

---

# Wieviele moderne Krebstherapien können wir uns leisten?

SULM Tagung 2015



**Thomas D. Szucs**

---

# Wieviele moderne Krebstherapien können wir uns leisten?

Antwort: **ALLES**

**... wenn man:**

- **Preise & Tarife senkt**
  - **rationiert**
  - **zentralisiert**
- **... und End-of-Life care überdenkt**

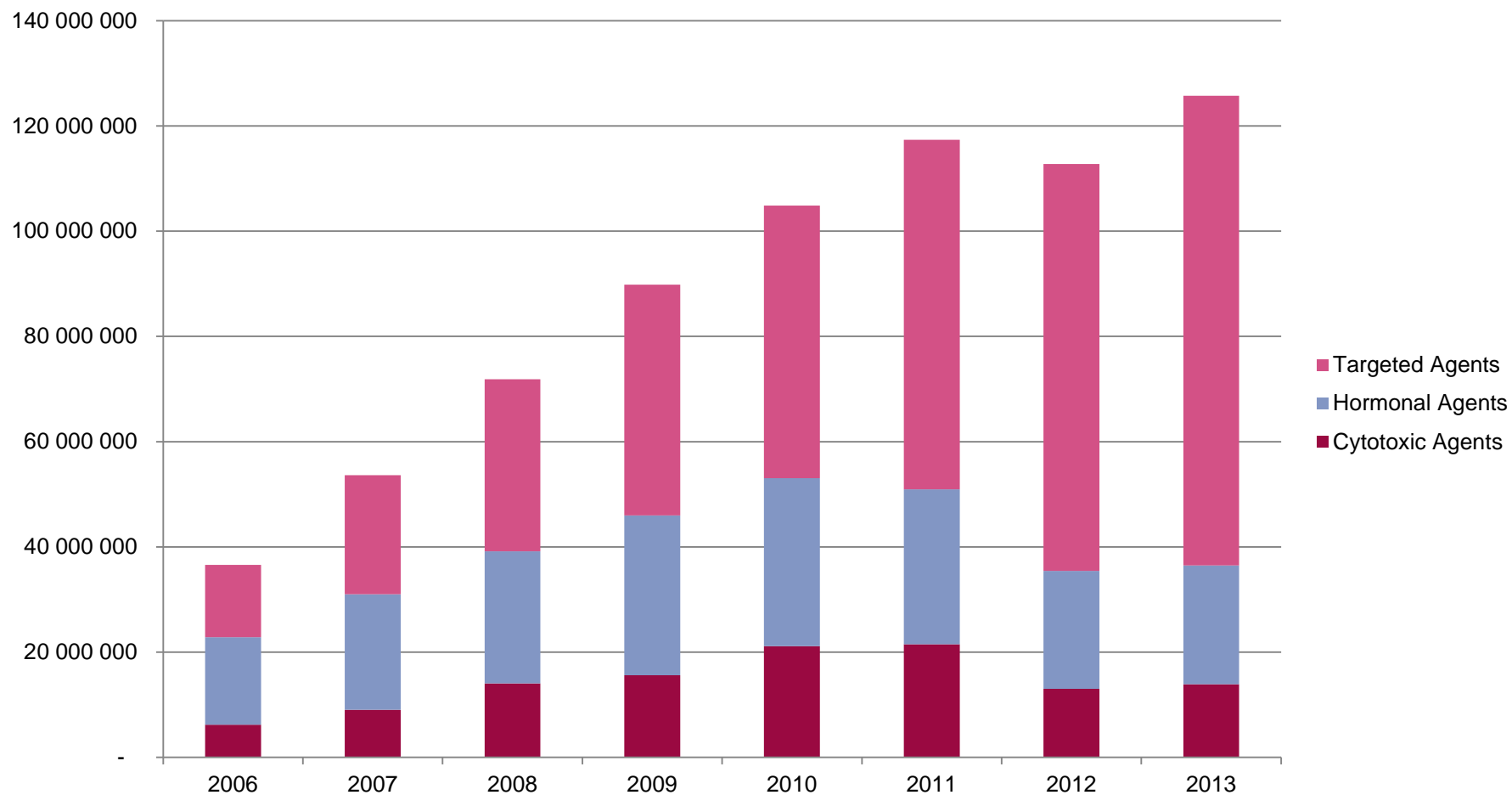
# Woher kommen wir? Wer sind wir? Wohin gehen wir?



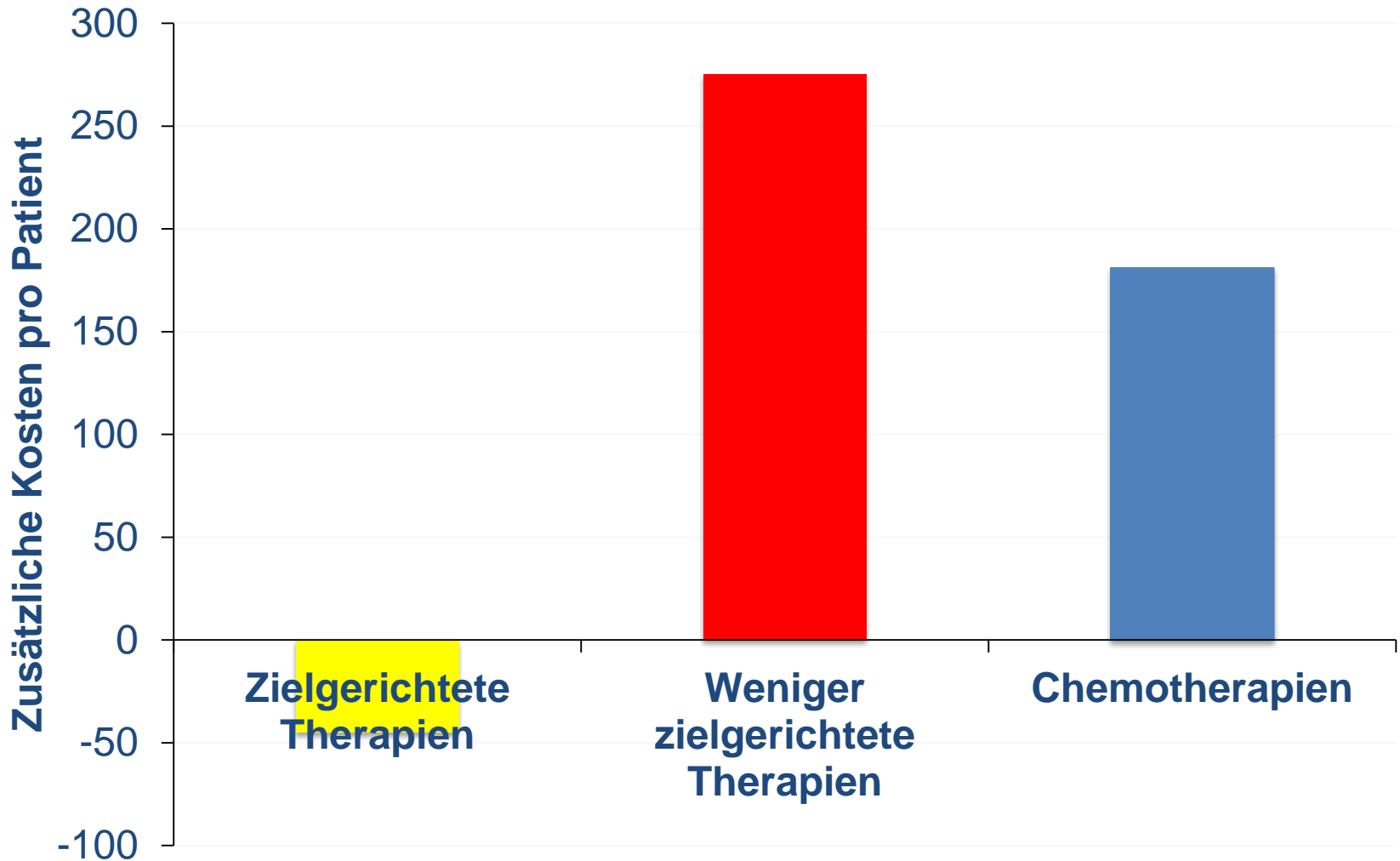
# Woher kommen wir? Wer sind wir? Wohin gehen wir?



