

Orale Zytostatika

Übersicht und pharmazeutische Aspekte

Symposium

der pharmazeutischen Gesellschaft Basel

Julia Wörthwein

Spitalapothekerin

✉ julia.woerthwein@claraspital.ch

Gliederung

- Einführung
- Die wichtigsten Substanzklassen
 - Klassische Zytostatika
 - Immunmodulatoren
 - Kinase-Inhibitoren
 - Hormontherapeutika
- Handhabung & Sicherheit
- Die Rolle der Apotheke
- Fazit

Gliederung

- Einführung
- Die wichtigsten Substanzklassen
 - Klassische Zytostatika
 - Immunmodulatoren
 - Kinase-Inhibitoren
 - Hormontherapeutika
- Handhabung & Sicherheit
- Die Rolle der Apotheke
- Fazit



Ein paar Fakten

- Gemäss DAPI (Deutsches Arzneiprüfungsinstitut) stieg der Absatz oraler Tumortheraeutika im 10-Jahres Zeitraum von 2013 bis 2022

um +72%



- Immunsuppressiva +350%
- Proteinkinaseinhibitoren + 234%
- Hormonantagonisten +44%

Absatz und Umsatz von oralen Tumorthapeutika zulasten der GKV in Deutschland im Zeitraum 2013 bis 2022

Auswertungskriterien:

Nur Einzelverordnungen

Nur Abgaben in öffentlichen Apotheken

Nur Fertigarzneimittel

ATC3-Code	Bezeichnung ATC3-Gruppe	Absatz (Tsd. abgegebene Packungen)									
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
L01A	Alkylierende Mittel	86,2	82,8	81,0	79,5	77,5	76,7	73,4	70,8	69,4	66,9
L01B	Antimetaboliten	133,8	126,4	127,2	129,5	136,1	143,5	148,5	153,1	156,6	155,0
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	14,1	13,1	13,8	12,7	10,7	10,3	9,8	8,8	8,6	7,1
L01D	Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,7	0,6
L01E	Proteinkinaseinhibitoren	213,2	224,2	256,7	281,2	333,4	397,3	488,8	587,7	649,6	712,9
L01X	Andere antineoplastische Mittel	166,4	172,9	180,6	189,5	196,0	208,1	232,0	266,5	298,5	324,8
L02A	Hormone und verwandte Mittel	4,8	4,1	4,1	3,4	3,4	3,5	3,3	3,9	2,6	2,7
L02B	Hormonantagonisten und verwandte Mittel	1.055,1	1.094,0	1.137,3	1.172,6	1.202,3	1.250,1	1.302,4	1.374,5	1.437,7	1.523,0
L04A	Immunsuppressiva	33,4	37,3	43,8	52,0	61,6	81,1	95,5	115,5	131,9	145,6
Gesamt		1.706,4	1.755,2	1.844,8	1.920,8	2.021,2	2.171,1	2.354,1	2.581,1	2.755,5	2.938,7

ATC3-Code	Bezeichnung ATC3-Gruppe	Umsatz 2013	Umsatz 2014	Umsatz 2015	Umsatz 2016	Umsatz 2017	Umsatz 2018	Umsatz 2019	Umsatz 2020	Umsatz 2021	Umsatz 2022
		[Mio €]									
L01A	Alkylierende Mittel	80,0	76,6	76,4	67,6	65,8	61,8	57,0	55,6	56,6	54,6
L01B	Antimetaboliten	37,9	25,3	18,3	24,8	43,8	40,9	43,7	47,8	47,5	57,8
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	6,0	5,7	5,8	5,2	4,6	4,3	4,2	3,6	3,5	2,8
L01D	Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
L01E	Proteinkinaseinhibitoren	931,8	981,9	1.180,5	1.346,1	1.545,2	1.700,5	1.968,1	2.192,2	2.436,1	2.561,0
L01X	Andere antineoplastische Mittel	51,7	58,8	67,5	91,7	113,5	177,3	251,7	341,4	435,7	517,6
L02A	Hormone und verwandte Mittel	2,0	1,9	1,8	1,7	1,8	1,7	1,0	1,3	1,5	1,6
L02B	Hormonantagonisten und verwandte Mittel	395,6	426,8	473,9	518,9	564,4	628,9	734,8	849,2	1.004,4	1.116,6
L04A	Immunsuppressiva	188,1	255,2	298,1	358,9	428,6	566,8	678,9	813,9	922,7	481,9
Gesamt		1.693,2	1.832,2	2.122,4	2.414,9	2.767,8	3.182,3	3.739,4	4.305,1	4.908,1	4.793,8

Neuzulassungen in der Schweiz 2024

Abbildung 1: Zugelassene Arzneimittel nach Anwendungsgebiet (n=46)

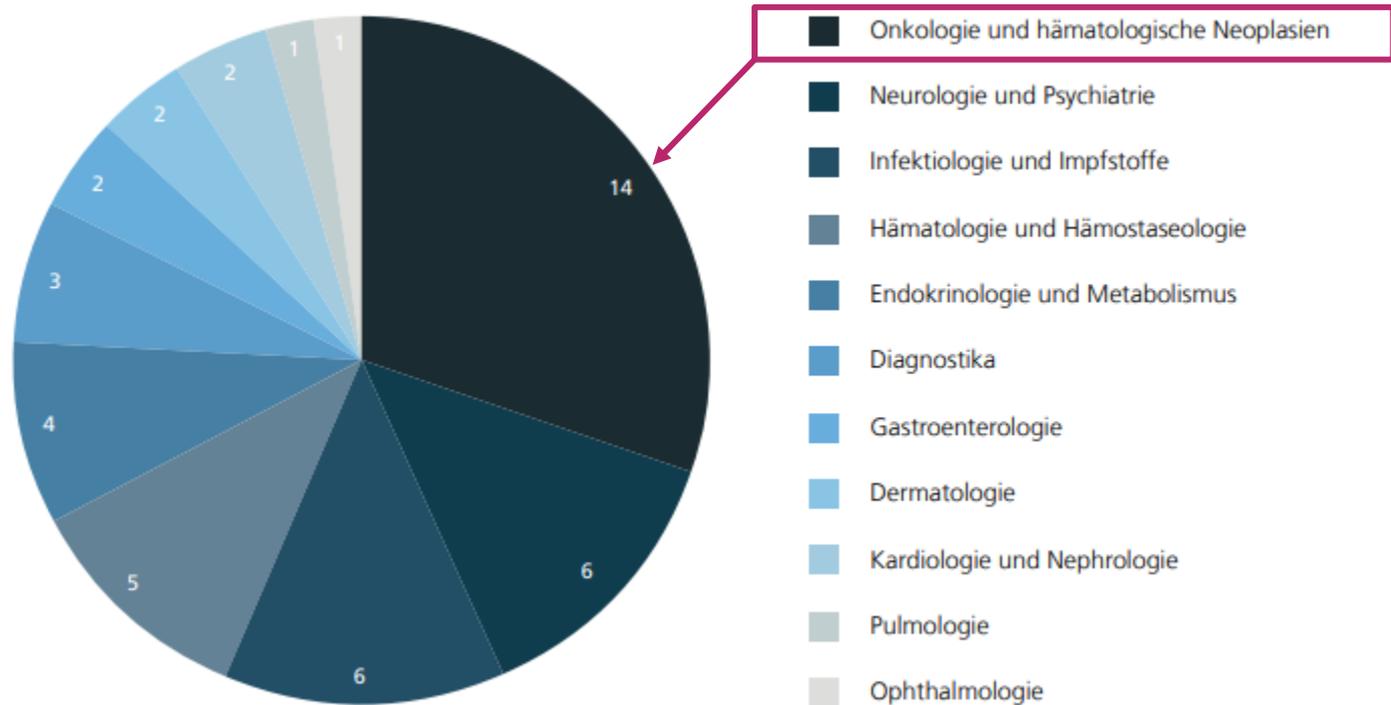


Tabelle 2: Zugelassene Arzneimittel nach Arzneimittel, Wirkstoff(e) und Anwendung (n=46)

Arzneimittel	Wirkstoff(e)	Anwendung
Onkologie und hämatologische Neoplasien		
Ebvallo	Tabelecleucel	Epstein-Barr-Virus positive Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (EBV+ PTLD)
Enrylaze	Crisantaspase	Akute lymphatische Leukämie (ALL), Lymphoblastisches Lymphom (LBL)
Fruzaqla	Fruquintinib	Kolorektales Karzinom
Lutathera 370 MBq/ml	Lutetium (177Lu)-Oxodotreotid	Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore (GEP NET)
Lytgobi	Futibatinib	Cholangiokarzinom
Omjjara	Momelotinib	Myelofibrose
Orserdu	Elacestrant	Mammakarzinom
Qarziba	Dinutuximab beta	Neuroblastom
Tepkinly	Epcoritamab	Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)
Tevimbra	Tislelizumab	Ösophageales Plattenepithelkarzinom
Tibsovo	Ivosidenib	Akute myeloische Leukämie (AML)
Truqap	Capivasertib	Mammakarzinom
Voranigo	Vorasidenib	Astrozytom, Oligodendrogliom
Welireg	Belzutifan	Von-Hippel-Lindau (VHL)-Krankheit

Tabelle 2: Zugelassene Arzneimittel nach Arzneimittel, Wirkstoff(e) und Anwendung (n=46)

Arzneimittel	Wirkstoff(e)	Anwendung
Onkologie und hämatologische Neoplasien		
Ebvallo	Tabelecleucel	Epstein-Barr-Virus positive Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (EBV+ PTLD)
Enylaze	Crisantaspase	Akute lymphatische Leukämie (ALL), Lymphoblastisches Lymphom (LBL)
Fruzaqla	Fruquintinib	Kolorektales Karzinom
Lutath		
Lytgob		
Omjja		
Orserdu	Elacestrant	Mammakarzinom
Qarziba	Dinutuximab beta	Neuroblastom
Tepkinly	Epcoritamab	Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)
Tevimbra	Tislelizumab	Ösophageales Plattenepithelkarzinom
Tibsovo	Ivosidenib	Akute myeloische Leukämie (AML)
Truqap	Capivasertib	Mammakarzinom
Voranigo	Vorasidenib	Astrozytom, Oligodendrogliom
Welireg	Belzutifan	Von-Hippel-Lindau (VHL)-Krankheit

Im Jahr 2024 **14** neue Präparate im Bereich der Onkologie zugelassen
 → **8** davon sind oral einzunehmen

Vorteile der oralen Tumorthherapie

Für den Patienten:

- Selbständige Einnahme der Therapie im häuslichen, gewohnten Umfeld
- Die Einnahme der Therapie lässt sich besser in den Alltag integrieren
→ mehr Flexibilität und Komfort
- Zeitersparnis, da keine Wege in die Klinik oder Praxis erfolgen müssen
- Weitere Zeitersparnis, da kein Absitzen der Infusionsdauer nötig
- Weniger Venenpunktionen nötig

Für die Praxis / Klinik:

- Entlastung der Kapazitäten zur Infusionstherapie

Für die Spitalpharmazie:

- Entlastung der Kapazitäten in der Sterilherstellung

Für die öffentliche Apotheke:

- Stärkere Rolle in der Patientenbetreuung

Nachteile / Herausforderungen der oralen Tumorthherapie

Für den Patienten:

- *Selbständige Einnahme der Therapie im häuslichen, gewohnten Umfeld*
→ Geringere medizinische Kontrolle – selbständige Einnahme erfordert hohe Eigenverantwortung des Patienten und kognitive Kompetenz
- *Die Einnahme der Therapie lässt sich besser in den Alltag integrieren*
→ Es erfordert eine hohe Therapietreue, die Einnahmezeiten müssen streng eingehalten werden
- *Zeitersparnis, da keine Wege in die Klinik oder Praxis erfolgen müssen*
- *Weitere Zeitersparnis, da kein Absitzen der Infusionsdauer nötig*
→ Weniger regelmäßige Arztkontakte können dazu führen, dass relevante Nebenwirkungen und Therapieversagen verzögert festgestellt werden
- *Weniger Venenpunktionen nötig*
→ Keine direkte Überwachung bei der Einnahme

Nachteile / Herausforderungen der oralen Tumorthherapie

Für die Praxis / Klinik:

- *Entlastung der Kapazitäten zur Infusionstherapie*
- Geringere Kontrolle über die Durchführung der Therapie, weniger Kontakt zu Ärzten und Pflege

Für die Spitalpharmazie:

- *Entlastung der Kapazitäten in der Sterilherstellung*
- Mehr Aufwand im Medikamentenrichtprozess durch die richtige Handhabung von Zytostatika

Für die öffentliche Apotheke:

- *Stärkere Rolle in der Patientenbetreuung*
- Höherer Aufwand für Beratung und Aufklärung der Patienten

Gliederung

- Einführung
- **Die wichtigsten Substanzklassen**
 - Klassische Zytostatika
 - Immunmodulatoren
 - Kinase-Inhibitoren
 - Hormontherapeutika
- Handhabung & Sicherheit
- Die Rolle der Apotheke
- Fazit

