

Delivering affordable cancer care in high-income countries

Lancet Oncology 2011

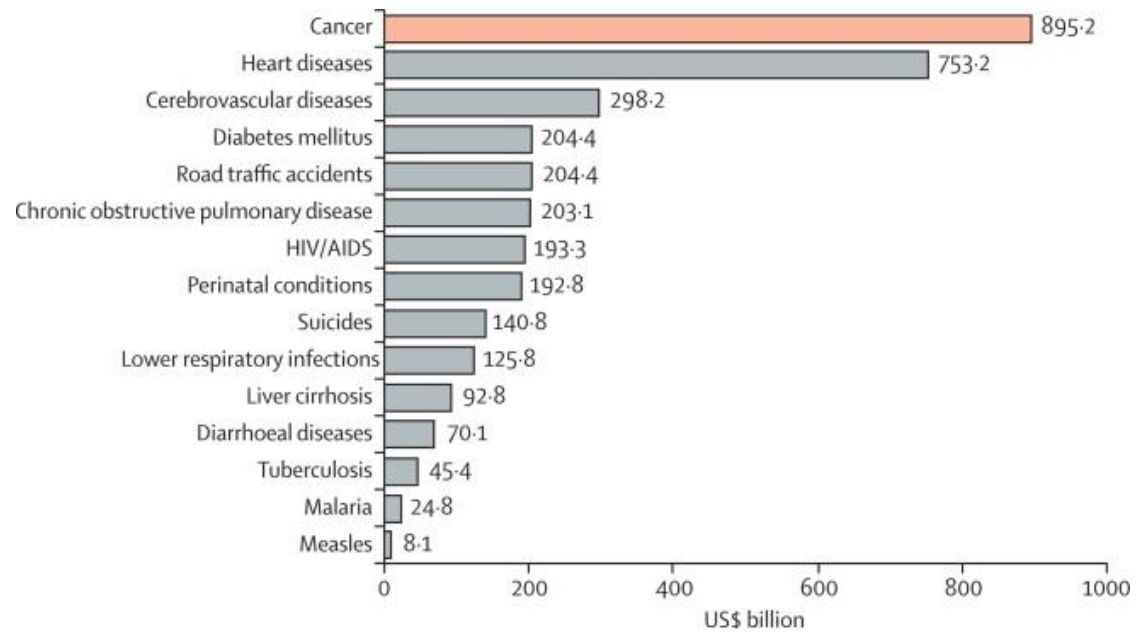
**"Bezahlbare Krebsbehandlung in finanzstarken  
Ländern" - Eine notwendige Initiative**