# Medikamentenkosten Brustkrebs

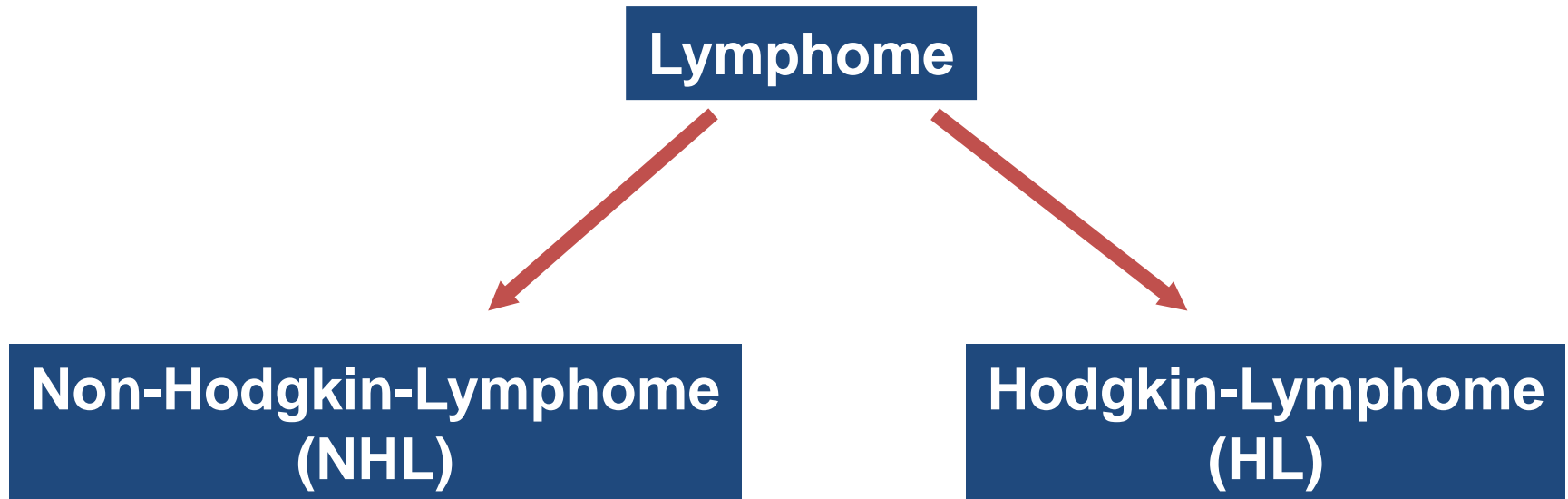


# Zusätzliche Kosten der Grad-3/4 Toxizität unterschiedlicher Therapien

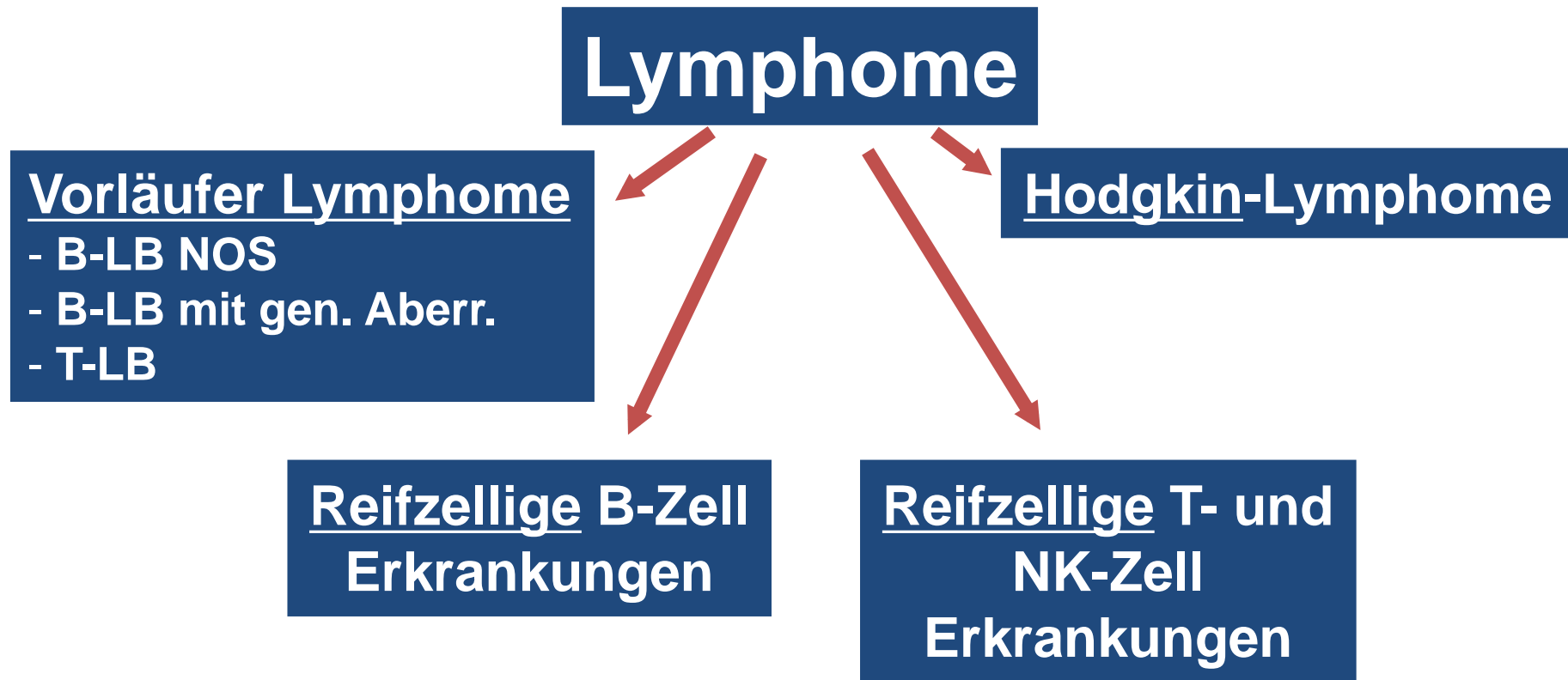


# Precision medicine: Lymphomklassifikation **früher**

---

