmerzen und mit Morphium verstorben. Die Zweckmässigkeit der Behandlung mit Xalkori

sei daher gegeben. Die Wirtschaftlichkeit sei aufgrund der Reduktion der Gesamtkosten zu bejahen, da es zu keiner weiteren Hospitalisation und Intervention während der Einnahme von Xalkori gekommen sei, und die Wirksamkeit wissenschaftlich überprüft und dokumentiert worden, so von Prof. Dr. C.____.

Es sei in der heutigen Zeit eine Entwicklung der personalisierten Medizin zu berücksichtigen, in der für sehr seltene Mutationen wie jene der c-MET- oder ROS-1-Subtypen beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom (NSCLC, non-small cell lung

cancer) die Anerkennung des Medikamentes Xalkori als Orphan-Drug-Status zu bejahen sei. So sei auch von der Federal Drug Administration (USA) der Orphan-Drug-Status bezüglich des ROS-1-Subtyps erteilt worden. Diese Mutation sei etwa gleich selten wie die c-MET-Mutation. Ausserdem sei für die Versicherte von der Nutzerkategorie B gemäss der internen SGV-Mediziner-Nutzerbewertung der Krankenkassen auszugehen, da sich aus der Beilage 16 zur Beschwerdeantwort (Stellungnahme von Dr. B.____ vom 20. Februar 2016, Urk. 9/16 S. 3) ergebe, dass der individuelle Therapieversuch explizit auch aus versicherungsmedizinischer Sicht gerechtfertigt (gewesen) sei. Es habe keine therapeutische Alternative gegeben, wie von Dr. Z.____ im Bericht vom 20. Januar 2017 (Urk. 17/1) und auch von den Vertrauensärzten bestätigt worden sei. Die Beschwerdegegnerin habe eine solche Alternative trotz Rückfragen denn auch nicht konkretisiert, erst bei Durchsicht der Akten sei dort in den Beilagen eine Behandlungsalternative mit Navelbine als konventionelle Chemotherapie zu finden gewesen (Urk. 9/3 S. 2). Für eine Chemotherapie in der 4. Linie gebe es aber niemals Phase-II-Daten, geschweige denn Phase-III-Daten, wie dies die Beschwerdegegnerin aber für das Medikament Xalkori verlangt habe. Insgesamt sei erwiesen, dass die gesetzlichen und in BGE 131 V 349 E. 2.3 umschriebenen Voraussetzungen für die Kostenübernahme durch die Krankenkassen bei einem "Off-Label-Use" vollumfänglich erfüllt seien (Urk. 1 S. 4 ff., Urk. 16 S. 3 ff.).

E. 14

Abs. 1 lit. f HMG kein hoher therapeutischer Nutzen verlangt (BGE 136 V 395 E. 5.3). Andererseits gelten auch für Orphan Drugs die allgemeinen Anforderungen der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit, wobei die Wirksamkeit nach wissenschaftlichen Methoden nachgewiesen sein muss (Art. 32 KVG), was eine ausschliesslich einzelfallbezogene Beurteilung ausschliesst.

4.2.2

Rechtsprechungsgemäss muss der hohe therapeutische Nutzen durch klinische wissenschaftliche Studien respektive veröffentlichte, wissenschaftlich nachprüf bare Erkenntnisse über die Wirksamkeit von Crizotinib im neuen Anwendungsgebiet, mithin in Bezug auf eine c - MET amplifizierte NSCLC, ausgewiesen sein (BGE 136 V 395 E. 6.5). Wie Dr. B.____ mit Hinweis auf den wissenschaftlichen Artikel „Dysregulation of the Met pathway in non- small

cell

lung

cancer : implications

for

drug

targeting

and

resistance“ (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483475/#r25) zutreffend aufzeigte (Urk. 9/16 S. 2), lagen bis im Jahr 2015 entgegen der Ansicht des Beschwerdeführers und des behandelnden Arztes Dr. Z.____

keine

ausreichenden wissenschaftlichen Erkenntnisse im Sinne von Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV zur therapeutischen Wirksamkeit von Crizotinib bei Patienten mit c-MET amplifizierter NSCLC

vor. Auch wenn nach der Rechtsprechung des Bundesgerichts mit Blick auf Art.

E. 19

Abs. 1 lit. c VAZV Zwischenergebnisse von publizierten klinischen Studien, die darauf hinweisen, dass von der Anwendung ein grosser therapeutischer Nutzen zu erwarten ist, genügen (BGE 136 V 395 E. 6.5, 142 V 325 E. 2.3.2.2), kann hier bei gegebener wissenschaftlicher Lage nicht von einem gesicherten, unumstrittenen Zwischenergebnis zu einem voraussichtlich hohen therapeutischen Nutzen gesprochen werden.