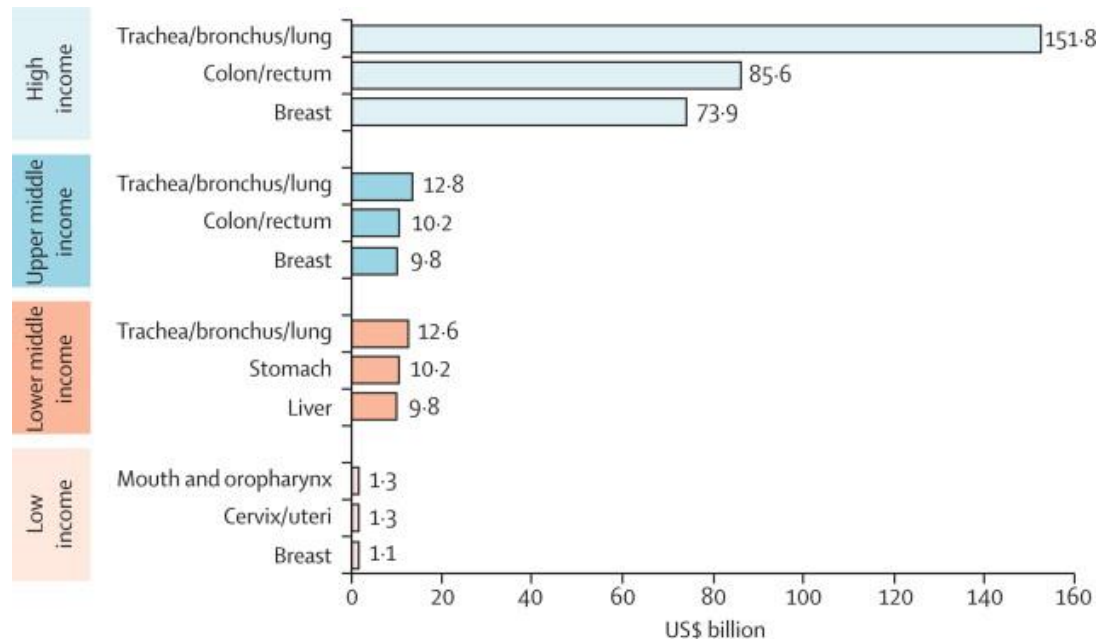
**Univ.-Prof. Dr. Gerhard SCHÜSSLER**

# Ausgaben für das Gesundheitswesen

## In Prozent vom BSP 2007

|             |         |
|-------------|---------|
| USA         | 15.7    |
| Frankreich  | 11.0    |
| Deutschland | 10,4    |
| Österreich  | ~> 10.0 |
| Australien  | 8.9     |





# Delivering affordable cancer care in high-income countries

- 12 Millionen werden jedes Jahr mit der Diagnose Krebs konfrontiert (GLOBOCAN 2008)
- 7,5 Millionen sterben jährlich an einem Tumor
- Kosten für AU/Diagnose und Therapie – 900 Mrd. \$  
„Herausforderung, Krebsbehandlung zu vernünftigen Preisen zu ermöglichen ...“

Bis in die Sterbephase hinein erfolgt eine Behandlungswelle auf die andere.

# Krebserkrankungen

- Gesundheitswesen geben 4-9 % ihrer Gesamtausgaben für Krebsbehandlungen aus (meist 5 %, BRD 7,5 %)
- Bei Fortschreiten der Kosten ist die Finanzierung nicht mehr möglich, die Bevölkerung altert, z.B. stiegen die Kosten der Mamma-Ca-Behandlung im UK jährlich um 10 % und die Medikamentenkosten in Europa stiegen von 1993 bis 2001 von 840 Mio. € auf 6,2 Mrd. €
- Overutilisation – Überinanspruchnahme
- Ein erheblicher Teil der Behandlung fällt am Ende des Lebens an – notwendig? Will der Patient dies?
- Empowering patients!
- Personalisierte Medizin

# USA

33 % der Krebskranken haben Schwierigkeiten, ihre Rechnungen zu bezahlen.

25 % der Krebskranken verlieren ihr Vermögen.

Krebsbehandlung kostet 5 % der Gesundheitskosten, 89 Mrd. \$ 2007. Die Medikamentenkosten der Krankenhäuser steigen um 20 % jährlich, meist aufgrund Biologica.

„In developed countries cancer treatment is becoming a culture of excess ...

.. we overdiagnose – overtreat and overpromise ...

... benefit is often small ... losing sight of the clinical significance ...



## **BRD – Onkologica**

2 – 3 % aller Verschreibungen

25 % der Arzneimittelkosten, insbesondere Biologica (Antikörper, Enzym-hemmstoffe)

2012 > 75 Milliarden € weltweit

- Weg von teurer Therapie mit geringer Lebensverlängerung (meist mehr als 20.000 \$ für zwölf Wochen Therapie).

BSP: Cetuximab bei Dickdarm-Ca → 1,7 Monate Lebensverlängerung, enorme UAW

## **Notwendigkeit**

Quality value pricing: Der Medikamentenpreis richtet sich nach Erfolg des Medikamentes

C. Wied, Ludwig Boltzmann Institut (Zahlenspiele in der Medizin 2010)

„Der Nutzen der neuen Krebsmittel ist für die meisten Patienten sehr gering. Häufig wird das Überleben nur um wenige Wochen verlängert, bei gleichzeitig schweren NW“.