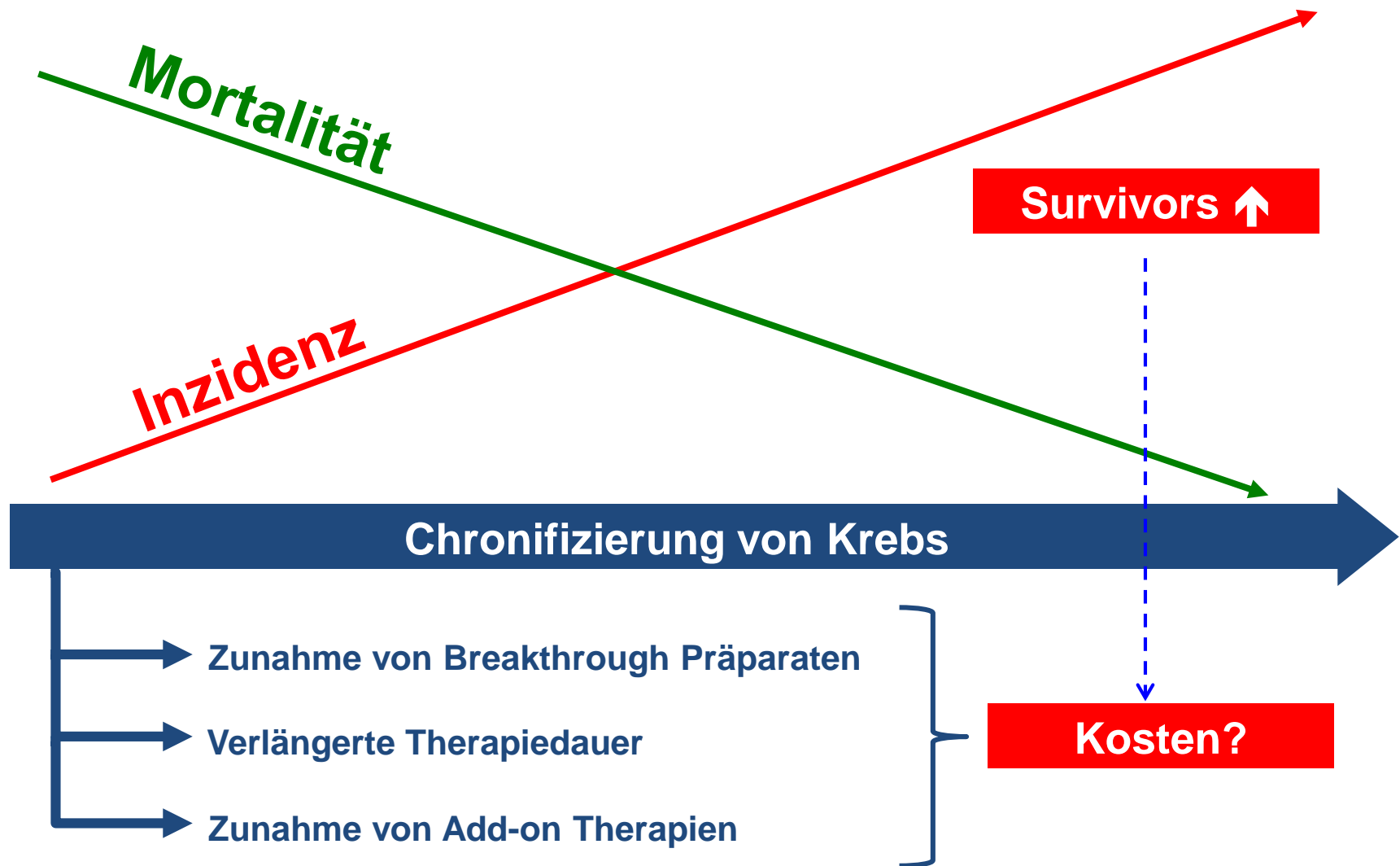


# Precision medicine: Lymphomklassifikation **heute**

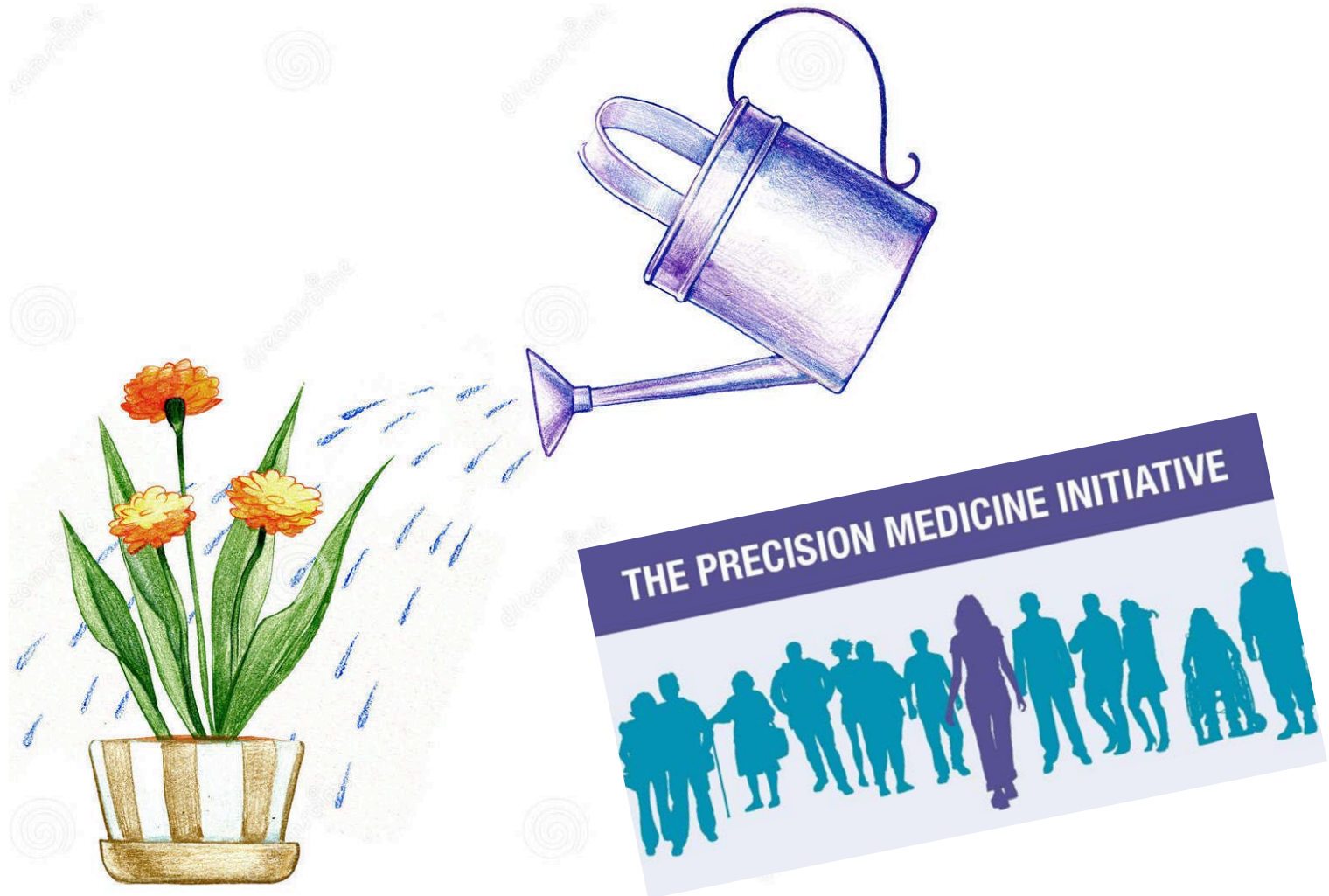


Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Hrsg.): *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. IARC Press: Lyon 2008