So wurden die am ASCO-Jahrestreffen 2014 vorgestellten Zwischenresultate einer laufenden Studie (Urk. 9/9; <https://meetinglibrary.asco.org/record/92507/>

abstract) mit einer nur sehr geringen Anzahl Patienten ermittelt. Wie Dr. A.____ zutreffend ausführte (Urk. 9/3 S. 2), wurde betreffend den mittleren cMET - Amplifikationsgrad, welcher bei der Versicherten vorlag (Urk. 9/1), sogar nur bei einem einzigen Patienten in teils An sprechen

mit einer Ansprechrate von 20% festgestellt. Zu Recht wies Dr. B.____ zudem darauf hin, dass es sich dabei um eine Phase-I-Studie handelte, bei welchen nicht die Ermittlung des therapeutischen Nutzens die Hauptziele sind, sondern die Pharmakokinetik, -dynamik, Verträglichkeit und Sicherheit eines Arzneimittels (Urk. 9/16 S. 2; vgl.

https://de.wikipedia.org/wiki/Klinische_Studie). Die Schlussfolgerung der Präsentation der Zwischenergebnisse der Studie wurde dementsprechend denn auch sehr zurückhaltend

formuliert: Es scheine, dass Crizotinib eine Antitumor-Aktivität bei Patienten mit c-MET-amplifiziertem NSCLC und ein generell erträgliches und annehmbares Nebenwirkungen-Profil habe („Crizotinib

appears

to

have

antitumor

activity in patients

with

c-MET-amplified NSCLC and a generally tolerable and

manageable AE profile.“). Ein hoher therapeutischer Nutzen von Crizotinib

ist damit nicht ausreichend ausgewiesen.

Auch der multizentrisch durchgeführten französischen Phase-II-Studie, auf die Dr. Z.____ im Schreiben vom 7. Oktober 2015 (Urk. 9/15/2) unter Beilage einer Tabellen-Präsentation (Urk. 9/15/3a-j) hinwies, sind zum

hohen spezifischen therapeutischen Nutzen von Crizotinib bei c-MET-amplifiziertem NSCLC keine ausreichenden Ergebnisse zu entnehmen.

Gemäss der Zusammenfassung einer Präsentation dieser Studie Ende Mai 2015 auf dem ASCO-Jahrestreffen 2015 mit dem Titel „Activity

of

crizotinib in relapsed MET amplified

malignancies : Results

of

the French AcSé

Program“ wurde diese Studie in Bezug auf viele verschiedene Krebsarten im Rahmen des AcSé-Programmes des französischen Institut national du cancer (INCa) durchgeführt, das sowohl Zugang zu molekularer Tumordiagnose als auch zur Phase-II-Studie verschaffen sollte. Gemäss den Resultaten für die Zeit von August 2013 bis Dezember 2014 sei eine MET-Amplifikation bei 100 von 1'358 Lungenkrebspatienten bei insgesamt 3'044 Teilnehmern diagnostiziert worden. Von den 14 Lungenkrebspatienten, bei welchen letztlich ein Ansprechen auswertbar gewesen sei, habe bei 4 Patienten eine partielle Reaktion/Remission festgestellt werden können (PR, partial response / remission). Bei 4 Patienten sei die Krankheit stabil geblieben (SD, stable disease) und bei 6 Patienten sei die Einnahme von Crizotinib gestoppt worden (PD, progressive disease). Als Schlussfolgerung wurde festgehalten, Crizotinib habe bei MET-amplifiziertem Lungenkrebs eine Reaktion gezeigt, nicht aber bei MET-amplifiziertem Darmkrebs (vgl. [https://](https://meetinglibrary.asco.org/record/109388/abstract)

meetinglibrary.

asco.org/record/109388/abstract). Damit wurde zwar eine mögliche Wirkung von

Crizotinib bei MET-amplifiziertem Lungenkrebs festgestellt, nicht jedoch, dass davon ein hoher therapeutischer Nutzen zu erwarten ist. Wie Dr. B. ___ zutreffend festhielt, sind daraus keine reproduzierbaren Daten bezüglich der Wirksamkeit von Crizotinib beim c-MET amplifizierten NSCLC zu entnehmen (Urk. 9/16 S. 2). Erst recht sagt diese Studie nichts über die Wirksamkeit bei c-MET-amplifiziertem NSCLC mit mittlerem cMET-Amplifikationsgrad aus (Urk. 9/15/3g).

Das von Dr. Z. ___ im Bericht vom 7. Oktober 2015 erwähnte dauerhafte Ansprechen von 60 % der Patienten (Urk. 9/15/2) bezieht sich im Übrigen auf die Krankheits-Kontrollrate (DCR, Disease Control Rate) mit 15 von 25 Patienten. Die objektive (vorläufige) Reaktions-Rate (ORR) gemäss dieser Studie, die weiterhin im Gange ist und im Jahr 2015 noch keinen definitiven, publizierten Abschluss gefunden hatte, lag dagegen bei 28 % (Urk. 9/15/3g; vgl. auch www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Le-programme-AcSe/AcSe-crizotinib). 4.2.3

Mit Dr. B. ___

(Urk. 9/16 S. 2) ist damit auf die Schlussfolgerung im wissenschaftlichen Artikel „Dysregulation of

the Met pathway in non-small

cell

lung

cancer : implications

for

drug

targeting

and

resistance“ (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483475/#r25)

zu verweisen, wonach ein Mangel an Beweisen für eine wissenschaftlich ausreichend gesicherte Wirksamkeit von Crizotinib beim c-MET amplifizierten NSCLC besteht.