## Erbitux

Merck, Deutschland



JAHRES-THERAPIEKOSTEN

**64 759 €**

LEBENSVERLÄNGERUNG IN MONATEN

Durchschnitt im Vergleich zur Standardtherapie

bei Darmkrebs: **1,7** (8,6 statt 6,9)

bei Krebs im Kopf-  
und Halsbereich: **2,7** (10,1 statt 7,4)

## Alimta

Eli Lilly, USA



JAHRES-THERAPIEKOSTEN

**67 627 €**

LEBENSVERLÄNGERUNG IN MONATEN

Durchschnitt im Vergleich zur Standardtherapie

bei nichtkleinzelligem

Lungenkrebs: **1,7** (12,6 statt 10,9)

bei Brustfellkrebs: **2,8** (12,1 statt 9,3)

## Der Preis des Lebens

- Avastin hat derzeit einen Weltumsatz von 4,8 Mrd. \$.  
Versuch, diese Substanz für alle Krebsarten anzuwenden (Prostata, Lunge, Darm, Brust ...).  
Bei Mamma-Ca darf Avastin aufgrund fehlender Wirksamkeit in der BRD nicht mehr verordnet werden.
- Derzeit stehen weitere 500 Mittel in der Erprobung, 40 werden voraussichtlich in den nächsten Jahren zugelassen.

Kosten pro Patient 20-50.000 €/Jahr.

Gesprächskreis „Versorgungsqualität in der Onkologie“ (W. Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission) fordert nicht-kommerzielle Studien zum Nachweis neuer onkologischer Medikamente.

Trotz dieser Flut hat sich an den Therapieergebnissen (im Gegensatz zur Pharmawerbung „Schnellzug“) kaum etwas geändert.

In einer regelrechten Behandlungsodyssee setzen Patienten ihre Hoffnung immer wieder in neue Arzneien. Auch viele Ärzte sind dankbar für jede Alternative – weil Ratlosigkeit oder gar Kapitulation ihrer Berufsauffassung widersprechen.

Unter diesem Druck gewähren Zulassungsbehörden Herstellern immer rascher die Erlaubnis, ein neues Mittel auf den Markt zu bringen, sobald es Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit gibt – wer will Todkranken die Behandlung mit einem vielversprechenden neuen Wirkstoff schon mit der Begründung verweigern, lieber noch eine mehrjährige Langzeitstudie abzuwarten?

Elotinib führt bei Pankreas Ca zu einer längeren Überlebenszeit von 10 Tagen.

|         |                        |          |
|---------|------------------------|----------|
| Kosten: | 18 Wochen Cetuximab    | 80.000 € |
|         | je Patient Bevacizumab | 90.000 € |

Das Leben von 550.000 Amerikanern mit Krebs um 1 Jahr zu verlängern würde 440 Milliarden € kosten.

## **Allianz chronisch seltener Erkrankungen (ACHSE)**

„Die Frage nach den Kosten muss gestattet sein“, sagt der Krebspatient, „aber die Sichtweise gesunder Menschen ist sicher eine andere als die von Patienten. Als Betroffener finde ich: Das Leben darf nicht gegen Kosten abgewogen werden.“

## **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**

Es wird zuerst geprüft, in welchem Verhältnis der Preis zum medizinischen Fortschritt steht. Die Grundregel lautet: ein zusätzliches in guter Gesundheit verbrachtes Lebensjahr darf rund 30.000 Pfund kosten, gut 35.000 Euro. Das entspricht der Summe, die ein gesunder Brite durchschnittlich im Jahr erarbeitet.

# Statistik

Wenn das Krebswachstum um drei Monate hinausgeschoben wird, heißt das noch nicht, dass die Patienten auch länger leben. Nur für fortgeschrittenen Darmkrebs ist bewiesen, dass ein zeitweiliger Stopp des Tumorwachstums das Leben verlängert. Es gibt auch Beispiele für das Gegenteil: Mitunter kämpfen Medikamente Krebszellen für einige Zeit nieder – dafür wachsen andere, besonders bösartige, anschließend umso schneller. Dem vorübergehenden Stillstand der Erkrankung folgt eine umso rasantere Verschlechterung, und die Menschen sterben womöglich sogar früher.