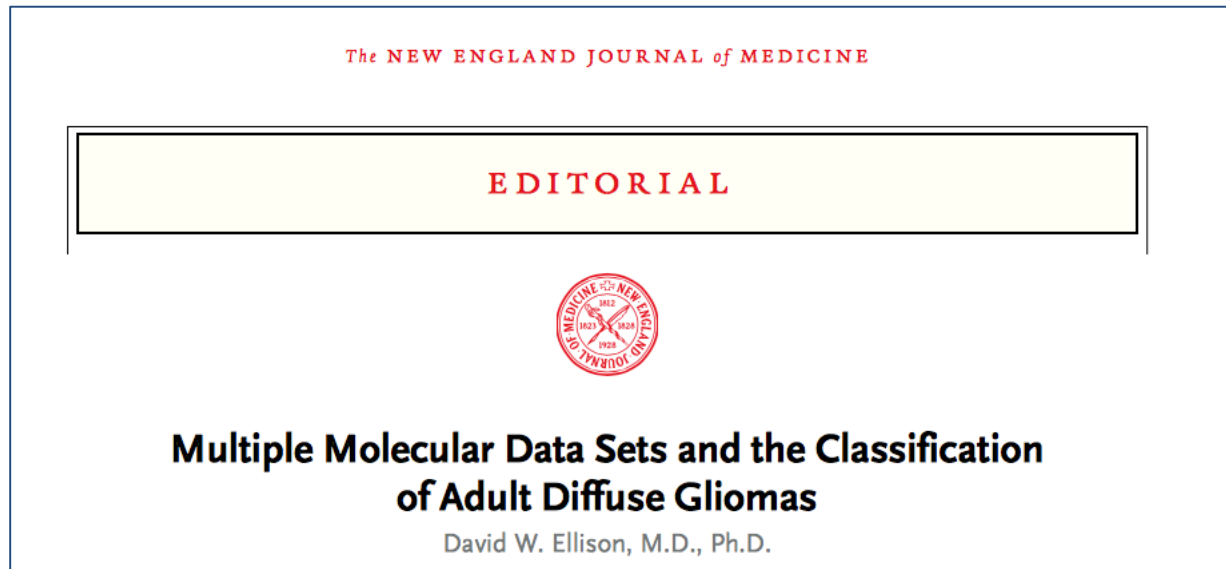
# Krebs wird zur chronischen Erkrankung



# Therapie à Giesskanne ist nicht mehr Zeitgemäss



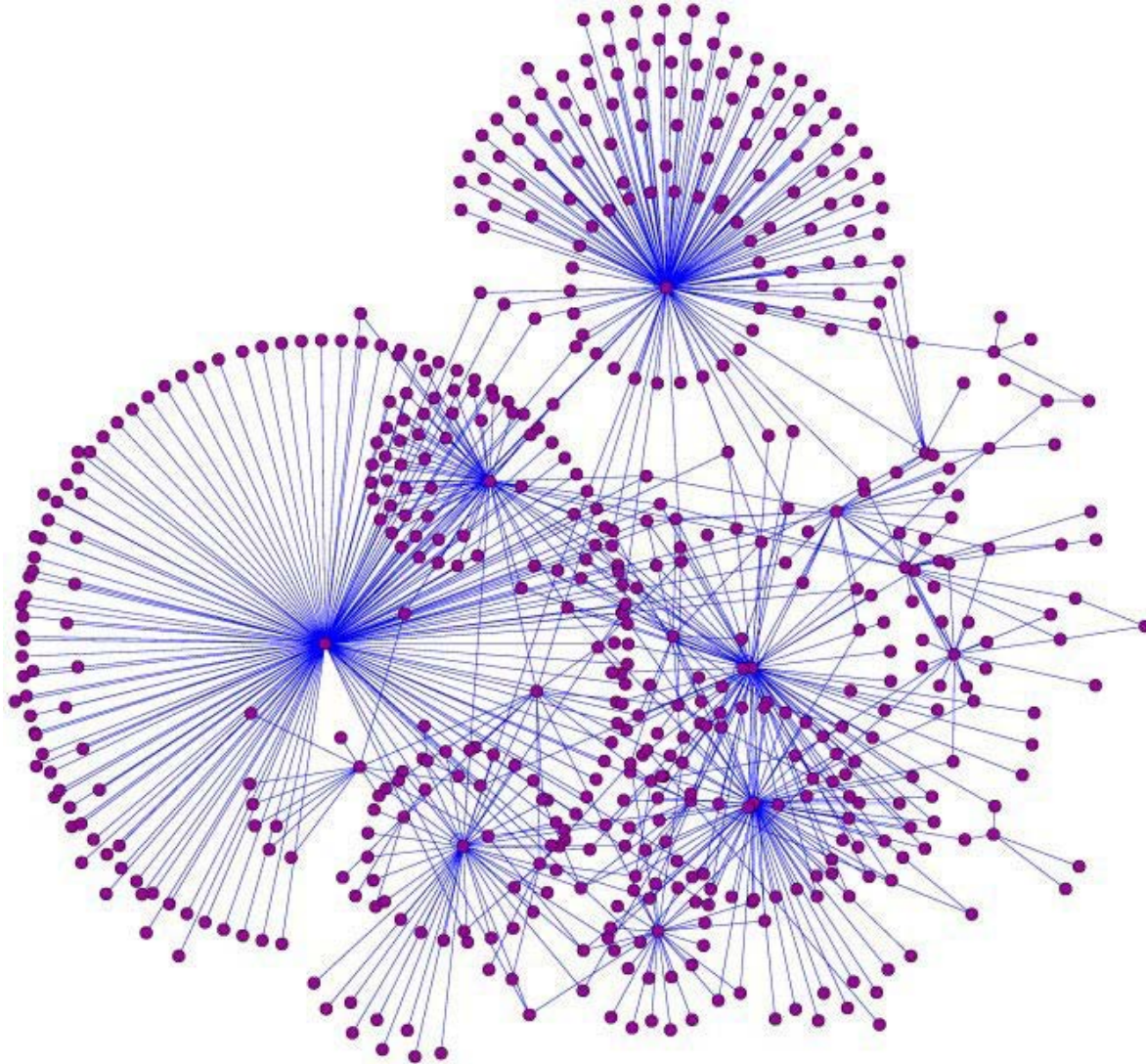
# NEJM 25.6.2015



**These new data sets have the potential to inform how we define and treat the range of adult diffuse gliomas at a time when the current edition of the WHO classification of nervous-system tumors is being revised to include, for the first time, molecular information in the classification of disease.**

# Wir verstehen zunehmend molekulare Pfade

---



# Woher kommen wir? Wer sind wir? Wohin gehen wir?



# Physicians = innocent bystanders?

---

**„Unfortunately, the myth that physicians are innocent bystanders merely watching the healthcare costs zoom out of control cannot be sustained.“**

**Medicine’s Ethical Responsibility for Health Care Reform —  
The Top Five List**

Howard Brody, M.D., Ph.D.

# Der Druck wächst

---

**„Oncologists must develop a culture of financial stewardship within our profession, convey to patients why certain tests or treatments are inappropriate, and exhibit restraint even when perverse incentives exist.“**

# ASCO Value Bewertung



Published Ahead of Print on June 22, 2015 as 10.1200/JCO.2015.61.6706  
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.6706>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

A S C O S P E C I A L A R T I C L E

American Society of Clinical Oncology Statement:  
A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer  
Treatment Options



**Annals of Oncology Advance Access published May 30, 2015**

**A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)**

---

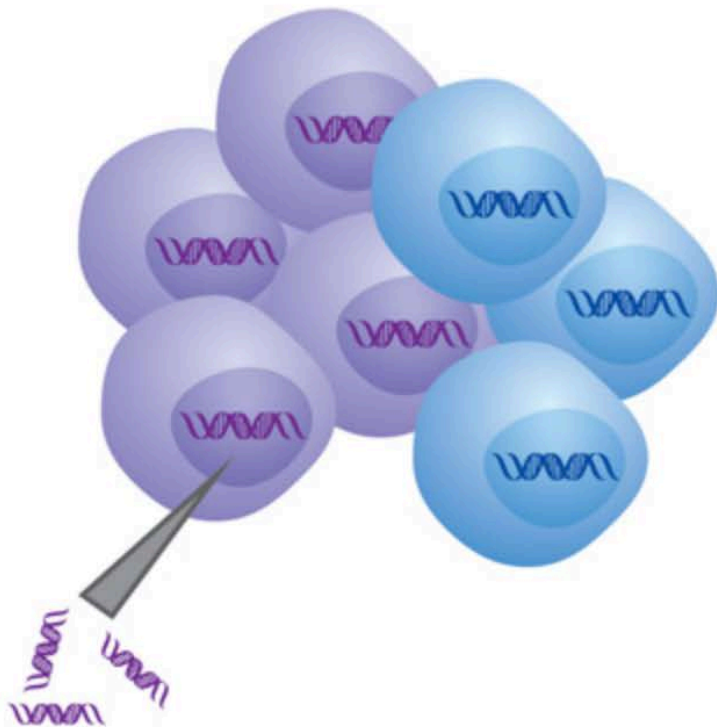
# Medical Facts versus Value Judgments — Toward Preference-Sensitive Guidelines

Peter A. Ubel, M.D.