Gliederung

- Einführung
- **Die wichtigsten Substanzklassen**
 - **Klassische Zytostatika**
 - Immunmodulatoren
 - Kinase-Inhibitoren
 - Hormontherapeutika
- Handhabung & Sicherheit
- Die Rolle der Apotheke
- Fazit



Klassische Zytostatika

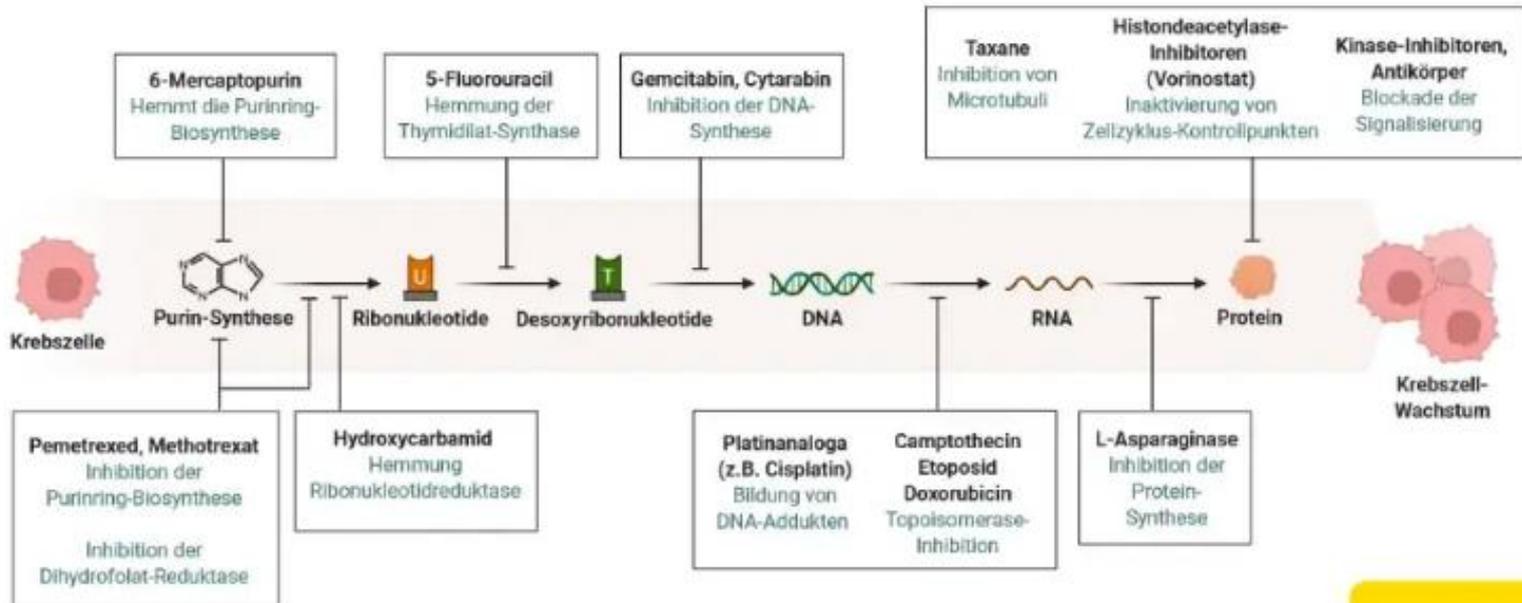
Zytostatika = Wirkstoffe, die das Zellwachstum verlangsamen oder stoppen, indem sie ihre Zellteilung hemmen

Wirkweise der klassischen Zytostatika:

Angriffspunkt an der DNA → es kommt zu DNA-Schäden, dadurch keine Zellteilung mehr möglich → Apoptose

→ Angriff proliferierender Zellen = sich schnell teilende Zellen

Angriffsorte von Chemotherapeutika



Capecitabin (Xeloda)

Indikation:

Kolon- und Kolorektalkarzinom

Mammakarzinom

Ösophaguskarzinom

Karzinom gastroösophagealen Übergangs

Magenkarzinom

Wirkmechanismus:

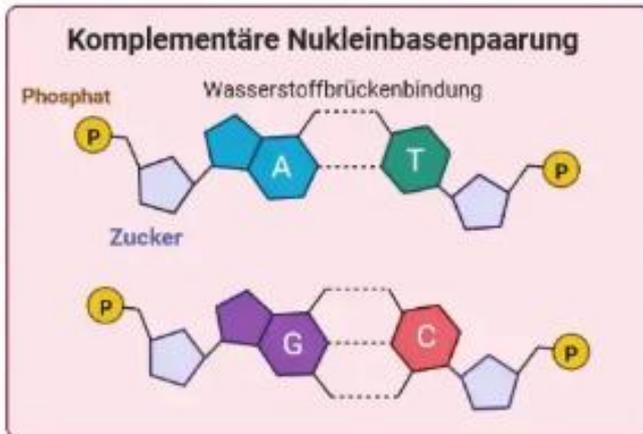
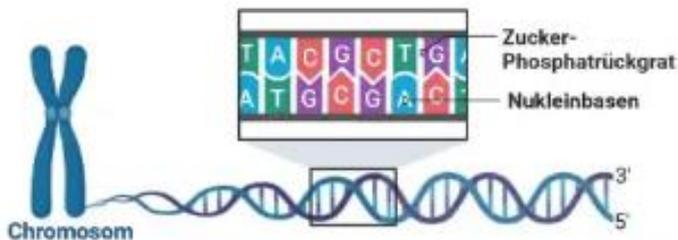
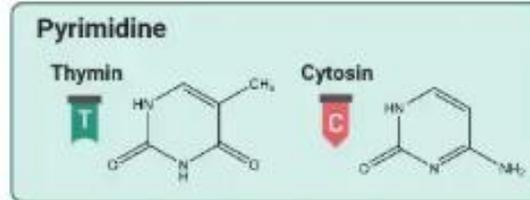
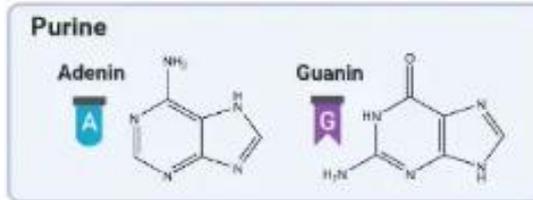
Antimetabolit → wird in die DNA eingebaut

Prodrug von 5-Fluorouracil, wird durch 3 enzymatische Schritte, teilweise im Tumor selbst, in 5-FU umgewandelt

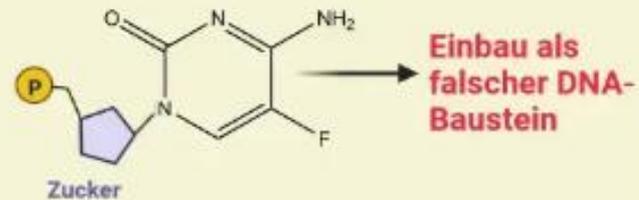


Hintergrundwissen zur Wirkung von Antimetaboliten

Nukleinbasen



Beispiel Capecitabin als Antimetabolit



Capecitabin (Xeloda)

Dosierung:

- als Monotherapie oder in Kombination mit i.v.-Zytostatika
- Einnahme innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit
- Dosis je nach Indikation und Behandlungsschema, i.d.R. 2x tägliche Einnahme über 14 Tage mit 7 Tagen Einnahmepause

UAW: Diarrhoe (bei 50% der Pat.), Hand-Fuß-Syndrom, Übelkeit, Stomatitis

Interaktionen:

- Gleichzeitige Einnahme mit Allopurinol sollte vermieden werden → CYP2C9
- Brivudin und Analoga:
Brivudin = irreversibler Hemmer der Dihydropyrimidin Dehydrogenase (DPD) → verstärkte Toxizität von Capecitabin möglich
→ Zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen

Melphalan (Alkeran)

Indikation:

Multiples Myelom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom

Wirkmechanismus:

Gehört zur Gruppe der Alkylantien → bindet an Guanin aus der DNA → DNA-Methylierung wird gestört → Strangbrüche in DNA und RNA werden induziert → DNA-Schaden stoppt den Zellzyklus und initiiert die Apoptose

Dosierung:

Einnahme nüchtern

Je nach Indikation, z.B. Multiples Myelom: 0.25mg/kg KG/d über 4 Tage, alle 6 Wochen

UAW: Neutropenie, Myelosuppression, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen

IA: keine spezifischen



Melphalan (Alkeran)

Indikation:

Multiples Myelom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom

Wirkmechanismus:

Gehört zur Gruppe der Alkylantien → bindet an Guanin aus der DNA → DNA-Methylierung v
DNA-Schaden induziert →

CAVE: Tabletten müssen im **Kühlschrank** gelagert werden

→ am besten in separater Box Zuhause, ohne Kontakt zu Lebensmitteln

Dosierung:

Einnahme nüchtern

Je nach Indikation, z.B. Multiples Myelom: 0.25mg/kg KG/d über 4 Tage, alle 6 Wochen

UAW: Neutropenie, Myelosuppression, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen

IA: keine spezifischen



Hydroxycarbamid (Litalir)

Indikation:

Chronisch-myeloische Leukämie,
myeloproliferative Syndrome,
z.B. Myelofibrose, essentielle Thrombozythämie,
Polycythaemia vera mit starker Thrombozytose

Wirkmechanismus:

Hemmt die Ribonukleotidreduktase und somit die DNA-Synthese und Reparaturmechanismen

Dosierung:

Durchgehende Einnahme, Dosierung je nach Krankheitsbild, ein oder mehrmals täglich möglich

Vor, während oder nach einer Mahlzeit möglich

UAW:

Myelotoxizität, Durchfall, Verstopfung, Alopezie, Kreatininerhöhung

IA: keine spezifischen



Cyclophosphamid (Endoxan)

Indikation:

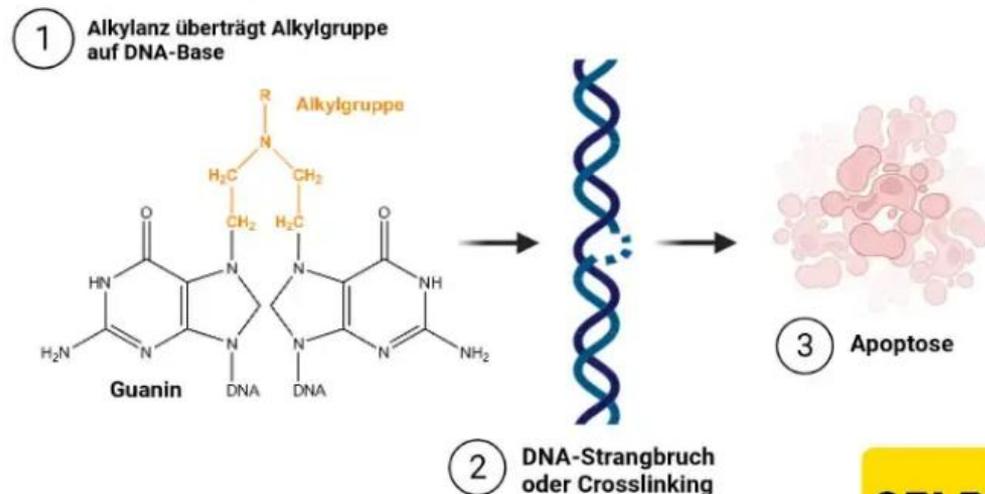
Sowohl solide Tumore (z.B. Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Seminom,...) als auch hämatologisch (z.B. ALL/AML, Morbus Hodgkin, Non Hodgkin-Lymphome,...)

Wirkmechanismus:

Gehört zur Gruppe der Alkylantien;

Prodrug, das durch hepatische Enzyme aktiviert wird

Wirkung von Alkylanzien



Cyclophosphamid (Endoxan)



Dosierung:

Individuell festzulegen, i.d.R. als Dauertherapie 1–4 Dragees (50–200mg) täglich am morgen, unabhängig von den Mahlzeiten

UAW:

Hämorrhagische Zystitis → bei hohen Dosierungen prophylaktische Gabe von Uromitexan (Mesna)

→ Hinweis in der Apotheke: Einnahme morgens und auf ausreichende Trinkmenge achten!

Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Durchfall

IA:

CYP3A4 z.B. Grapefruitsaft als Inhibitor

Gliederung

- Einführung
- **Die wichtigsten Substanzklassen**
 - Klassische Zytostatika
 - Immunmodulatoren
 - Kinase-Inhibitoren
 - Hormontherapeutika
- Handhabung & Sicherheit
- Die Rolle der Apotheke
- Fazit



Lenalidomid (Revlimid)

Indikation:

Multiples Myelom

Wirkmechanismus:

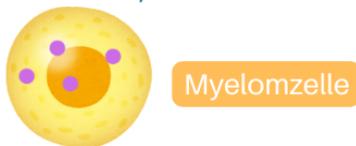
Immunmodulator → beeinflusst das Immunsystem und die Tumorzellen

- Direkte Wirkung auf Tumorzellen: führt zum programmierten Zelltod
- Hemmung des Tumorwachstums: stört die Versorgung der Tumorzellen mit Blutgefäßen (Anti-Angiogenese)
- Unterstützung des Immunsystems: stimuliert Immunsystem, um Krebszellen gezielt zu bekämpfen

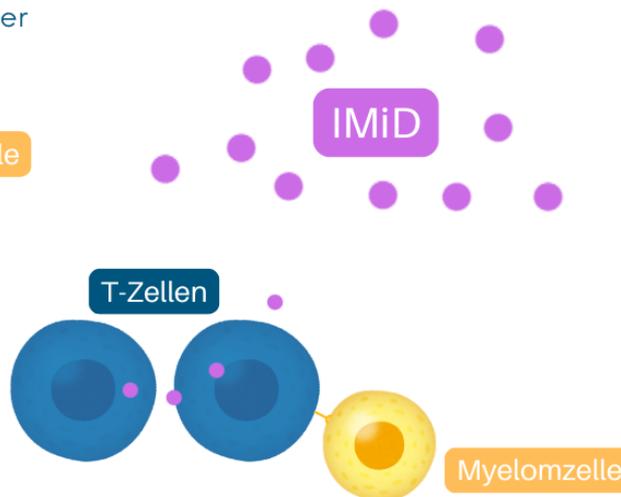


Lenalidomid als Immunmodulator (IMiD) besitzt verschiedene Wirkmechanismen

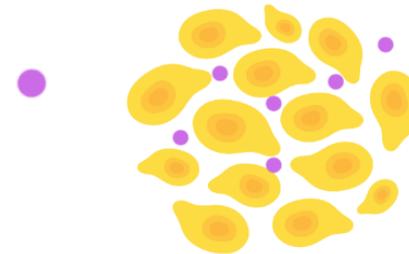
1. Direkte Zerstörung der
Myelomzellen



2. T-Zell-Stimulation mit
verstärkter T-Zell
vermittelter Abtötung
der Myelomzelle



3. Störung der
Tumorumgebung



Lenalidomid (Revlimid)

Dosierung:

1x tägliche Einnahme - entweder 14 Tage oder 21 Tage mit anschliessender 7-tägiger Pause
meist als Kombinationstherapie, z.B. mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema für Revlimid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Bis zu 8 Zyklen	Tag (des 21-tägigen Zyklus)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•			•				•			•				
Dexamethason (20 mg)	•	•		•	•			•	•		•	•			

Oder

Bis zu 6 Zyklen	Tag (des 28-tägigen Zyklus)																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22-28
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•			•				•			•											
Dexamethason (40 mg)	•	•	•	•					•	•	•	•										

Lenalidomid (Revlimid)

UAW:

Hautausschlag, Neutropenie, Anämie, erhöhtes Risiko für Infektionen, Fatigue, Fieber, thromboembolische Ereignisse

IA:

Gemäss Fachinformation: Überwachung der Digoxin-Konzentration empfohlen bei gleichzeitiger Gabe

Stark Teratogen!

Struktur analogon von Thalidomid → Vgl. Contergan Skandal

→ strenges SS-Verhütungsprogramm

→ keine Handhabung durch Schwangere

Gliederung

- Einführung
- **Die wichtigsten Substanzklassen**
 - Klassische Zytostatika
 - Immunmodulatoren
 - **Kinase-Inhibitoren**
 - Hormontherapeutika
- Handhabung & Sicherheit
- Die Rolle der Apotheke
- Fazit



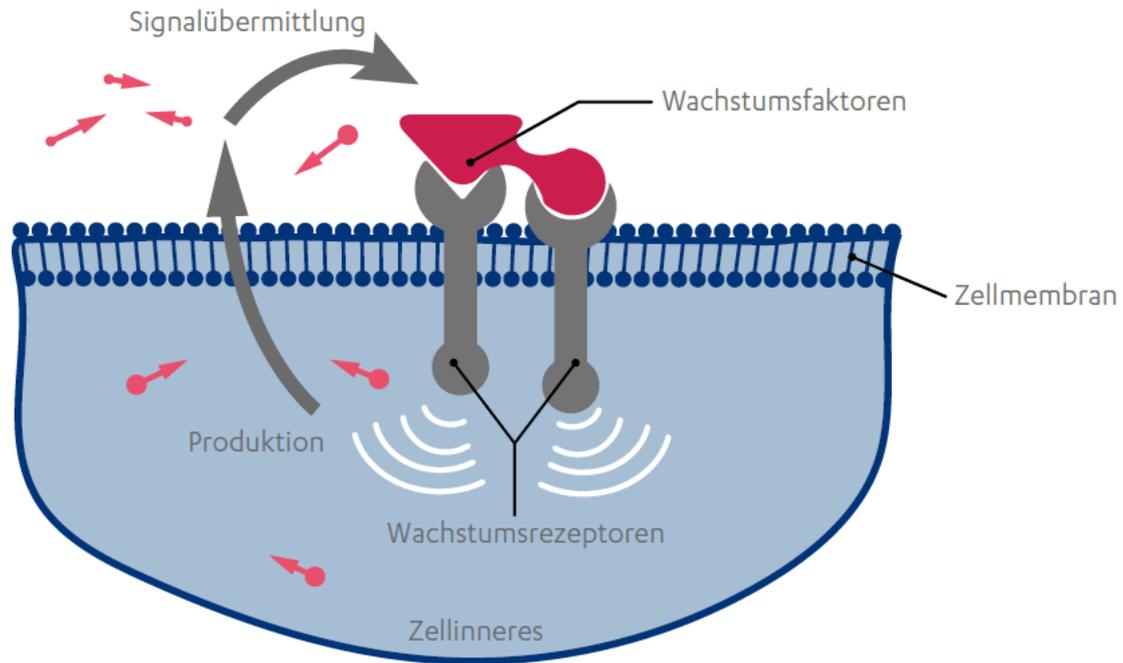
Kinaseinhibitoren

- zählen zu den **zielgerichteten Therapien** → Angriffspunkt an bestimmten biologischen Merkmalen des Tumors
- wirken ebenfalls wachstumshemmend auf Tumorzellen, adressieren aber nicht die Zellteilung/DNA, sondern Proteine, die die Tumorzellen zum Überleben braucht
- hemmen verschiedene Kinasen (z.B. Tyrosinkinase) → wichtige Funktion bei der Aktivierung verschiedener Signalwege
- Einsatz bei vielen verschiedenen Indikationen

Typische UAW:

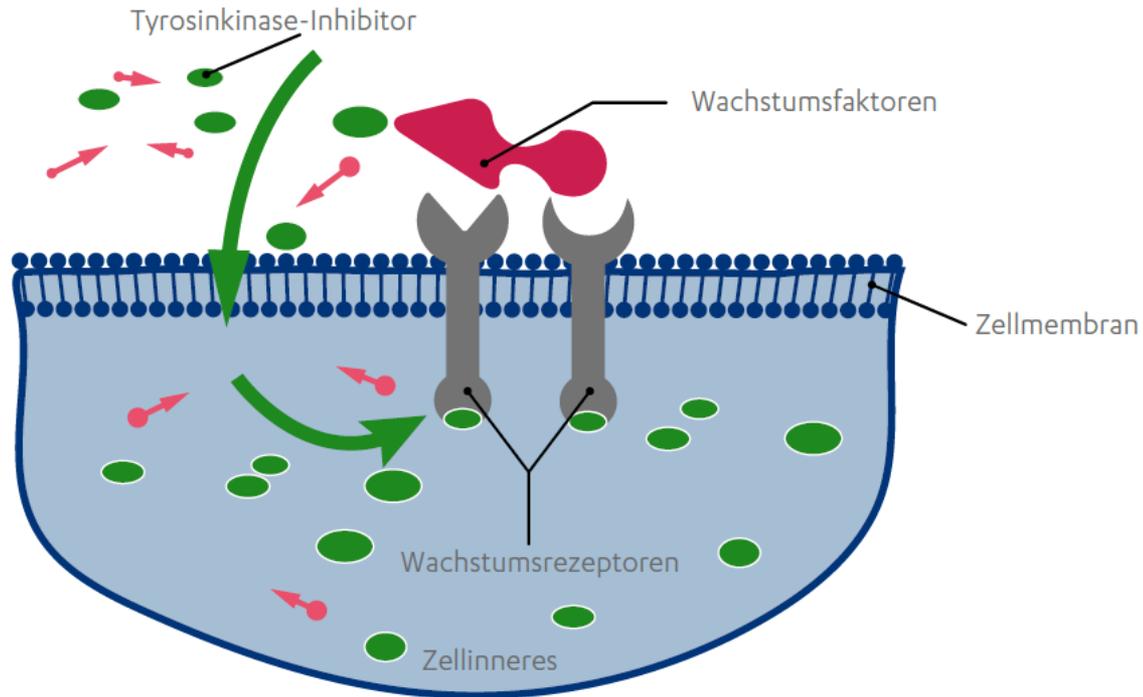
- Akne-ähnlicher Hautausschlag → steht oft in Zusammenhang mit dem Ansprechen der Therapie
- Appetitmangel, Gewichtsverlust
- Neuropathien
- Schwindel
- Verdauungsbeschwerden

Tyrosinkinase-Inhibitor



Wachstumsfaktoren stimulieren die schnelle Teilung der Krebszellen.

Tyrosinkinase-Inhibitor



Tyrosinkinase-Inhibitoren blockieren die Wachstumssignale und bremsen so das Tumorwachstum.

Proteinkinasehemmer

– ein paar Beispiele aus einer großen Gruppe

- Imatinib (Glivec)
- Dabrafenib (Tafinlar)
- Ibrutinib (Imbruvica)
- Osimertinib (Tagrisso)
- Axitinib (Inlyta)
- Palbociclib (Ibrance)
- Abemaciclib (Verzenios)



Proteinkinasehemmer

– ein paar Beispiele aus einer großen Gruppe

- Imatinib (Glivec)
- Dabrafenib (Tafinlar)
- Ibrutinib
- Osimertin
- Axitinib (Inlyta)
- Palbociclib (Ibrance)
- Abemaciclib (Verzenios)

**Insgesamt aktuell über 30 verschiedene
Proteinkinasehemmer in der Schweiz
zugelassen**

Gliederung

- Einführung
- **Die wichtigsten Substanzklassen**
 - Klassische Zytostatika
 - Immunmodulatoren
 - Kinase-Inhibitoren
 - **Hormontherapeutika**
- Handhabung & Sicherheit
- Die Rolle der Apotheke
- Fazit



Hormontherapeutika

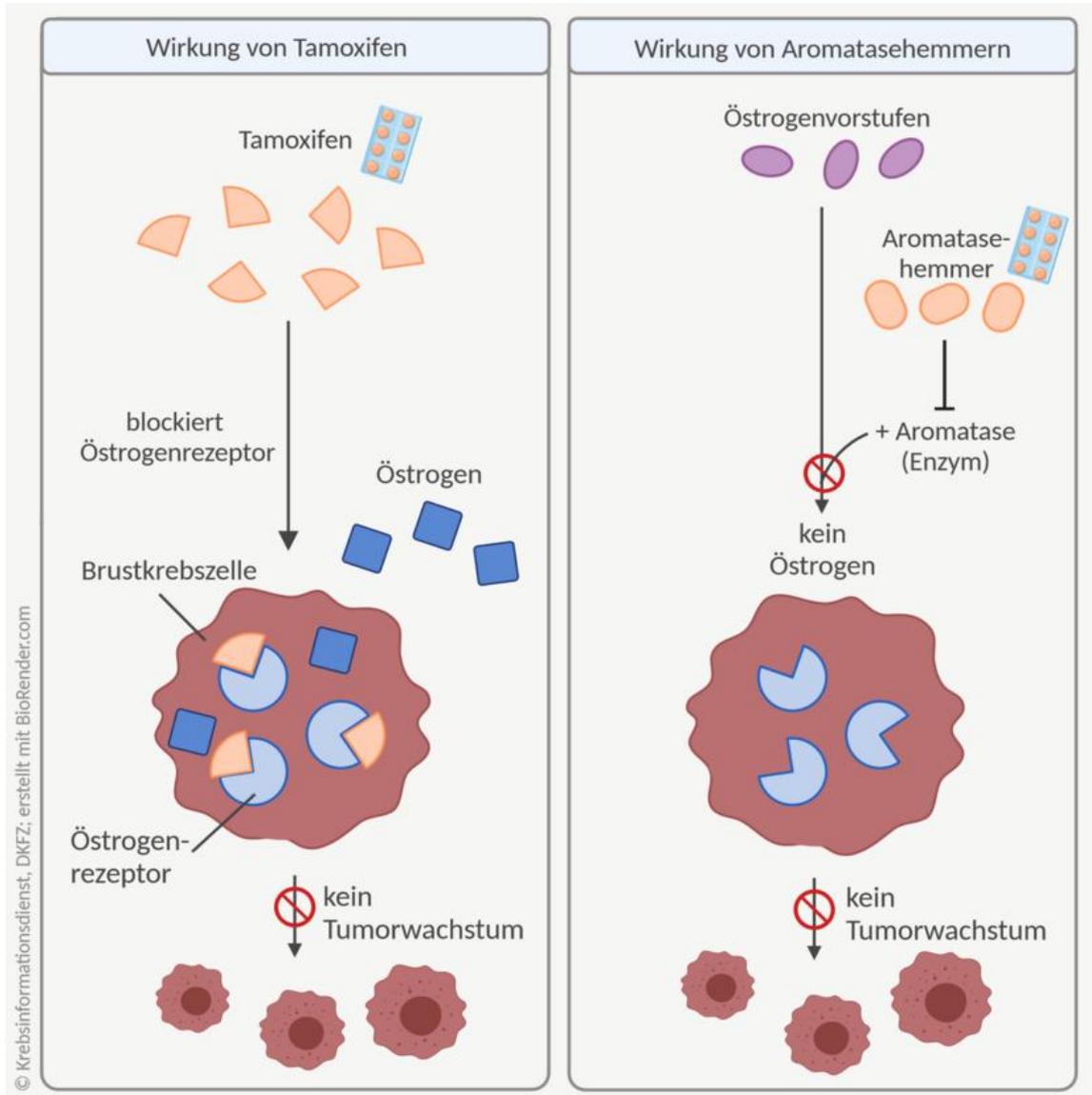
Beispiele:

- **Tamoxifen** (blockiert den Östrogenrezeptor)
- **Anastrozol / Letrozol / Exemestan** (Aromatasehemmer; senken Hormonmenge im Körper, die auf die Tumorzelle wirken kann)
- **Apalutamid** (Androgenrezeptor-Inhibitor)



Antihormontherapie:

- Wachstum des Tumors ist hormonabhängig
- Hormonproduktion soll unterdrückt werden und damit das Wachstum des Tumors
- ergänzende Behandlung, oft langfristig als Risikoreduktion eines Rezidivs
- Einsatz bei Tumoren, die Östrogen, Gestagen oder Androgenabhängig sind
 - z.B. Mammakarzinom, Prostatakarzinom



Hormontherapeutika

Häufige UAW von Hormonpräparaten:

- greifen in den Hormonhaushalt ein
- bei Brustkrebsmedikamenten häufig Beschwerden, die den Wechseljahren ähneln,
 - z.B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche,
Stimmungsschwankungen
- Müdigkeit
- Verdauungsstörungen
- Libidoverlust



Die häufigsten Nebenwirkungen oraler Zytostatika

– wie kann ich beraten?

Durchfall:

Frühzeitig Loperamid nach Vorschrift einnehmen
Genügend trinken

Entzündung der Mundschleimhaut:

Nach jeder Mahlzeit Mund ausspülen
Weiche Zahnbürste benutzen
Reizungen im Mund vermeiden (z.B. durch Rauchen, Alkohol, scharfe Speisen)
Eventuell Empfehlung bestimmter Mundspülungen (z.B. Bepanthen Lösung)

Übelkeit/Erbrechen:

Die hierfür verordneten Medikamente **frühzeitig** einnehmen

Die häufigsten Nebenwirkungen oraler Zytostatika

– wie kann ich beraten?

Hand-Fuß-Syndrom:

Prophylaktisch: Hände und Füße von Therapiebeginn an mit fettender Creme oder Lotion eincremen

Extreme Temperaturen vermeiden (z.B. Hände längere Zeit in heisses Wasser halten)

Starken Druck vermeiden (z.B. enge Schuhe)

Bei Schmerzen und Blasen rechtzeitige Kontaktaufnahme mit dem Arzt

Hautreaktionen:

Haut vor Druck, Hitze, Feuchtigkeit, Verletzungen schützen

Milde Hautpflegemittel verwenden ohne Duftstoffe und Parfüm

Mind. 2x täglich mit Urea haltigen Cremes/Lotionen eincremen

Schutz vor direktem Sonnenlicht

Die häufigsten Nebenwirkungen oraler Zytostatika

– wie kann ich beraten?

Allgemeiner Hinweis darauf, dass **keine Medikamente** (auch freiverkäufliche) ohne vorgängige Rücksprache mit dem behandelten Arzt eingenommen werden sollten!

Gliederung

- Einführung
- Die wichtigsten Substanzklassen
 - Klassische Zytostatika
 - Immunmodulatoren
 - Kinase-Inhibitoren
 - Hormontherapeutika
- **Handhabung & Sicherheit**
- Die Rolle der Apotheke
- Fazit



Handhabung und Sicherheit

Zytostatika = Gefahrstoffe → **CMR-Substanzen!**

→ Tabletten/Kapseln enthalten Wirkstoffe, die bereits in geringen Mengen hochwirksam sind

- auch der Abrieb einer Tablette oder das Pulver aus einer evtl. beschädigten Kapsel kann zu (unerwünschten) Wirkungen führen
- Handschuhe bei Umgang & Entsorgung empfohlen → Vermeidung von Hautkontakt
- Nicht im Hausmüll entsorgen – Rücknahme durch Apotheke
→ Patienten informieren!

Handhabung und Sicherheit

- Beim Verabreichen/Richten der Tabletten → Tragen von Handschuhen
- Lagerung an einem für Kinder unerreichbaren Ort, nicht mit Lebensmitteln, bestenfalls in separater Box

→ keine Teilung ohne Schutzmaßnahmen!

Allgemein gilt: Zytostatika NICHT teilen und nicht mörsern

→ Sollte ein Teilen unumgänglich sein, nur mit Tablettenteiler, Handschuhen, Mundschutz, in Minigrip

Handhabung und Sicherheit

Aber...was tun bei zerbrochenen Tabletten oder defekten Kapseln?

- Pulver mit einem feuchten Haushaltstuch beseitigen
- Von außen nach innen (also zum Pulver hin) wischen, um den Wirkstoff nicht zu verteilen
- Einmalhandschuhe tragen!
- Handschuhe und Haushaltstuch in einem Plastikbeutel im Haushaltsüll entsorgen

Gliederung

- Einführung
- Die wichtigsten Substanzklassen
 - Klassische Zytostatika
 - Immunmodulatoren
 - Kinase-Inhibitoren
 - Hormontherapeutika
- Handhabung & Sicherheit
- **Die Rolle der Apotheke**
- Fazit



Die Rolle der Apotheke

- Individuelle Beratung zur Einnahme, AMTS, Nebenwirkungen
- Begleitung: Ansprechpartner, Medikationsanalyse, Zusammenarbeit mit Ärzten
- Informationsmaterial aushändigen, bzw. Nachfragen, ob dies bereits erfolgt ist vom Arzt

→ Besondere Arzneimittel erfordern eine besondere Beratung!

Die Rolle der Apotheke

Infomaterial für Fachkreise:

<https://www.ccc-erlangen.de/beratung/orale-tumorthherapie-ambora/fachkreise/>

→ via DocCheck-Zugang



The screenshot shows the website for CCC Erlangen-EMN. The header includes the logos for Uniklinikum Erlangen and CCC Erlangen-EMN, along with navigation links for 'Notfall', 'Lob und Kritik', 'Kontakt', 'Blutspende', and 'Anfahrt'. A search bar with the text 'Suche' is visible. The main navigation menu includes 'Über uns', 'Beratung', 'Behandlung', 'Krebsarten', 'Klinische Studien', 'Forschung', 'Aktuelles', and 'Karriere'. The main content area features a large image of hands holding a blister pack of white pills, with the text 'Infomaterialien für Fachkreise - DocCheck' overlaid. Below the image, a breadcrumb trail reads: '+ CCC Erlangen-EMN > Beratung > Orale Tumorthherapie (AMBORA) > Fachkreise > Infomaterialien für Fachkreise'.

Infomaterialien für Fachkreise
Im Rahmen der Patientenaufklärung

Merkblätter zum Download

Arzneimittelmerkblätter

Einnahmepläne

Nebenwirkungsmerkblätter

Bitte beachten Sie, dass sämtliche Angaben (z.B. Indikation, empfohlene Anfangsdosis) auf den jeweiligen Fachinformationen basieren. Bei abweichenden Angaben muss das Merkblatt individuell angepasst werden. Diese Merkblätter sind als Ergänzung zur Gebrauchsinformation bzw. Fachinformation gedacht.

Die Aktualität der jeweiligen Fach-/Gebrauchsinformationen wird regelmäßig überprüft. Die Merkblätter wurden zuletzt im September 2024 auf Aktualität geprüft und überarbeitet.

Hier finden Sie weitere Hintergrundinformationen zur Erstellung der Merkblätter sowie Hinweise zur Nutzung der PDF-Formularfelder:

- Informationen und Nutzungshinweise

Arzneimittelmerkblätter zu allen in Deutschland zugelassenen oralen Tumorthapeutika (Stand September 2024):

- Abemaciclib (Verzenios) [↓](#)
- Abirateron (Zytiga bzw. Generikum) [↓](#)
- Acalabrutinib (Calquence) [↓](#)
- Afatinib (Giotrif) [↓](#)
- Alectinib (Alecensa) [↓](#)
- Alpelisib (Piqray) [↓](#)
- Anagrelid (Xagrid bzw. Generikum) [↓](#)
- Anastrozol (Arimidex bzw. Generikum) [↓](#)

Merkblätter zum Download

[Arzneimittelmerkblätter](#)

[Einnahmepläne](#)

[Nebenwirkungsmerkblätter](#)

Hier können Sie Vorlagen zur Erstellung eines individuellen Einnahmeplanes herunterladen und ausfüllen.

Hinweise zur Nutzung der PDF-Formularfelder finden Sie hier:

- [Muster-Einnahmeplan mit Hinweisen zum Ausfüllen](#) ↓

Tabletten, durchgehenden Einnahme (Plan für 1 Monat):

- [1 x täglich, 28 Tage](#) ↓
- [2 x täglich, 28 Tage](#) ↓

Tabletten, zyklische Einnahme (Plan für 1 Monat):

- [1 x täglich, 21 Tage Einnahme – 7 Tage Pause](#) ↓
- [1 x täglich, 14 Tage Einnahme – 7 Tage Pause](#) ↓
- [2 x täglich, 21 Tage Einnahme – 7 Tage Pause](#) ↓
- [2 x täglich, 14 Tage Einnahme – 7 Tage Pause](#) ↓
- [2 x täglich, 4 Tage Einnahme – 3 Tage Pause](#) ↓

Einnahmeplan

für Ihr orales Krebsmedikament: _____

Einnahmehinweise: _____

Wochentag:	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Woche 1:	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
_____ bis _____							
Woche 2:	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14
_____ bis _____							
Woche 3:	Tag 15 PAUSE	Tag 16 PAUSE	Tag 17 PAUSE	Tag 18 PAUSE	Tag 19 PAUSE	Tag 20 PAUSE	Tag 21 PAUSE
_____ bis _____							

Medikament gegen _____ bitte wie folgt einnehmen: _____

 = **Einnahme orales Krebsmedikament** - Bitte halten Sie sich genau an Ihren Einnahmeplan und haken Sie jede Einnahme direkt danach ab:  ✓

Die Rolle der Apotheke

Infomaterial für Fachkreise:

<https://www. orale-krebstherapie.de/>

→ Beratungstools, Steckbriefe zu oralen Krebsmedikamenten, Übersichtsblatt zu Einnahmezeitpunkten

The screenshot displays the website 'Orale Krebstherapie'. At the top, there is a navigation bar with three buttons: 'Für Fachkreise' (highlighted in red), 'Für Patienten & Angehörige', and 'Über uns'. Below the navigation bar is a sidebar menu with the following items: 'Oralia-Datenbank', 'Oralia-Newsletter', 'Veranstaltungen', 'Beratungstools' (highlighted), 'Informationsquellen', 'WG (Working Group)', and 'Aktuelles'. The main content area is titled 'Beratungstools' and contains three items, each with a right-pointing arrow:

- Pharmazeutische Dienstleistung (pDL) „Pharmazeutische Betreuung bei oraler Antitumorthérapie“
- Dokumentation der pharmazeutischen Betreuung im Nachsorgepass
- Patienteninformation- Umgang mit oralen Zytostatika im häuslichen Bereich

Einnahmezeitpunkte- Orale Krebsmedikation „Altsubstanzen“, klassische Zytostatika, Nicht- Kinaseinhibitoren