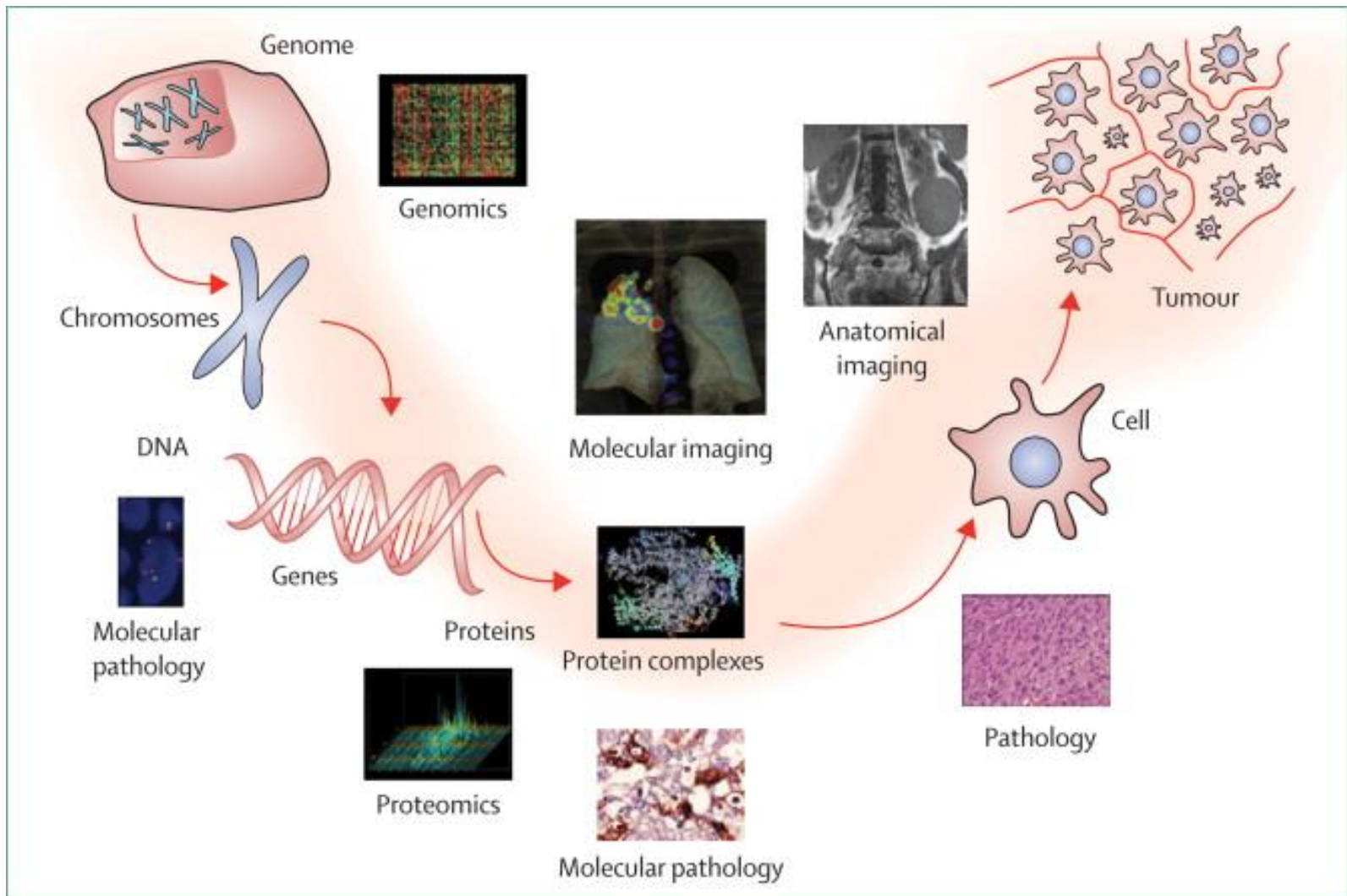
|   | Study design       | N    | Patient population   | Response rate or difference in RR* | Progression free survival or difference in PFS* | Overall survival or difference in OS* (months) |
|---|--------------------|------|--|------------------------------------|---|--|
| <b>Panitumumab in colorectal cancer</b>   |                    |      |  |                                    |   |  |
| Panitumumab <sup>119</sup>  | Phase 2            | 148  | Heavily pretreated mCRC†   | 9 %                                | 3.5   | 9  |
| Panitumumab vs BSC <sup>120</sup>   | Randomised phase 3 | 463  | mCRC refractory to fluorouracil, oxaliplatin, and irinotecan†              | 8 %                                | <2  | HR 0.93‡                                       |
| FOLFOX4 ± panitumumab <sup>122</sup>  | Randomised phase 3 | 1183 | First-line mCRC  | 7 %                                | 1.8   | 4.2‡   |
| <b>Cetuximab in colorectal cancer</b>   |                    |      |  |                                    |   |  |
| Cetuximab <sup>123</sup>  | Phase 2            | 57   | Prior irinotecan   | 8.8 %                              | 1.4   | 6.4  |
| FOLFIRI ± cetuximab <sup>125</sup>  | Randomised phase 3 | 1198 | First-line mCRC  | 8.2 %                              | 0.9   | 1.2‡   |
| FOLFOX4 ± panitumumab <sup>126</sup>  | Randomised phase 3 | 354  | First-line mCRC  | 8 %                                | 0‡  | NA   |
| <b>Cetuximab in non-small cell lung cancer</b>  |                    |      |  |                                    |   |  |
| Cisplatin + vinorelbine ± cetuximab <sup>128</sup>  | Randomised phase 2 | 86   | First-line NSCLC   | 7 %                                | 0.4‡  | 1.0‡   |
| Cisplatin + vinorelbine ± cetuximab <sup>129</sup>  | Randomised phase 3 | 1125 | Advanced (stage IIIB or IV) EGFR-positive NSCLC                            | 7 %                                | 0‡  | 1.2  |
| Taxane + carboplatin ± cetuximab <sup>130</sup>   | Randomised phase 3 | 676  | Chemotherapy-naive patients with stage IIIB (pleural effusion) or IV NSCLC | 8.5 %                              | 0.16‡   | 1.31‡  |
| N = number of patients. mCRC = metastatic colorectal cancer. BSC = best supportive care. HR = hazard ratio. FOLFIRI = folinic acid, fluorouracil, irinotecan. FOLFOX = folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin. EGFR = epidermal growth factor receptor. TKI = tyrosine kinase inhibitor. ‡ Not significant. Values are for the cetuximab-only group. |                    |      |  |                                    |   |  |
| <b>Table 3: Ergebnisse von Phase 2 und Phase 3 Studien einiger neuer Krebsmedikamente</b>   |                    |      |  |                                    |   |  |