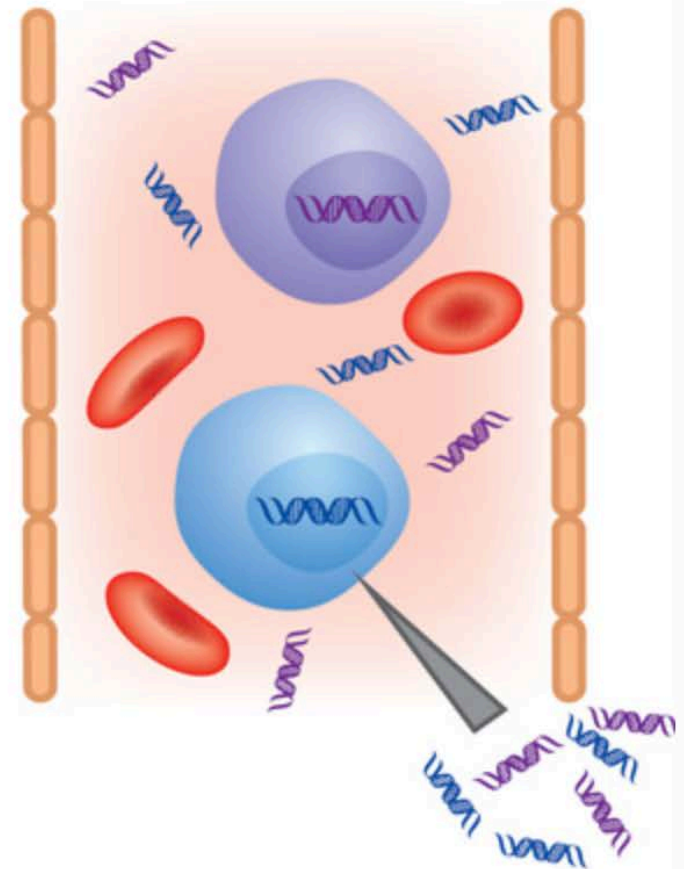
N ENGL J MED 372;26 NEJM.ORG JUNE 25, 2015

# Liquide Biopsien

**DNA aus  
Tumorgewebe**



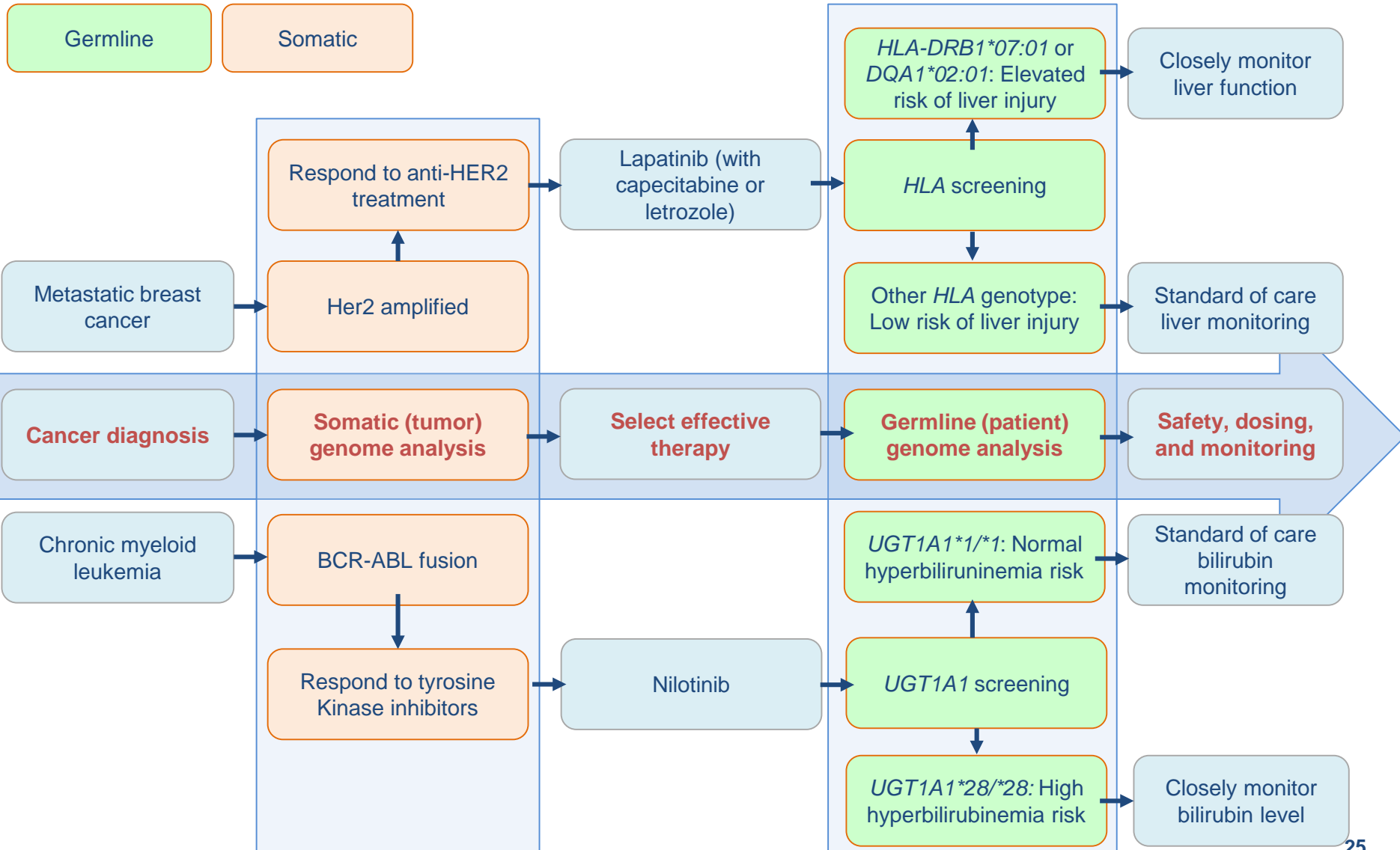
**Zirkulierende DNA oder  
Zirkulierende Tumorzellen  
aus Blutprobe**



# Kosten von Grad 3 / 4 Nebenwirkungen

Nebenwirkung	2013 Kosten (USD)
Febrile Neutropenie	21'000
Durchfall	3'350
Müdigkeit	950
Magendarm Perforation	30'000
Hand Fuss Syndrome	1'900
Blutung	19'000
Bluthochdruck	1'800
Unwohlsein & Erbrechen	6'500
Neuropathien	6'450
Hautausschläge	300
Stomatitis	750
Thrombosen	17'000

# Keimbahn Onkopharmakogenetik



# Onkopharmakogenetik: geschätzte Anzahl Patienten in der Schweiz

---

<b>2013</b>	<b>298'853</b>
Tramadol	246'153
Oxycodon	33'473
Azathioprin	11'867
Tamoxifen	11'187
Fluorouracil	4'120
Capecitabin	3'093
Irinotecan	1'560
Cisplatin	1'427
Mercaptopurin	987
Tioguanin	87
Rasburicase	40

# Regulatorische Inkongruenz: Potentielle Haftpflichtfolgen (Beispiel Lapatinib)



Bei Trägerinnen der HLA-Allele DQA1\*02:01 und DRB1\*07:01 besteht ein erhöhtes Risiko Lapatinib-assoziiertes Hepatotoxizität.

In einer grossangelegten, randomisierten klinischen Studie zur Lapatinib-Monotherapie (n= 1'194) lag das Gesamtrisiko hochgradiger Leberschäden bei 2% (1:50); bei **Trägerinnen** der Allele DQA1\*02:01 und DRB1\*07:01 betrug das Risiko **8%** (1:12) und bei **Nicht-Trägerinnen** **0,5%** (1:200).

Bei kaukasischen, asiatischen, afrikanischen und lateinamerikanischen Populationen treten die HLA-Risikoallele häufig auf (15 bis 25%), bei japanischen Populationen dagegen seltener (1%).