Die Beschwerdegegnerin hat nach dem Gesagten zu Recht auf die Einschätzung ihrer Vertrauensärzte (Urk. 9/3 S. 2, Urk. 9/16, Urk. 9/17 S. 2) abgestellt, wonach keine wissenschaftlichen Daten existieren, welche der Behandlung des c-MET amplifizierten NSCLC mit Xalkori (Wirkstoff Crizotinib) ab April 2015 (Urk. 3/10) einen ausgewiesenen quantifizierbaren, mithin hohen therapeutischen Nutzen zuordnen liesse. 4.3 4.3.1

Was der Beschwerdeführer des Weiteren vorbringt (Urk. 1, Urk. 16), führt zu keinem anderem Ergebnis. Insbesondere vermag er aus dem Umstand, dass die Europäische Union und die USA das Medikament Xalkori auch für die Behandlung von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC zugelassen haben (Urk. 17/2, Urk. 17/4-6, Urk. 17/15; vgl. dazu auch www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002489/WC500

/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/

002489/WC500

134762. pdf), nichts zu seinen Gunsten abzuleiten. Denn dabei handelt es sich - wie bei der ALK-positiven NSCLC - um eine von der c-MET-amplifizierten NSCLC unterschiedliche Unterform der Lungenkreberkrankung, für welche nicht dieselben Studienergebnisse Geltung haben können. Auch das Vorbringen, dass die ROS1-positive n NSCLC ähnlich selten wie die c-MET-amplifizierte NSCLC vorkommen sollen, ändert nichts an den fehlenden wissenschaftlich eindeutigen Ergebnissen zur Wirksamkeit von Xalkori bei c-MET-amplifizierte n NSCLC. 4.3.2

Da nach dem Gesagten aufgrund des unzureichenden wissenschaftlichen Nachweises ein hoher therapeutischer Nutzen bereits in allgemeiner Weise zu verneinen ist, kann offen bleiben und ist nicht relevant, ob im konkreten Einzelfall die Behandlung der c-MET amplifizierten NSCLC bei der Versicherten von hohem therapeutischen Nutzen war. Denn die Wirksamkeit im Einzelfall allein vermag den allgemeinen Nachweis aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse recht sprechungsgemäss nicht zu ersetzen (BGE 136 V 395 E. 65, 142 V 325 E. 2.3.2.2).

Schliesslich sind auch die Ausführungen des Beschwerdeführers zur MediScore - Nutzerbewertung, welche Dr. B.____ in der Stellungnahme vom 20. Februar 2016 darlegte (Urk. 9/16 S. 3), nicht zielführend. Denn dabei handelt es sich um ein Arbeitsinstrument für die Vertrauensärzte und nicht um eine gesetzliche Einteilung, das jedenfalls kein anderes Ergebnis zu begründen vermag. 4.4

Somit ist festzuhalten, dass die Voraussetzungen für eine ausnahmsweise Abweichung vom Grundsatz der Listenpflicht im Sinne von Art. 71a Abs. 1 KVV nicht erfüllt sind und die Beschwerdegegnerin eine Leistungspflicht in Bezug auf die Behandlungskosten der c-MET amplifizierten NSCLC mit dem Medikament

Xalkori ab April 2015 für die verstorbene Ehefrau des Beschwerdeführers mit Einspracheentscheid vom 14. Juli 2016 (Urk. 2) zu Recht verneint hat.

Die Beschwerde ist folglich abzuweisen. Das Gericht erkennt: 1.

Die Beschwerde wird abgewiesen. 2.

Das Verfahren ist kostenlos. 3.

Zustellung gegen Empfangsschein an: - X.____ - Sanitas - Bundesamt für Gesundheit 4.

Gegen diesen Entscheid kann innert 30 Tagen seit der Zustellung beim Bundesgericht Beschwerde eingereicht werden (Art. 82 ff. in Verbindung mit Art. 90 ff. des Bundesgesetzes über das Bundesgericht, BGG). Die Frist steht während folgender Zeiten still: vom siebten Tag vor Ostern bis und mit dem siebten Tag nach Ostern, vom 15. Juli bis und mit 15. August sowie vom 18. Dezember bis und mit dem 2. Januar (Art. 46 BGG).

Die Beschwerdeschrift ist dem Bundesgericht, Schweizerhofquai 6, 6004 Luzern, zu zustellen.

Die Beschwerdeschrift hat die Begehren, deren Begründung mit Angabe der Beweismittel und die Unterschrift des Beschwerdeführers oder seines Vertreters zu enthalten; der angefochtene Entscheid sowie die als Beweismittel angerufenen Urkunden sind beizulegen, soweit die Partei sie in Händen hat (Art. 42 BGG). Sozialversicherungsgericht des Kantons Zürich Die Vorsitzende Die Gerichtsschreiberin GrünigHartmann

Export aus OpenCaseLaw (CC0). Verbindlich ist allein der vom erlassenden Gericht veröffentlichte Originaltext. Quellen-URL siehe oben.