|        | Date           | Drug         | Title   | PAS (Y/N) | End of Life (Y/N) | Approved | QALI*                     |
|--------|----------------|--------------|---|-----------|-------------------|----------|---------------------------|
| TA 212 | December, 2010 | Bevacizumab  | First-line metastatic colorectal cancer                                 | Yes       | No                | No       | £ 68 000-103 000          |
| TA 208 | November, 2010 | Trastuzumab  | HER2-positive metastatic gastric cancer                                 | No        | Yes               | Yes      | £ 45 000-50 000           |
| TA 209 | November, 2010 | Imatinib     | 600-800 mg for progressive unresectable or metastatic GIST              | No        | No                | No       | £ 39, \$ 63               |
| TA 202 | October, 2010  | Ofatumumab   | Chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab | No        | Yes               | No       | £ 60 000-81 000           |
| TA 196 | August, 2010   | Imatinib     | GIST (adjuvant)   | No        | No                | No       | £ 19 000-171 000          |
| TA 192 | July, 2010     | Gefitinib    | Advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, first line           | Yes       | No                | Yes      | £ 27 000                  |
| TA 193 | July, 2010     | Rituximab    | Relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia                    | No        | No                | Yes      | £ 20 000-30 000           |
| TA 191 | July, 2010     | Capecitabine | Advanced gastric cancer   | No        | No                | Yes      | NA (dominates comparator) |
| TA 190 | June, 2010     | Pemetrexed   | Maintenance treatment of non-squamous non-small-cell lung cancer        | No        | Yes               | Yes      | £ 47 000                  |

PAS = patient access scheme. QALY = quality-adjusted life years. HER2 = human epidermal growth factor receptor 2. GIST = gastrointestinal stromal tumour.