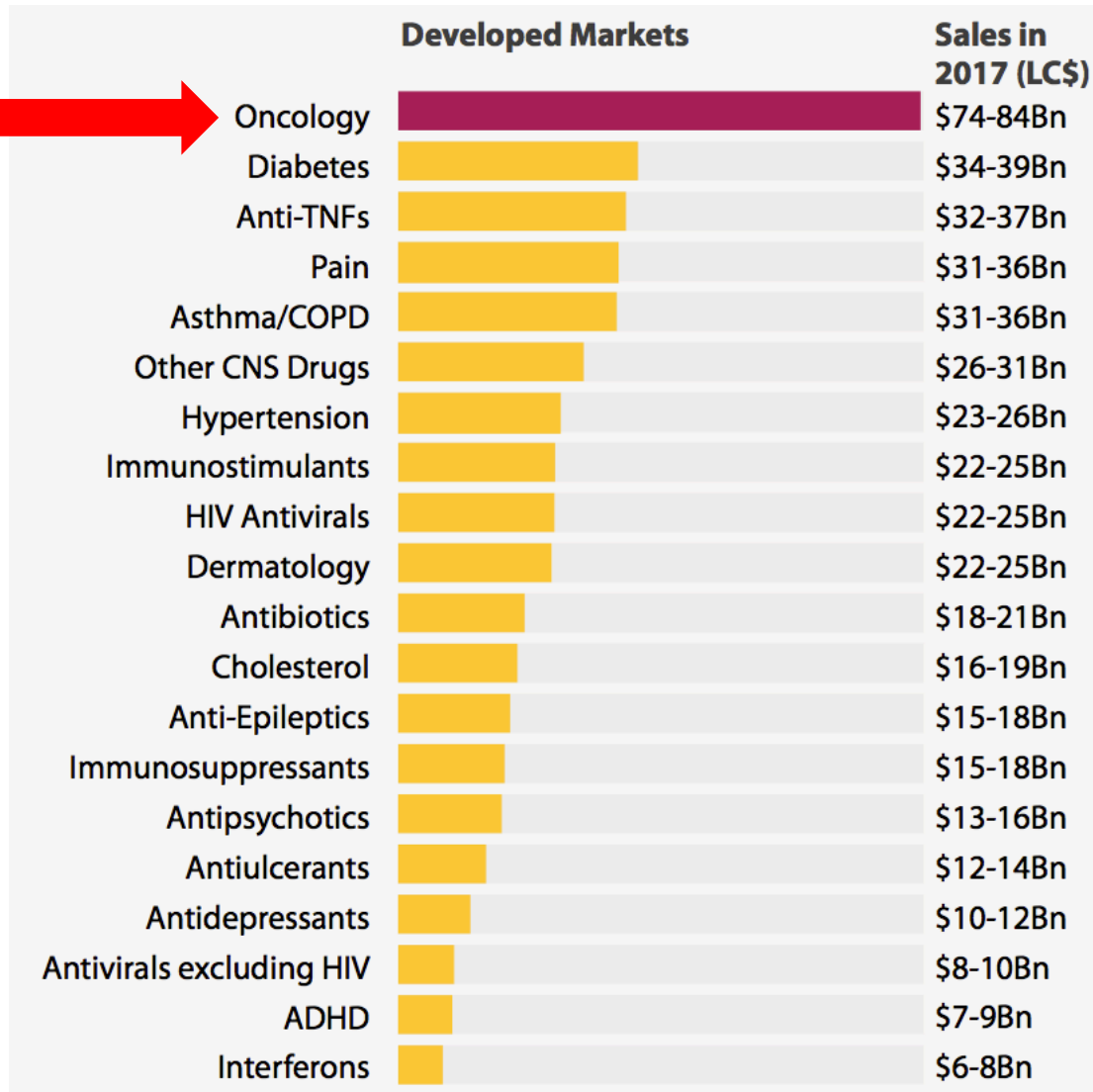
Präemptive HLA Testung nicht erstattet

Konsequenz: Verantwortung beim Arzt, nicht beim Hersteller

# Woher kommen wir? Wer sind wir? Wohin gehen wir?



# Medikamentenverkäufe im Jahre 2017





# Drug repositioning

---

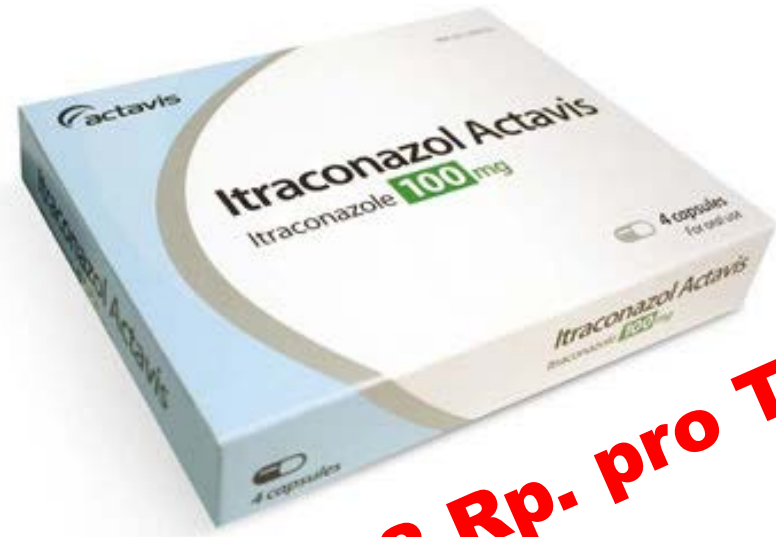
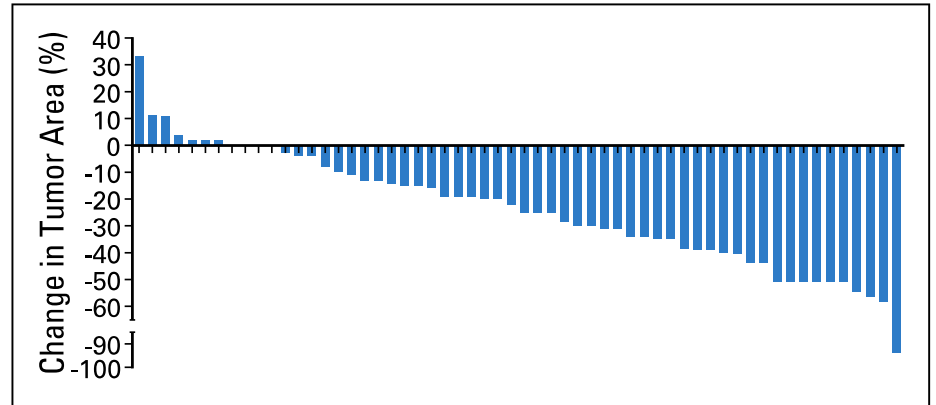
**= Einsatz etablierter Wirkstoffe in neuen Indikationen**