Einnahme mit der Nahrung	Einnahme ohne Nahrung	Egal
Capecitabin ¹	Chlorambucil	Anagrelid
Mitotane ²	Etoposid ⁴	Azacitidin
Tretinoin	Decitabin / Cedazurin	Bexaroten
Trifluridin : Tipiracil (1 : 0,5) ³	Lomustin ⁸	Busulfan
Vinorelbin	Melphalan ⁹	Cyclophosphamid ⁵
	Methotrexat	Fludarabin
	Tegafur : Gimeracil : Oteracil (S1)	Hydroxycarbamid
	Tegafur : Uracil (1:4)	Idarubicin
	Temozolomid ⁴	Lenalidomid
	Tioguanin ⁴	Mercaptopurin ⁶
		Pomalidomid
		Procarbazin
		Thalidomid
		Topotecan
		Treosulfan ⁷
		Trofosfamid ⁵
¹ Mit der Mahlzeit besser verträglich, deshalb innerhalb 30 Min nach einer Mahlzeit		
² Am besten mit fettreicher Mahlzeit		
³ innerhalb 1 Stunde nach einer Mahlzeit		
⁴ auf nüchternen Magen		
⁵ dazu ausreichend trinken, keine genauen Angaben zur Mahlzeit in FI		
⁶ immer entweder mit oder ohne Mahlzeit, mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Milchprodukten		
⁷ mit Milch oder Nahrung besser verträglich		
⁸ mindestens 3 Stunden nach einer Mahlzeit oder abends vor dem Schlafengehen		
⁹ mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit		
FDA-Zulassung / keine orale Darreichungsform in D		

Die Rolle der Apotheke

→ Informationsmaterial aushändigen → Infomaterial für Patienten

Broschüre der Krebsliga → kostenlos als Download

<https://shop.krebsliga.ch/broschueren-infomaterial/leben-mit-krebs/therapien/krebsmedikamente-zu-hause-einnehmen/>



Medikamentenmerkblätter

<https://oraletumorthherapie.ch/medikamenten-merkblaetter/?privacy=updated>



[Merkblätter](#) [Fachwissen](#) [News](#) [Partner](#) [Über uns](#) [Deutsch](#) [🔍](#)

Medikamenten Merkblätter

[Show all](#) [Generika](#) [Originalpräparate](#)

Abiraterone Accord®

Abiraterone Sandoz®

Afinitor® (Everolimus)

Akeega®
(Niraparib/Abirateronacetat)

Alecensa® (Alectinib)

Alkeran® (Melphalan)

Alunbrig® (Brigatinib)

Anastrozol Helvepharm®

Anastrozol Sandoz®

Anastrozol Teva®

Arimidex® (Anastrozol)

Aromasin® (Exemestan)

Bicalutamid Mepha®

Bicalutamid Sandoz®

Bicalutamid Teva®

Bosulif® (Bosutinib)

Braftovi® (Encorafenib)

Brukinsa® (Zanubrutinib)

Cabometyx® (Cabozantinib)

Calquence® (Acalabrutinib)

Capecitabin Accord®

Capecitabin Fresenius®

Capecitabin Helvepharm®

Capecitabin Sandoz®

Capecitabin Teva®

Caprelsa® (Vandetanib)

Casodex® (Bicalutamid)

Cotellic® (Cobimetinib)

Dasatinib Sandoz® (Dasatinib)

Endoxan® (Cyclophosphamid)

Erivedge® (Vismodegib)

Erleada® (Apalutamid) 240mg

Exemestan Sandoz®

Femara® (Letrozol)

Giotrif® (Afatinib)



Orale Tumortherapie
Anti-Cancereux Oraux
Therapie Oral In Oncologia
.ch

Merkblatt für Patientinnen und Patienten

Calquence® (Acalabrutinib)

Sie beginnen eine Therapie mit Calquence® und können diese positiv beeinflussen, wenn Sie die nachfolgenden Informationen beachten.

Wie sieht Calquence® aus?



Calquence® Tablette zu 100 mg
Orange, ovale Tabletten, auf einer Seite mit «ACA 100» gekennzeichnet.

Wie muss Calquence® aufbewahrt werden?

Bewahren Sie das Medikament bei Raumtemperatur auf.

Wie ist die Dosierung von Calquence®?

Nehmen Sie die Tablette in der Dosierung gemäss Verordnung Ihrer Ärztin/Ihres Arztes ein.

Wie nehme ich Calquence® ein?

- Nehmen Sie die Tablette morgens und abends (2 Mal/Tag), möglichst zur gleichen Zeit mit einem Glas Wasser ein.
- Sie können die Tablette mit oder ohne Nahrung einnehmen.
- Schlucken Sie die Tablette ganz. Die Tabletten weder kauen, noch teilen oder mörsern.

Was mache ich, wenn ich ...

...wenn ich das Medikament vergessen habe

- Wenn die geplante Einnahme der vergessenen Dosis weniger als 3 Stunden her ist, soll diese umgehend nachgeholt werden. Sonst die ausgelassene Dosis nicht nachträglich einnehmen.
- Fahren Sie mit der Therapie zur festgelegten Zeit normal weiter.
- Notieren Sie sich das Datum.
- Nehmen Sie keine doppelte Dosis auf einmal ein.

...das Medikament erbrechen musste?

- Nehmen Sie keine neue Tablette ein.
- Setzen Sie die Therapie zur festgelegten Zeit unverändert fort.

...zu viele Tabletten eingenommen habe?

- Kontaktieren Sie Ihr Behandlungsteam, damit die nächste Dosis festgelegt werden kann.

Welche Nebenwirkungen sind häufig?

Was kann ich dagegen tun?

Kopfschmerzen

- Die üblichen freiverkäuflichen Schmerzmittel (z.B. Paracetamol) sind erlaubt.

Schwindel

- Seien Sie vorsichtig beim Aufstehen.
- Bei bleibenden Beschwerden kontaktieren Sie das Behandlungsteam.

Gliederung

- Einführung
- Die wichtigsten Substanzklassen
 - Klassische Zytostatika
 - Immunmodulatoren
 - Kinase-Inhibitoren
 - Hormontherapeutika
- Handhabung & Sicherheit
- Die Rolle der Apotheke
- **Fazit**



Fazit

- Orale Zytostatika nehmen immer mehr an Bedeutung zu
- Die Therapie bringt einige Vorteile mit sich, aber auch einige Herausforderungen
- Die pharmazeutische Beratung ist essentiell für den Therapieerfolg
- Schulungen der Patienten, Checklisten und Merkblätter unterstützen die sichere Anwendung

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



St. Claraspital, Kleinriedenstrasse 30, CH-4058 Basel
T + 41 61 685 85 85, F + 41 61 69195 18, scs@claraspital.ch



Universität
Basel

Department of
Public Health

Health Economics Facility



European Center of Pharmaceutical Medicine



**Kosten-Nutzen-Betrachtungen neuer Therapien
in der Onkologie**
Matthias Schwenkglenks, Universität Basel

Pharmazeutische Gesellschaft Basel / Claraspital Basel
20. Mai 2025

Potentielle Interessenkonflikte

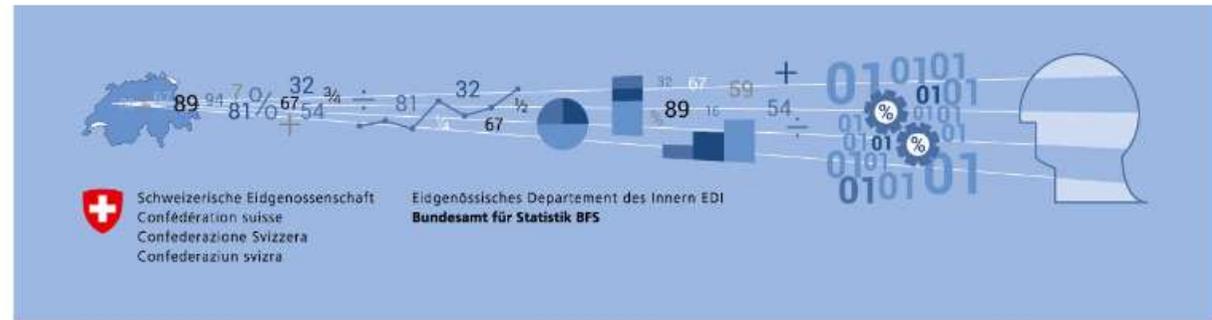
- In den letzten Jahrzehnten Forschungsprojekte mit diversen Firmen, Versicherern, Behörden, *Clinical Study Groups* (SAKK) und anderen akademischen Partnern
- An häufigsten zu Kosten-Effektivitäts- und Budget Impact-Fragestellungen
- Auch im Bereich Onkologie und Hämatologie

Überblick

- **Kostenentwicklung im Gesundheitswesen und in der Onkologie**
- Bestimmung von Benefit (Nutzen)
- Bestimmung und Bewertung Kosten-Nutzen-Verhältnis
- Wie breit/umfassend soll die Bewertung sein?
- Fortschritt in der Onkologie: Nutzengewinn mit Kollateralschäden?

Gesundheitskosten Schweiz

- 2022: CHF 91.5 Milliarden
- Davon Versicherung nach KVG, CHF 34.5 Milliarden (38%)
- CHF 869 pro Person pro Monat
 - Davon direkt von den Privathaushalten getragen, CHF 526
 - Davon KVG-Prämie, CHF 264



Medienmitteilung

Sperrfrist: 18.4.2024, 8.30 Uhr

14 Gesundheit

Kosten und Finanzierung des Gesundheitswesens 2022

Die Gesundheitskosten stiegen 2022 auf 91,5 Milliarden Franken

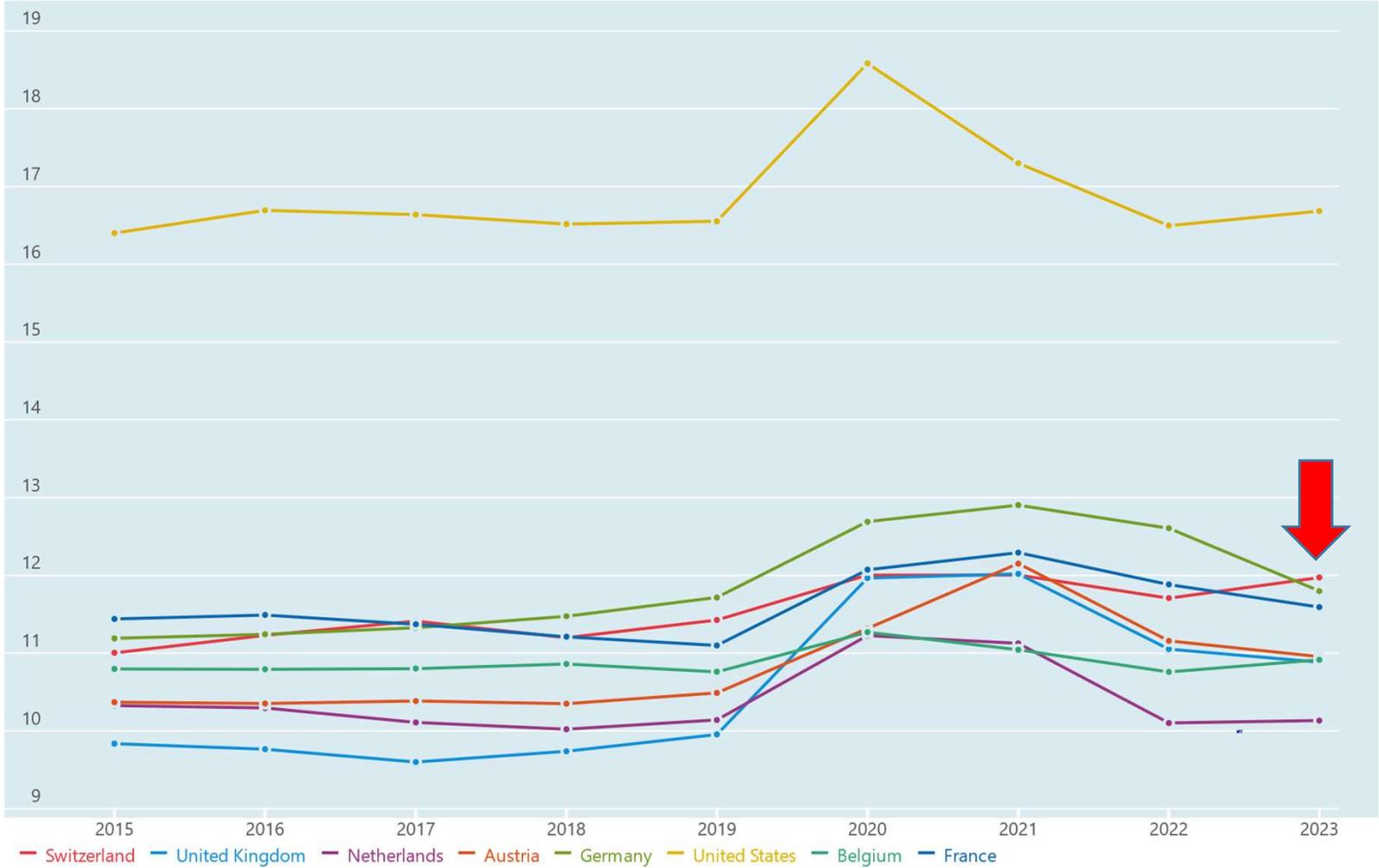
Im Jahr 2022 nahmen die Gesundheitskosten gegenüber dem Vorjahr um 2,5% zu. Dieser Anstieg fällt weniger stark aus als in den letzten fünf Jahren (+3,2%). Dies sind einige der neusten Ergebnisse der Statistik «Kosten und Finanzierung des Gesundheitswesens» des Bundesamtes für Statistik (BFS).