**Table 2: NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) cancer-medicine technology appraisals (TA) from June-December 2010**





Molekulare (personalisierte) Medizin beschreibt die Änderung der Schlüssel-Gene, welche die Protein-Expression regulieren und zur Krebserkrankung führen.

Genomik

Proteomik

## **Tabelle: Testkriterien für genetische Tests**

### **Analytic validity**

Refers to a test's diagnostic sensitivity and specificity, denoting the likelihood of a positive result when a genetic sequence is present and a negative result when it is not

### **Clinical validity**

Refers to a test's ability to predict clinical sensitivity and specificity, of the probability that individuals with a disease (or who will develop the disease) will have a positive test result, whereas those without the disease will have a negative result

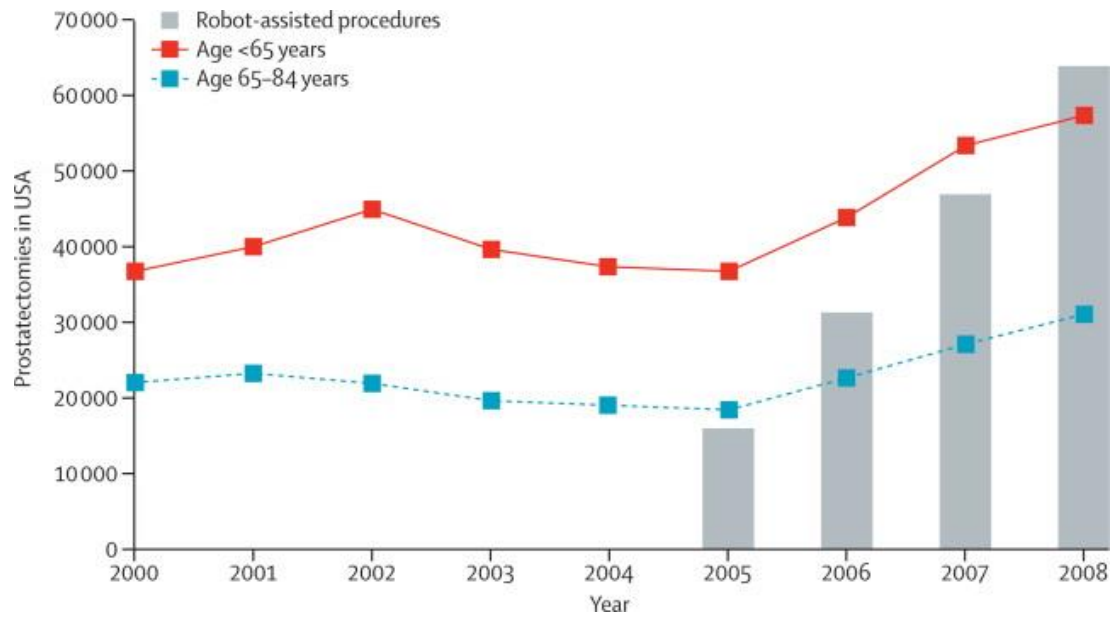
### **Clinical utility**

Refers to a test's ability to demonstrate the benefits and risks that accrue from both positive and negative results. If a test result is positive, how likely is the information to improve an outcome of interest?

# Genomische Testung - Biomarker

Bewährte Effizienz zeigen für spezifische Tumore HER2 und KRAS Testung (analytic validity, clinical validity and clinical utility).

Ca 2000 genetische Tests sind heute verfügbar, fast alle erfüllen nicht die Versprechungen und Anforderungen.