# Repositionierungen = Genomik + Bioinformatk (*in silico*)



# Itraconazol beim Basaliom



**72 Rp. pro Tbl. !**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

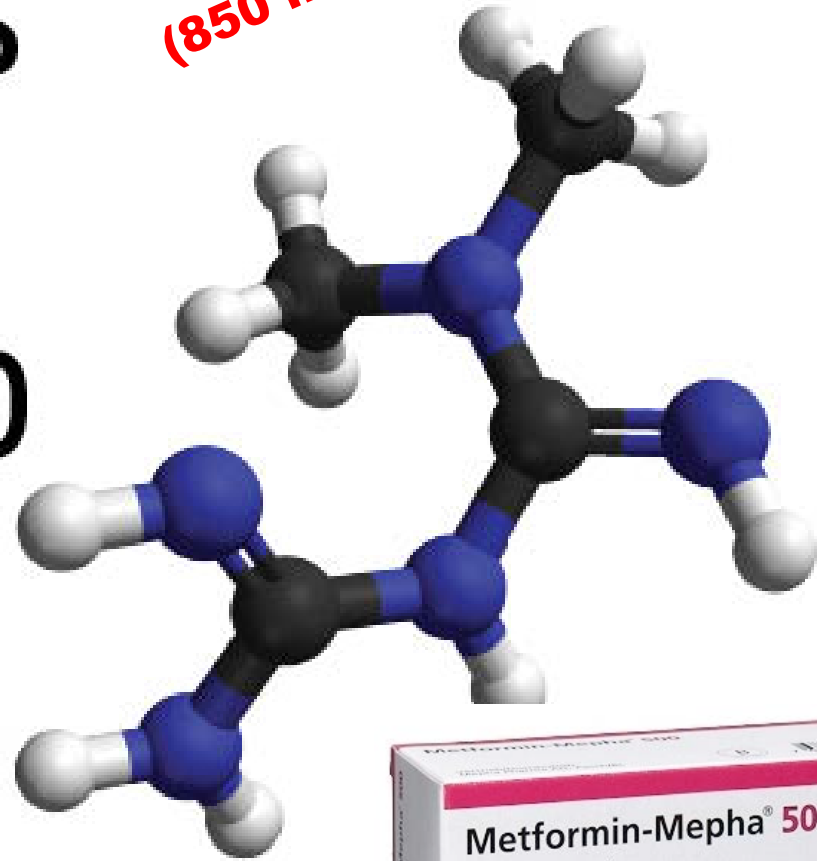
ORIGINAL ARTICLE

Aspirin Use, Tumor PIK3CA Mutation,  
and Colorectal-Cancer Survival



Diabetes  
drug  
may help  
prevent  
cancer

**16 Rp. pro Tbl. !**  
**(850 mg)**



# Antineoplastische Wirkungen von primär nicht-onkologischen Wirkstoffen

Drug	Original indication (mechanism)	New anticancer indication (mechanism)
Thalidomide	Antiemetic in pregnancy (TNF- $\alpha$ $\downarrow$ )	Multiple myeloma (NF- $\kappa$ B $\downarrow$ , STAT3 $\downarrow$ )
Aspirin	Analgesic, antipyretic (COX-1 $\downarrow$ , COX-2 $\downarrow$ )	Colorectal cancer (COX-2 $\downarrow$ , NF- $\kappa$ B $\downarrow$ , AP-1 $\downarrow$ )
Valproic acid	Antiepileptic (GABA $\uparrow$ )	Leukemia, solid tumors (HDAC1 $\downarrow$ , HDAC2 $\downarrow$ , NF- $\kappa$ B $\downarrow$ , IL-6 $\downarrow$ )
Celecoxib	Osteoarthritis, rheumatoid arthritis (COX-2 $\downarrow$ )	Colorectal cancer, lung cancer (COX-2 $\downarrow$ , NF- $\kappa$ B $\downarrow$ )
Statins	Myocardial infarction (HMG-CoA reductase $\downarrow$ )	Prostate cancer, leukemia (NF- $\kappa$ B $\downarrow$ , HMG-CoA reductase $\downarrow$ )
Metformin	Diabetes mellitus (AMPK $\uparrow^a$ )	Breast, adenocarcinoma, prostate, colorectal (AMPK $\uparrow^a$ , NF- $\kappa$ B $\downarrow$ , TNF $\downarrow$ , MCP-1 $\downarrow$ )
Rapamycin	Immunosuppressant (mTOR $\downarrow$ )	Colorectal cancer, lymphoma, leukemia (NF- $\kappa$ B $\downarrow$ , IL-6 $\downarrow$ , IKK $\downarrow$ )
Methotrexate	Acute leukemia (DHFR $\downarrow$ )	Osteosarcoma, breast cancer, Hodgkin lymphoma (NF- $\kappa$ B $\downarrow$ , TNF- $\alpha$ $\downarrow$ )
Zoledronic acid	Anti-bone resorption (osteoclast $\downarrow$ )	Multiple myeloma, prostate cancer, breast cancer (CXCR-4 $\downarrow$ , MMPs $\downarrow$ , IL-6 $\downarrow$ , Bcl-2 $\downarrow$ , Bax $\uparrow$ , FOXO3a $\uparrow^a$ )
Leflunomide	Rheumatoid arthritis (DHODH $\downarrow$ )	Prostate cancer (PDGFR $\downarrow$ , EGFR $\downarrow$ , FGFR $\downarrow$ , NF- $\kappa$ B $\downarrow$ )
Wortmannin	Antifungal	Leukemia (NF- $\kappa$ B $\downarrow$ , AP-1 $\downarrow$ )
Minocycline	Acne	Ovarian cancer, glioma (MMPs $\downarrow$ )
Vesnarinone	Cardioprotective	Oral cancer, leukemia, lymphoma (NF- $\kappa$ B $\downarrow$ , IL-8 $\downarrow$ , VEGF $\downarrow$ , AP-1 $\downarrow$ )
Thiocolchicoside	Muscle relaxant (GABA $\downarrow$ )	Leukemia, multiple myeloma (NF- $\kappa$ B $\downarrow$ )
Nitroxoline	Antibiotic	Bladder, breast cancer (MetAP-2 $\downarrow$ )
Noscapine	Antitussive, antimalarial, analgesic (bradykinin $\downarrow$ )	Multiple cancer types (NF- $\kappa$ B $\downarrow$ , HIF-1 $\alpha$ $\downarrow$ , Bcl-2 $\downarrow$ , p21 $\uparrow$ , p53 $\uparrow$ , AIF $\uparrow$ )

<sup>a</sup>Abbreviations: AIF, apoptosis-inducing factor; Bax, Bcl-2-associated X protein; CXCR-4, CXC chemokine receptor-4; DHFR, dihydrofolate reductase; DHODH, dihydroorotate dehydrogenase; FGFR, fibroblast growth factor receptor; FOXO, forkhead homeobox type O; GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; HIF-1 $\alpha$ , hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MetAP, methionine aminopeptidase; MMP, matrix metalloproteinase;  $\uparrow^a$ , activation;  $\downarrow$ , downregulation;  $\uparrow$ , upregulation.

Fast alle Wirkstoffe sind Generika

# Bedeutung der Repositionierung

- **Grosse Chance für echte Durchbrüche**
- **Echte Sparpotentiale**
- **Neue Geschäftsmodelle**
- ***Aber:* Regulatorische Hürden**