2022 stiegen die Kosten des Gesundheitswesens im Vergleich zum Vorjahr um 2,2 Milliarden auf 91,5 Milliarden Franken an. Der Anteil der Gesundheitskosten am Bruttoinlandprodukt (BIP) zu laufenden Preisen verringerte sich gegenüber 2021 leicht von 12,0% auf 11,7% im Jahr 2022.

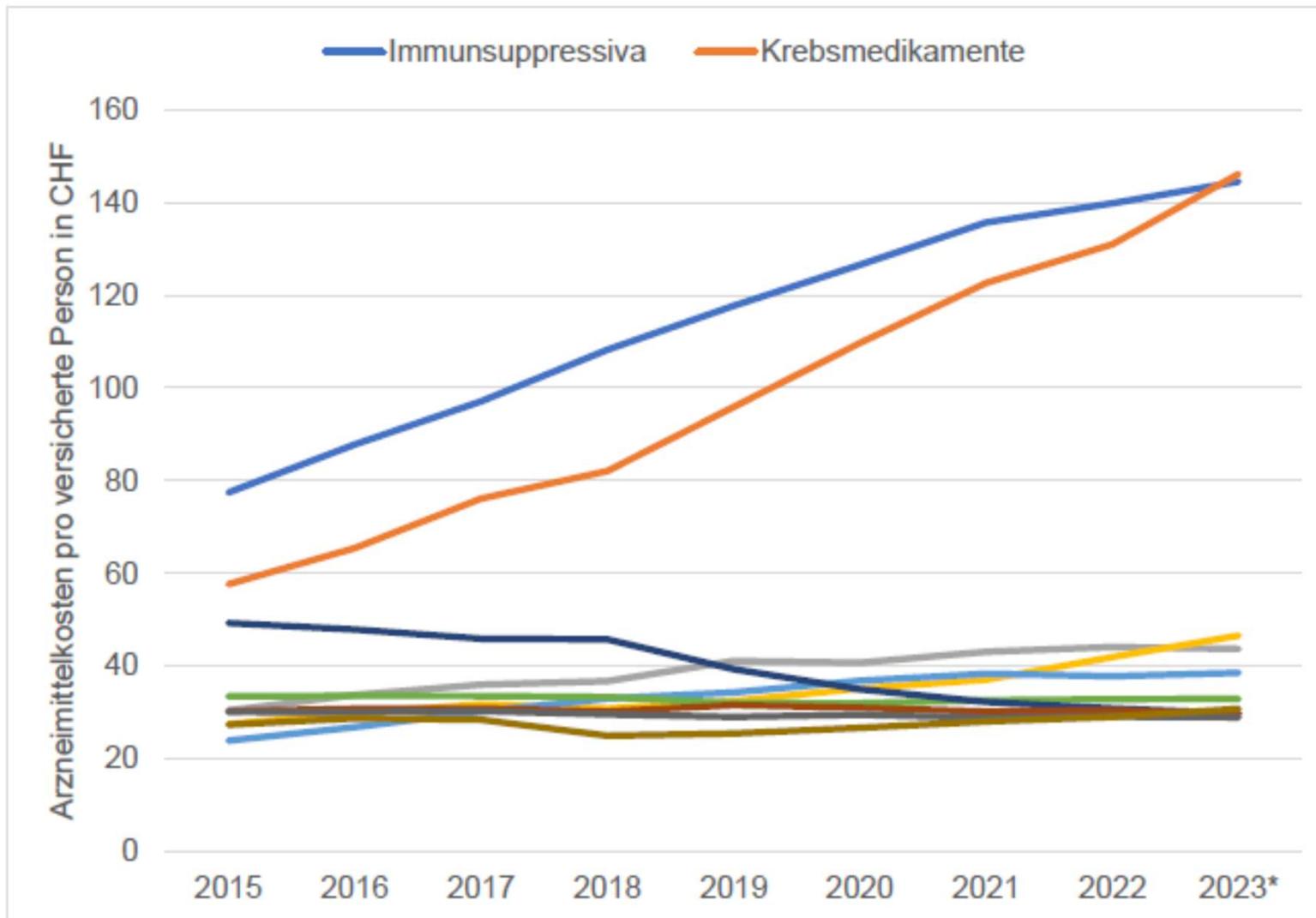
Gesundheitsausgaben in Prozent des Bruttoinlandsprodukts

Quelle: OECD

(DSD_SHA@DF_SHA) Health expenditure and financing ⓘ
(FREQ) Frequency of observation: (A) Annual ● (MEASURE) Measure: (EXP_HEALTH) Expenditure
(COMBINED_UNIT_MEASURE) Combined unit of measure: (PT_B1GQ, _Z) Percentage of GDP



Medikamentenausgaben nach Indikationsgebieten (CHF, pro nach KVG versicherte Person)



Quelle:
Bundesamt für Gesundheit:
[Faktenblatt – Kostenentwicklung Medikamente](#), 22.09.2023

Alle Medikamente
2015 bis 2023:
Anstieg um ein Drittel
(von knapp CHF 750 auf
knapp CHF 1'000)

Krebsmedikamente
2015-2023:
Anstieg um mehr als die
Hälfte (von CHF 60 auf
CHF 140)

*Hochrechnung für das Jahr 2023

Resultate Helsana Arzneimittelreport 2024 – Überblick Medikamentengruppen (ambulante Medikamente, Vergütung durch nach KVG)

Bezeichnung (ATC 3)	2023				Anstieg 2022 [%]				Ø Anstieg pro Jahr seit 2020 [%]			
	Kosten [CHF] (Anteil [%])*	Bezüge [N] (Anteil [%])*	Personen [N]	PKK [CHF]	Kos- ten	Be- züge	Per- sonen	PKK	Kos- ten	Be- züge	Per- sonen	PKK
Immunsuppressiva (L04)	1'327'256'744 (14.7)	2'213'954 (1.6)	138'438	9'587	+6.0	+5.8	+8.1	-1.9	+4.3	+5.4	+6.8	-2.3
Krebsmedikamente (L01)	1'212'173'879 (13.4)	1'194'587 (0.9)	164'086	7'387	+13.1	+5.2	+6.1	+6.5	+10.4	+3.1	+3.8	+6.3
Diabetesmedikamente (A10)	455'204'557 (5.0)	5'191'371 (3.8)	555'513	819	+10.6	+8.9	+11.2	-0.5	+10.6	+7.4	+9.4	+1.1
Augenmedikamente (S01)	393'213'365 (4.4)	7'048'560 (5.2)	1'505'686	261	-0.6	+3.6	+7.0	-7.1	+4.1	+4.4	+6.9	-2.6
Mittel zur Hemmung der Blutgerinnung (B01)	357'174'926 (4.0)	3'947'570 (2.9)	1'078'854	331	+4.4	+1.2	+1.2	+3.1	+2.9	+1.1	+1.8	+1.1
Psychoanaleptika (N06)	316'012'449 (3.5)	5'195'922 (3.8)	1'012'785	312	+5.4	+5.2	+4.0	+1.3	+3.4	+4.2	+3.5	-0.2
Lipidsenker (C10)	290'928'737 (3.2)	3'648'705 (2.7)	1'020'623	285	+11.7	+8.4	+5.8	+5.6	+6.8	+7.7	+5.4	+1.3
Antiviralia (J05)	286'004'649 (3.2)	551'961 (0.4)	132'867	2'153	+0.5	+3.3	+6.5	-5.6	-3.0	+0.6	+4.6	-7.3
Blutdruckmittel RAAS (C09)	281'058'222 (3.1)	4'902'890 (3.6)	1'305'682	215	+0.4	+2.9	+2.5	-2.1	+0.7	+2.3	+2.1	-1.4
Schmerzmittel (N02)	279'194'355 (3.1)	11'345'364 (8.3)	2'861'521	98	+1.6	-1.8	-1.6	+3.3	+1.0	+2.1	+3.4	-2.3
Atemwegserweiternde Mittel (R03)	249'658'357 (2.8)	3'059'584 (2.2)	810'235	308	+3.6	+1.4	+3.5	+0.1	+4.0	+1.4	+6.7	-2.5
Psycholeptika (N05)	215'626'877 (2.4)	7'185'402 (5.3)	1'084'465	199	+0.5	+1.1	+1.0	-0.5	-2.0	+0.8	+1.0	-3.0
Endokrine Therapie (L02)	195'062'156 (2.2)	262'286 (0.2)	57'724	3'379	+15.2	+6.9	+2.9	+12.0	+11.9	+7.0	+3.9	+7.8
Magensäureblocker (A02)	175'594'968 (1.9)	4'347'588 (3.2)	1'699'667	103	+1.2	+1.1	+1.8	-0.6	+1.2	+1.4	+2.7	-1.4
Immunsere und Immunglobuline (J06)	166'192'987 (1.8)	180'070 (0.1)	17'792	9'341	+14.0	+12.5	+3.0	+10.7	+10.4	+6.2	-0.1	+10.5

* Total Kosten: CHF 9'021 Mio., Total Bezüge: 136.6 Mio.

Tabelle 6: Die 15 kostenintensivsten therapeutischen Medikamentengruppen (ATC 3). Kosten, Bezüge, Personen und Pro-Kopf-Kosten (PKK), 2023, Hochrechnung für die gesamte Schweiz

www.helsana.ch/anzneimittelreport2024, KVG – Bundesgesetz über die Krankenversicherung, ATC – Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem

Resultate Helsana Arzneimittelreport 2024 - Krebsmedikamente

- Kosten im Jahr 2023 knapp CHF 1.2 Milliarden (13.4% der gesamten Medikamentenkosten)
- Anstieg seit 2020 um durchschnittlich 10.4% pro Jahr
- Anteil an den Bezügen in Jahr 2023, 0.9%
- Rydapt®, Poteligeo®, Xospata®, Vitrakvi®, Qinlock®: Jährliche Behandlungskosten um CHF 90'000 pro Person, jedoch eher seltene, teilweise hämatologische Indikationen
- Wirkstoffe mit den grössten Umsatzsteigerungen zwischen 2022 und 2023:

Wirkstoff	ATC	Kosten 2023 (CHF)	Umsatzsteigerung zu 2022 (CHF)	Umsatzsteigerung zu 2022 (%)
Krebsmedikamente (L01)				
Trastuzumab deruxtecan	L01FD04	36'225'890	28'343'799	+359.6
Durvalumab	L01FF03	37'883'911	20'959'314	+123.8
Daratumumab	L01FC01	104'982'072	15'525'868	+17.4
Pertuzumab/Trastuzumab	L01FY01	18'122'295	13'009'162	+254.4
Pembrolizumab	L01FF02	169'103'302	12'782'278	+8.2

Nivolumab (L01FF01),
CHF 69.5 Mio, +6.1%

Enzalutamid (L02BB04),
CHF 58.7 Mio, +5.9%

Apalutamid (L02BB05),
CHF 47.1 Mio., +49.5%

Tabelle 11: Umsatzsteigerung der jeweils fünf Wirkstoffe mit dem grössten absoluten Wachstum innerhalb der wachstumsstärksten therapeutischen Medikamentengruppen, 2023, Hochrechnung für die gesamte Schweiz

Treiber der Kostenentwicklung im Krebsbereich

- Demographie-Effekt (vor allem relevant für absolute Gesamtkosten)
- Intensivere Behandlung, Behandlungsmöglichkeiten für bisher kaum behandelbare Krebsarten, in gewissen Indikationen Chronifizierung
- Indikationserweiterungen
- Orphanisierung
- Teure Neuzulassungen (extrem: Car-T-Therapien)
- Mangelnder Einsatz von Generika / *Biosimilars*