## Strahlenheilkunde

Technische Fortschritte

IMRT

Verbessern die Ergebnisse, aber kosten Geld

## Chirurgie

Wenig Evidenz-basierte Studien

BSP: Mamma Chirurgie mit axillärer Lymphknotenresektion

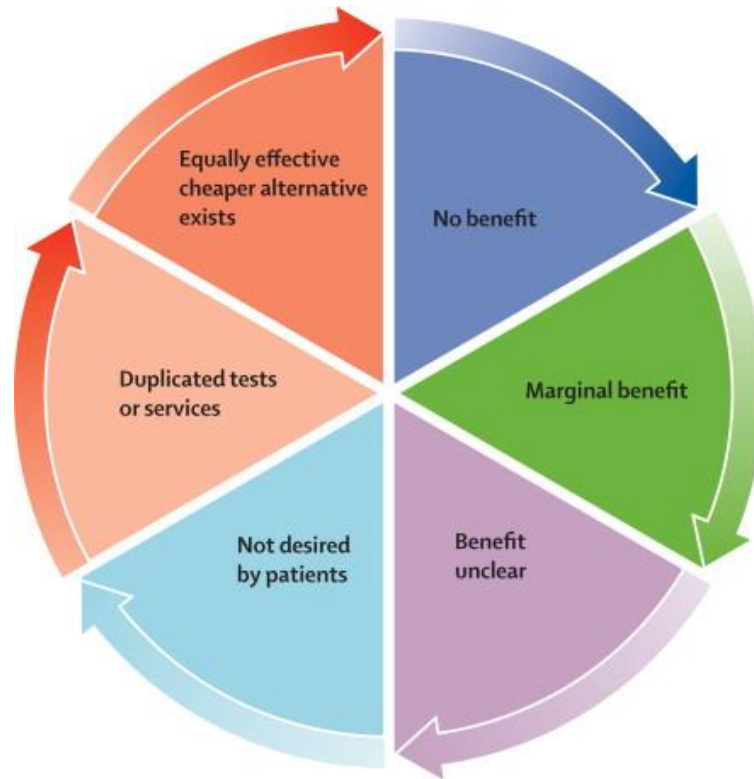


Beobachtungsstudien

| Issues   | Solutions: immediate action   | Solutions: more research to understand why and how   |
|--|---|--|
| <p>Overutilisation of care by health-care professionals and patients (culture of excess)</p> <p>Disconnection of regulatory and health-technology processes from each other and society</p> <p>Poor intelligence for evidence-based policy making, and overfocus on benefits (often minimal)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce culture of futile care</li> <li>• Radically control and reduce off-label prescribing drive evidence-based prescribing</li> <li>• Public education of the evaluation and validation of cancer technologies</li> <li>• Education that value-based care is not poor care</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Align or merge often conflicting regulatory and health-technology appraisal processes</li> <li>• Radically reduce regulatory bureaucracy on cancer research</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Promote complex multimodal clinical trials particularly for high-cost technologies such as imaging and novel radiotherapy (eg, IGRT)</li> <li>• Mandate integrated health economic studies in all cancer clinical trials to accepted international guidelines (eg, ISPOR)</li> <li>• More research and integrated health economic studies in cancer surgery</li> <li>• Stop accepting statistical benefit as equivalent to clinical benefit; use valid outcome measures (eg, overall survival)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Promote increased education of health-care professionals, including discussions with patients on use of less intensive treatment options</li> <li>• Constrain medicolegal litigation</li> <li>• Develop cost-sharing models for care to manager consumer demand in low value care</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bring stronger understanding of clinical development to regulatory authorities and provide stable guidance for predictive biomarker testing</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Re-evaluate the methodological basis of economic decision-making in cancer care, particularly the systematic evaluation of patient values and what constitutes meaningful benefit (or harm)</li> <li>• More complex high-value early phase studies; rethink the traditional evidence-based pyramid hierarchy in favour of intelligence-dense clinical trials</li> </ul> |

CED = coverage with evidence development. LMICs = low-income and middle-income countries. IGRT = image-guided radiotherapy. ISPOR = International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.