**Aus alledem folgt:**

**NEUE AUSLEGEORDNUNG  
DER  
REGULATION!!(LICENSING &  
REIMBURSEMENT)**

# Regulatory science

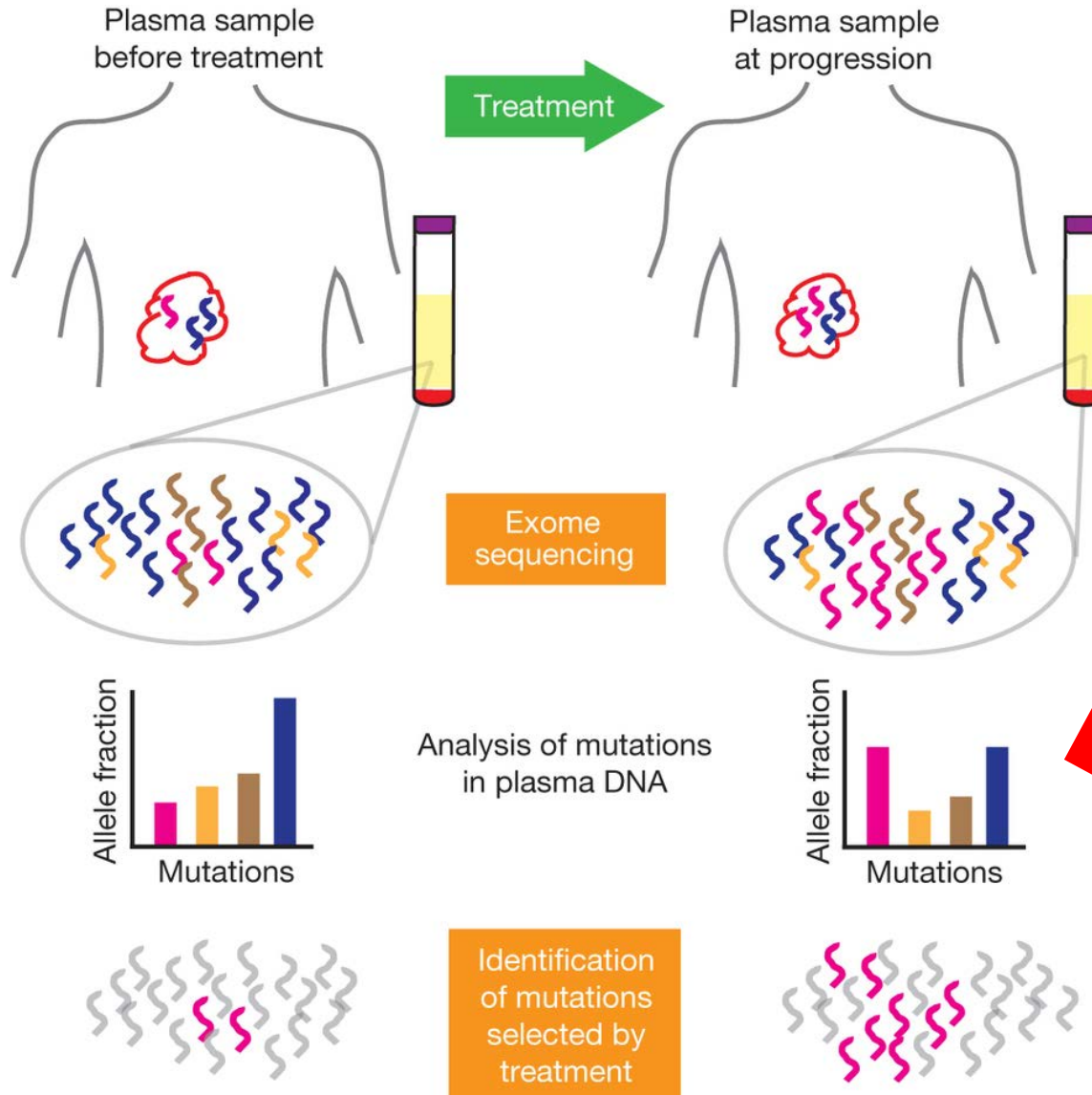
---

**„Discoveries in biomedical research are slow to find their way into patient care because the agency (FDA) relies on 20th-century methods to evaluate 21st-century science.“**

**- Dr. Margaret Hamburg,  
FDA Commissioner**

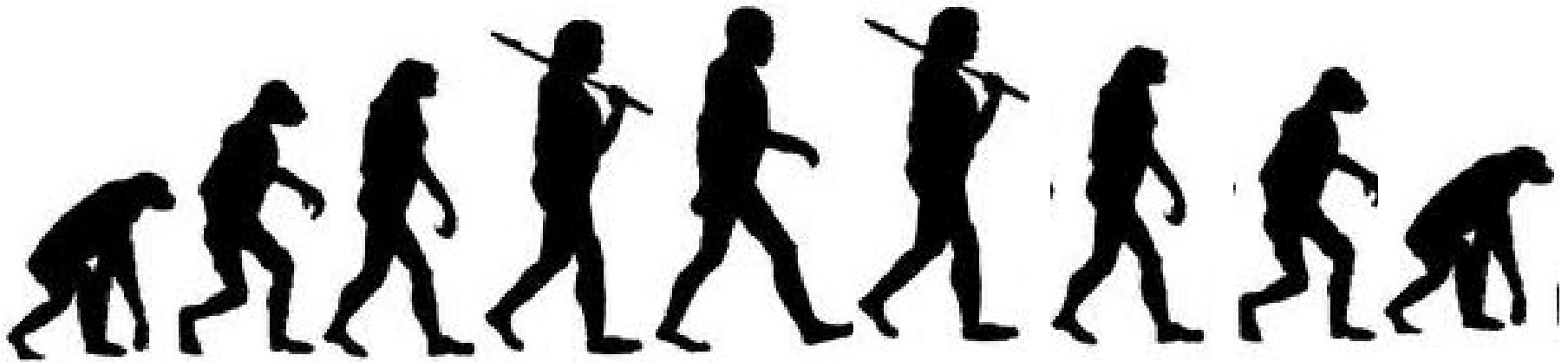


# Identification of treatment-associated mutational changes from exome sequencing of serial plasma samples



# „Cycling back to wild-type“

**ILLUSTRATIV**



TKI 1 ✓

TKI 1 ✗

TKI 2 ✓

TKI 2 ✗

TKI 1 ✓



**LABOR!**

TKI = Tyrosinkinase Hemmer

# Unsere Riesenchance mit Biobanken, Registern und Kohorten



Elite controllers  
Super heroes  
Exceptional responders



**LABOR!**

# Die Zeit ist reif

- **Kosten**



- **Qualität**



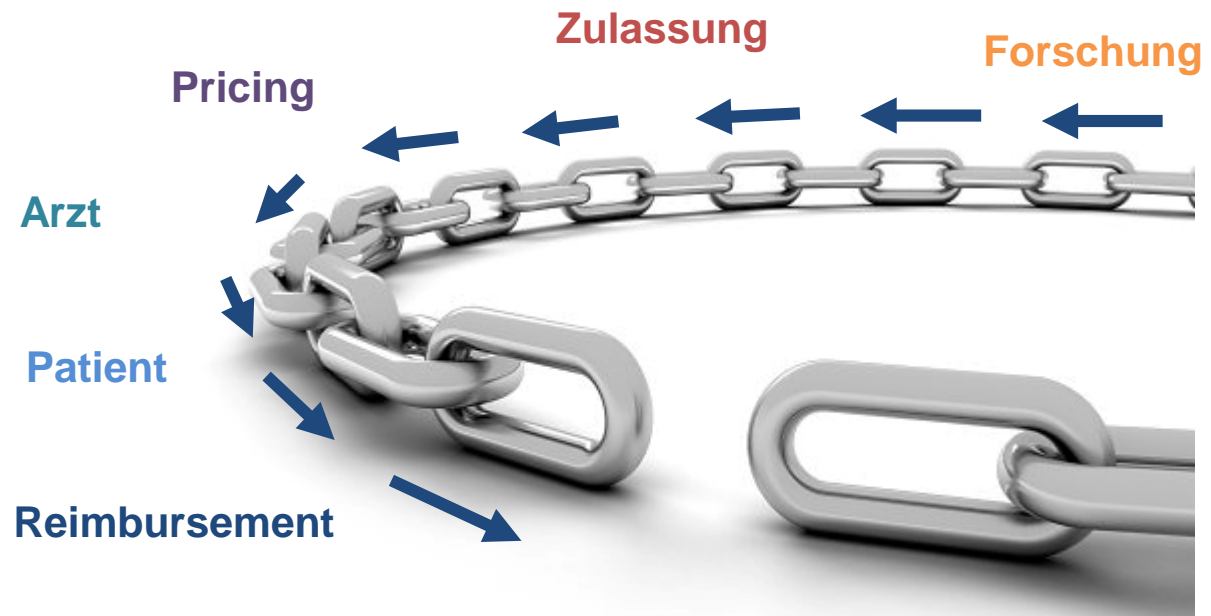
- **Geschwindigkeit**



- **Miniaturisierung**



# Krankenversicherer können mitgestalten



**Aber... Am Ende der Kette zu sein bedeutet nicht, der Situation ausgeliefert zu sein**

# Helsana @ Heidelberg (Mai 2015)



**Mit Prof. Otmar Wiestler, Chef DKFZ**

**Mit Prof. H. Zur Hausen,  
Nobelpreis 2008**



**Erkenntnis aus Heidelberg:  
Auf das Tempo kommt es an!**

# Wieviel moderne Krebstherapie können wir uns leisten?



## Antwort: Alles was Sinn macht

- Die Zukunft ist vielversprechend
- Es gibt Möglichkeiten zur Kostenoptimierung
- Moderne (molekulare) Labormedizin ist eine Grundvoraussetzung

**LABOR!**

# Fragen?