**Table 3: Probleme und Lösungen einer finanzierbaren Behandlung von Krebserkrankungen**





| Issues  | Solutions: immediate action  | Solutions: more research to understand why and how   |
|---|--|--|
| <p>Increase in absolute amount and rate of cancer-care expenditure</p> <p>Ageing demographics</p> <p>Rapid technological innovation,"</p> <p>Failure in equity: increasing numbers of patients lost to affordable cancer care</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drive innovation in low-cost technologies, including use of off-patent products, and re-engineer patient pathways to provide high-quality, cost-effective, and value-based care</li> <li>• Support research agendas for delivering societal objectives, particularly health-economic studies, non-commercial head-to-heads, research into non-pharmaceutical technologies (eg, surgery), and prognostic and predictive biomarker studies</li> <li>• Mandate the inclusion of elderly patients in clinical research, taking into account frailty and the effect of comorbidities</li> <li>• Increase the rigour with which new technologies are developed, and reduce the number of marginal benefit technologies being taken to phase 3 through more intelligent early phase trial design and more rigorous evidential standards</li> <li>• Ascertain out-of-pocket expenditures, and provide complete coverage plans for high-value treatments for all patients irrespective of ethnic background, income, age, or sex</li> <li>• Provide new ways of delivering care for rare cancers in a more centralised manner</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Develop new business models for financing cancer care and fair remuneration of providers</li> <li>• Rethink how pharmaceuticals and other high-cost technologies are priced, including development of new price-value models</li> <li>• Implement CED as standard practice, particularly in modalities such as radiotherapy</li> <li>• Define what a balanced scorecard might look like between national interest in cost control and industry requirement to service shareholders, avoiding one group benefiting at the expense of another</li> <li>• Model the effect on cancer care and solutions for these demographic trends in LMICs</li> <li>• Value-based pricing, where both outcomes and costs are comprehensively measured over a full cycle of care compared with other approaches and modalities</li> <li>• Develop and test new value-based models using real-world patients and taking into account indirect costs, effect on family, etc</li> <li>• Develop new approaches to integrating social justice to tackle exclusion and discrimination in affordable cancer care and implement practical solutions"</li> </ul> |

# Fortgeschrittene Krebserkrankung – Dilemma der Onkologie?

Folgen des Fortschritts in der Onkologie

- Arzt-Patient-Kommunikation!
- Handeln statt Dialog?
- Behandlungsmöglichkeiten  
verhindern das Anerkennen  
von Grenzen



# Effectiveness--- Communication

.

As a community, we have the following two obligations in this area: to promote the conduct and dissemination of cost-effectiveness research on cancer treatment and to educate physicians on the interpretation and practical application of comparative effectiveness and cost-effectiveness data.

ASCO affirms the critical role of oncologists in addressing cost of care with their patients. Given the potential impact of diagnostic and treatment out-of-pocket expenses on patients and their families, oncologists must assist patients in integrating cost considerations into their treatment decision making. ASCO believes that communication with patients about the cost of care is a key component of high-quality care.

Ärzte tun sich schwer, einmal begonnene Therapien zu beenden und tun sich schwer, einem (Schwer-)Kranken nichts anzubieten (Gefühl der Hilflosigkeit, des Versagens)

→ Vielzahl unnötiger Therapien

„Wir haben noch nicht alle Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft ...“

ALTERNATIVE:

„Würde ich selbst (oder meinen Angehörigen) diese Therapie vorschlagen  
....?“

## **Wäre ein sanfter Tod besser als noch eine aggressive Therapie?**

Wie können wir es dem Patienten sagen? Ich kann Ihnen nicht versprechen, dass dieser Wirkstoff Ihnen überhaupt etwas bringt, vielleicht bringt er Ihnen nur Nebenwirkungen.

Womöglich möchte der Kranke trotz der geringen Chance, dass ein Medikament ihm noch hilft, diese Nebenwirkungen in Kauf nehmen. Viele Patienten entscheiden sich, wenn ein Arzt offen mit ihnen spricht, gegen eine letzte, aggressive Therapie und für die bestmögliche Versorgung, um ihre letzten Tage, Wochen oder Monate so gut wie möglich zu leben.

# Chemotherapie versus Palliativbehandlung

Temel et al. New Engl. J. Med. 2010, 363, 733-742

Übliche Therapie beim fortgeschrittenen, metastasierten kleinzelligen Lungen-Ca

versus

Palliativmedizin frühzeitig



Bessere Lebensqualität,  
weniger aggressive Therapien, weniger Kosten,  
längere Überlebenszeit (3 Monate!)