Überblick

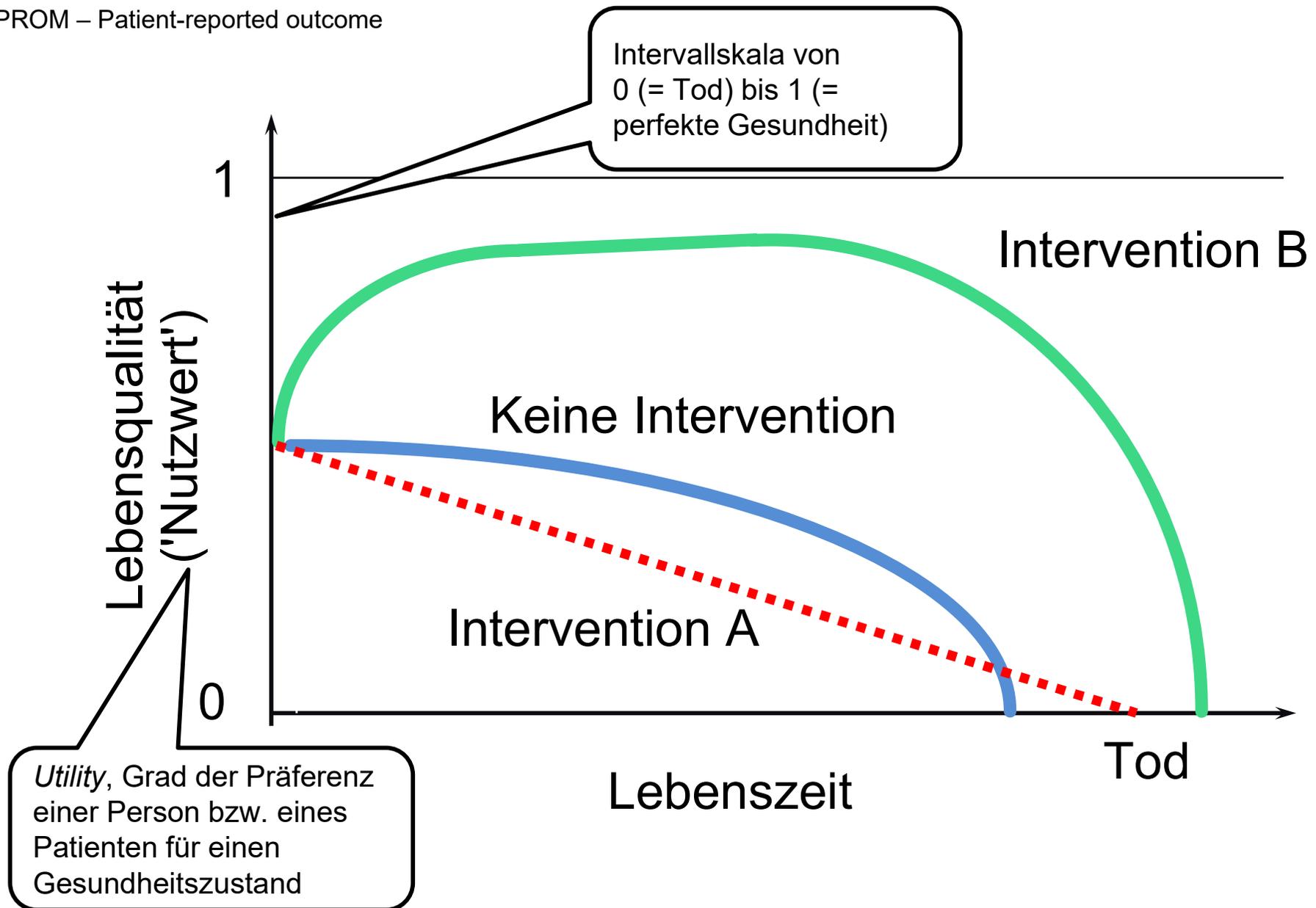
- Kostenentwicklung im Gesundheitswesen und in der Onkologie
- **Bestimmung von Benefit (Nutzen)**
- Bestimmung und Bewertung Kosten-Nutzen-Verhältnis
- Wie breit/umfassend soll die Bewertung sein?
- Fortschritt in der Onkologie: Nutzengewinn mit Kollateralschäden?

Konzeptualisierung des Nutzens

- Epidemiologische, medizinische, klinische Methoden
 - Durch Dritte objektiv bestimmbare Messgrößen
 - "Schlüsselgrößen", z.B. Freiheit von Erkrankung oder Behinderung, *Overall survival*, *Progression-free survival*
 - Intermediäre oder Surrogatendpunkte, z.B. Remission, Tumormarker
 - Subjektive Messgrößen / *patient-reported outcome measures* (PROMS)
 - Körperliche Beeinträchtigung, Schmerzen, Angst
 - Lebensqualität
- Einschätzung durch Patienten oder Angehörige

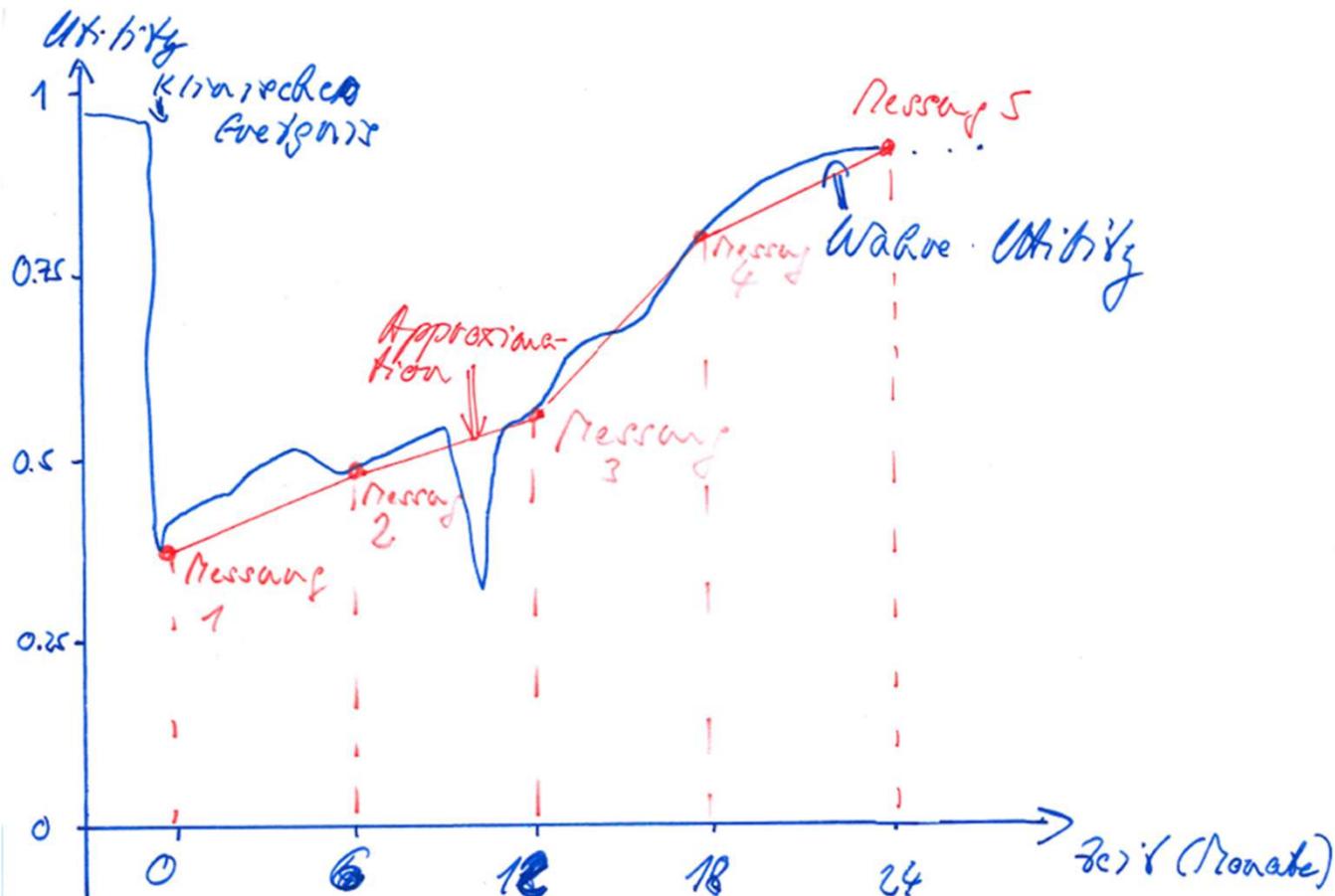
Qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs) als PROM-basiertes Nutzenmass

PROM – Patient-reported outcome



QALY-Bestimmung auf Basis von Daten aus klinischen Studien

Bestimmung pro Patient auf Basis von *Utility*-Messungen, durch Approximation der Fläche unter der Kurve



Praktische Herausforderungen:

- Häufigkeit und Zeitpunkte der Messungen
- Ungleiche *Baseline*-Charakteristika
- Fehlende Werte?
- Kurvenverlauf zwischen letzter Messung und Tod?

Utility-Berechnung auf Basis des EQ-5D – Algorithmus für Deutschland

European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)-Instrument (<https://euroqol.org/>)
 Ludwig K et al. Pharmacoeconomics 2018;36:663-674. doi: [10.1007/s40273-018-0615-8](https://doi.org/10.1007/s40273-018-0615-8).

MOBILITY

- I have no problems in walking about
- I have slight problems in walking about
- I have moderate problems in walking about
- I have severe problems in walking about
- I am unable to walk about

SELF-CARE

- I have no problems washing or dressing myself
- I have slight problems washing or dressing myself
- I have moderate problems washing or dressing myself
- I have severe problems washing or dressing myself
- I am unable to wash or dress myself

USUAL ACTIVITIES (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- I have no problems doing my usual activities
- I have slight problems doing my usual activities
- I have moderate problems doing my usual activities
- I have severe problems doing my usual activities
- I am unable to do my usual activities

PAIN / DISCOMFORT

- I have no pain or discomfort
- I have slight pain or discomfort
- I have moderate pain or discomfort
- I have severe pain or discomfort
- I have extreme pain or discomfort

ANXIETY / DEPRESSION

- I am not anxious or depressed
- I am slightly anxious or depressed
- I am moderately anxious or depressed
- I am severely anxious or depressed
- I am extremely anxious or depressed

**Gesundheits-
zustand**
12345

**Zugehörige
Utility**

1
-
0 (mobility)
-
0.050 (self-care)
-
0.049 (usual act.)
-
0.404 (pain / disc.)
-
0.356 (anxiety / depr.)
=
0.141

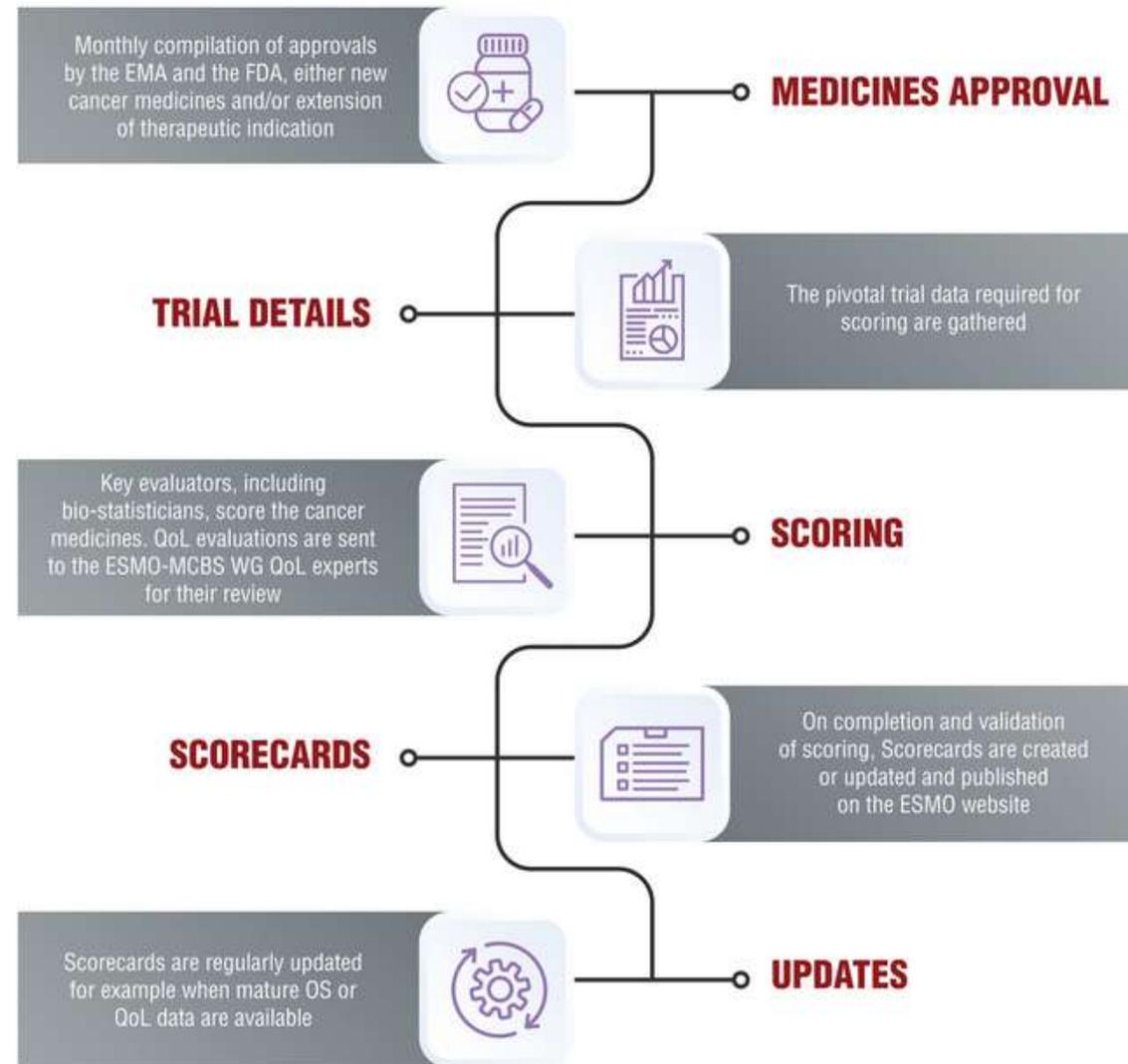
Independent variables of the model ^{a,b}	Model 3b (Value Set): Hybrid censoring at -1 and correcting for heteroskedasticity (cTTO + DCE model) ^{d,e}	
	β (SE)	p
MO2: slight problems	0.026 (0.006)	0.000
MO3: moderate problems	0.042 (0.009)	0.000
MO4: severe problems	0.139 (0.009)	0.000
MO5: unable	0.224 (0.009)	0.000
SC2: slight problems	0.050 (0.006)	0.000
SC3: moderate problems	0.056 (0.008)	0.000
SC4: severe problems	0.169 (0.009)	0.000
SC5: unable	0.260 (0.008)	0.000
UA2: slight problems	0.036 (0.006)	0.000
UA3: moderate problems	0.049 (0.008)	0.000
UA4: severe problems	0.129 (0.008)	0.000
UA5: unable	0.209 (0.008)	0.000
PD2: slight problems	0.057 (0.006)	0.000
PD3: moderate problems	0.109 (0.009)	0.000
PD4: severe problems	0.404 (0.010)	0.000
PD5: extreme problems	0.612 (0.011)	0.000
AD2: slight problems	0.030 (0.005)	0.000
AD3: moderate problems	0.082 (0.008)	0.000
AD4: severe problems	0.244 (0.008)	0.000
AD5: extreme problems	0.356 (0.009)	0.000

ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)

- Ziel, die Größenordnung des klinischen Nutzen für die Gesundheitspolitik, Kliniker:innen und Patient:innen verständlicher zu machen
- Versionen für kurative und palliative Therapien

Table 1. Potential benefits of a new treatment

Living longer
Improved OS
Improved surrogate of OS
DFS (when OS data are immature in adjuvant setting)
Improved PFS
Living better
Improved quality of life
Improved surrogate of quality of life
Improved PFS
Reduced toxicity



Cherny et al. [Annals of Oncology](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv287) 2015;26:1547–1573

Scoring process, <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/about-the-esmo-mcbs>, accessed 2025-01-28

American Society of Clinical Oncology Value Framework

- Stärker als die ESMO-MCBS auf Kliniker:innen und Patient:innen ausgerichtet
- Versionen für potentiell heilbare und fortgeschrittene Erkrankung
- *Net Health Benefit* basierend auf:
 - *Overall survival*
 - *Progression-free survival*
 - *Response rate*
 - *Symptom palliation*
 - Behandlungsfreie Zeit
 - Lebensqualität
 - Toxizität
- Costs are provided as separate information

Step 1: Determine the regimen's CLINICAL BENEFIT		
1.A. Is hazard ratio (HR) for death reported?	YES. Assign an <u>HR Score for death</u> by subtracting the HR from 1, and then multiplying the result by 100. Write this number in the box labeled "HR Score (death)." Proceed to 1.F.	HR Score (death)
	No. Proceed to 1B.	
1.B. If HR for death is not reported, is median overall survival (OS) reported?	YES. Assign an <u>OS Score</u> by calculating the percentage (ie, fractional) difference in median overall survival between the two regimens and multiply the result by 100. Write this number in the box labeled "OS Score." Proceed to 1.F.	OS Score
	NO. Proceed to 1.C.	
1.C. If OS data are not reported, is hazard ratio (HR) for disease progression reported?	YES. Assign an <u>HR Score for disease progression</u> by subtracting the HR from 1, multiplying the result by 100, and then multiplying this number by 0.8. Write this number in the box labeled "HR Score (progression)." Proceed to 1.F.	HR Score (progression)
	NO. Proceed to 1.D.	
1.D. If HR for disease progression is not reported, is median progression-free survival (PFS) reported?	YES. Assign a <u>PFS Score</u> by calculating the percentage (ie, fractional) difference in median progression-free survival between the two regimens and multiply the result by 100. Multiply this number by 0.8. Write this number in the box labeled "PFS Score." Proceed to 1.F.	PFS Score
	NO. Proceed to 1.E.	
1.E. If median PFS is not reported, is response rate (RR) reported?	YES. Assign an <u>RR Score</u> by adding the complete response (CR) and partial response (PR) rates, multiply by 100, then multiply this number by 0.7. Write this number in the box labeled "RR Score." Proceed to 1.F.	RR Score

Step 5: Determine the regimen's COST				
Insert the drug acquisition cost (DAC) and patient co-pay based on how much the treatment regimen costs per month.			Cost (per month) DAC: _____ Patient Payment: _____	
Step 6: Summary Assessment: Advanced Disease Framework				
Clinical Benefit	Toxicity	Bonus Points	Net Health Benefit	Cost (per month)
				DAC: _____ Patient Payment: _____

Schnipper et al. [J Clin Oncol 2016;34:2925-2934](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.2925-2934)

Vergleich QALYs – klinische Nutzenskalen

Klinische Nutzenskalen

- Klinische und PROM-basierte *Outcome*-Parameter
- Entscheidungsfindung mit Fokus auf Gesundheitspolitik, Ärztin-Patient-Beziehung
- Algorithmen mit konsensbasierten, aber nicht 'natürlichen' Gewichtungen
- Kein formaler Anspruch der Vollständigkeit
- Nutzung der vorhandenen Daten, im wesentlichen aus klinischen Studien (randomisiert oder *single-arm*)
- Gewichtung durch individuelle Patienten bei ASCO angedacht

QALYs

- Lebensdauer und Lebensqualität
- Entscheidungsfindung mit Fokus auf Vergütung und Preisfindung
- 'Natürliche' Gewichtung auf Basis präferenzbasierter Methoden
- In der Theorie summarische, aber vollständige Erfassung der Effekte auf Patientenebene
- Erforderliche Datenelemente *a priori* definiert
- Bewertung Lebensqualität durch Patienten oder Allgemeinbevölkerung

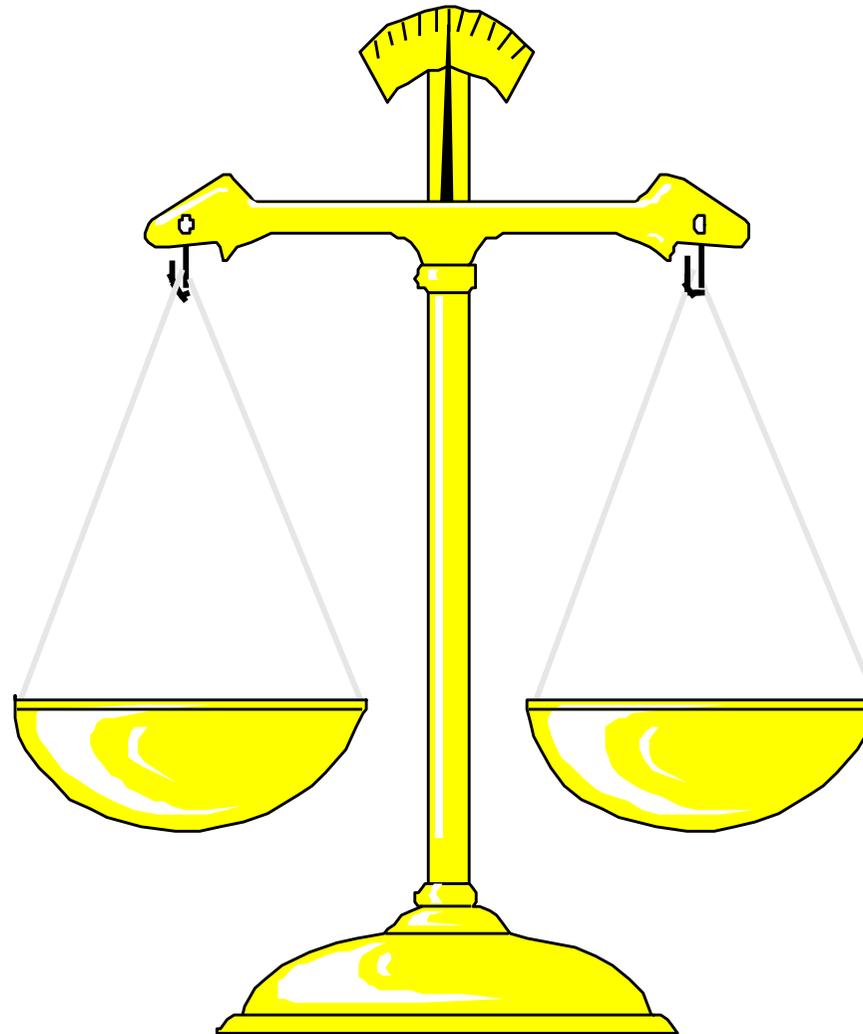
Überblick

- Kostenentwicklung im Gesundheitswesen und in der Onkologie
- Bestimmung von Benefit (Nutzen)
- **Bestimmung und Bewertung Kosten-Nutzen-Verhältnis**
- Wie breit/umfassend soll die Bewertung sein?
- Fortschritt in der Onkologie: Nutzengewinn mit Kollateralschäden?

Konzeptualisierung Kosten-Nutzen-Relation

Kosten

- Behandlung
- Begleitbehandlungen,
- Komplikationen
- Nebenwirkungen
- (Entgangenes Einkommen)



Nutzen

- Klinisch
- Lebensqualitätsbezogen
- Psychosozial
- (Für Patienten und Angehörige?)

ORIGINAL ARTICLE

A cost-effectiveness analysis of consolidation immunotherapy with durvalumab in stage III NSCLC responding to definitive radiochemotherapy in Switzerland

C. M. Panje^{1*}, J. E. Lupatsch^{2,3}, M. Barbier^{2,3}, E. Pardo⁴, M. Lorez⁵, K. J. Dedes⁶, D. M. Aebersold^{7,8}, L. Plasswilm^{1,8}, O. Gautschi^{4,8†} & M. Schwenkglenks^{3†}, for the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)

¹Department of Radiation Oncology, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ²Swiss Group for Clinical Cancer Research Coordinating Centre, Bern; ³Institute of Pharmaceutical Medicine, University of Basel, Basel; ⁴Medical Oncology, Cantonal Hospital Lucerne, Lucerne; ⁵National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), Zurich; ⁶Department of Gynecology, University Hospital Zurich, Zurich; ⁷Department of Radiation Oncology, University Hospital Bern, Bern; ⁸University of Bern, Bern, Switzerland

Available online 16 January 2020

PICO

- **P:** Patients with stage III non-small-cell lung cancer responding to radiochemotherapy
- **I:** **Programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor durvalumab**, upon radiochemotherapy (+ further lines of treatment)
- **C:** **Placebo/no treatment**, upon radiochemotherapy (+ further lines of treatment)
- **O:** Incremental cost-effectiveness ratio (ICER), costs, quality-adjusted life years (QALYs), life years (LY)

Markov-Modellierung Durvalumab: Resultate

Table 1. Results of the base case scenario			
	Observation	Durvalumab	Incremental durvalumab versus observation
Life years	3.49	4.49	1.0
Progression-free	1.78	3.09	1.31
After progression	1.71	1.4	-0.31
Life years (undiscounted)	3.85	5.02	1.17
QALY	2.17	2.93	0.76
Costs (CHF)	112 966	180 206	67 239
Durvalumab drug costs	0	86 167	86 167
Other costs until progression	4745	13 307	8562
Proportion of patients receiving first-line therapy at progression	68% at 10 years (58% at 3 years)	58% at 10 years (43% at 3 years)	-10% (-15%)
Proportion of patients receiving second-line therapy at progression	40% at 10 years	39% at 10 years	-1%
Costs for first-line therapy at progression	50 800	33 189	-17 611
Costs for second-line therapy	5749	6541	792
Costs for subsequent therapy/ best supportive care	38 153	29 396	-8757
Costs for end-of-life care	13 519	11 606	-1913
Incremental cost-effectiveness ratio (CHF)			
Costs per life year gained	—	—	67 220
Costs per QALY gained	—	—	88 703

CHF, Swiss Franc; QALY, quality-adjusted life year.

The bold letters indicate the most relevant results for a health economic analysis: these are the lines QALY, Costs (CHF), Incremental cost-effectiveness ratio, Costs per QALY gained.

- Discounted incremental costs: CHF 67'239
- Discounted incremental QALYs: 0.76
- Incremental cost effectiveness ratio (ICER): CHF 88'703 per QALY gained

Kosteneffektivitätsebene und probabilistische Sensitivitätsanalyse

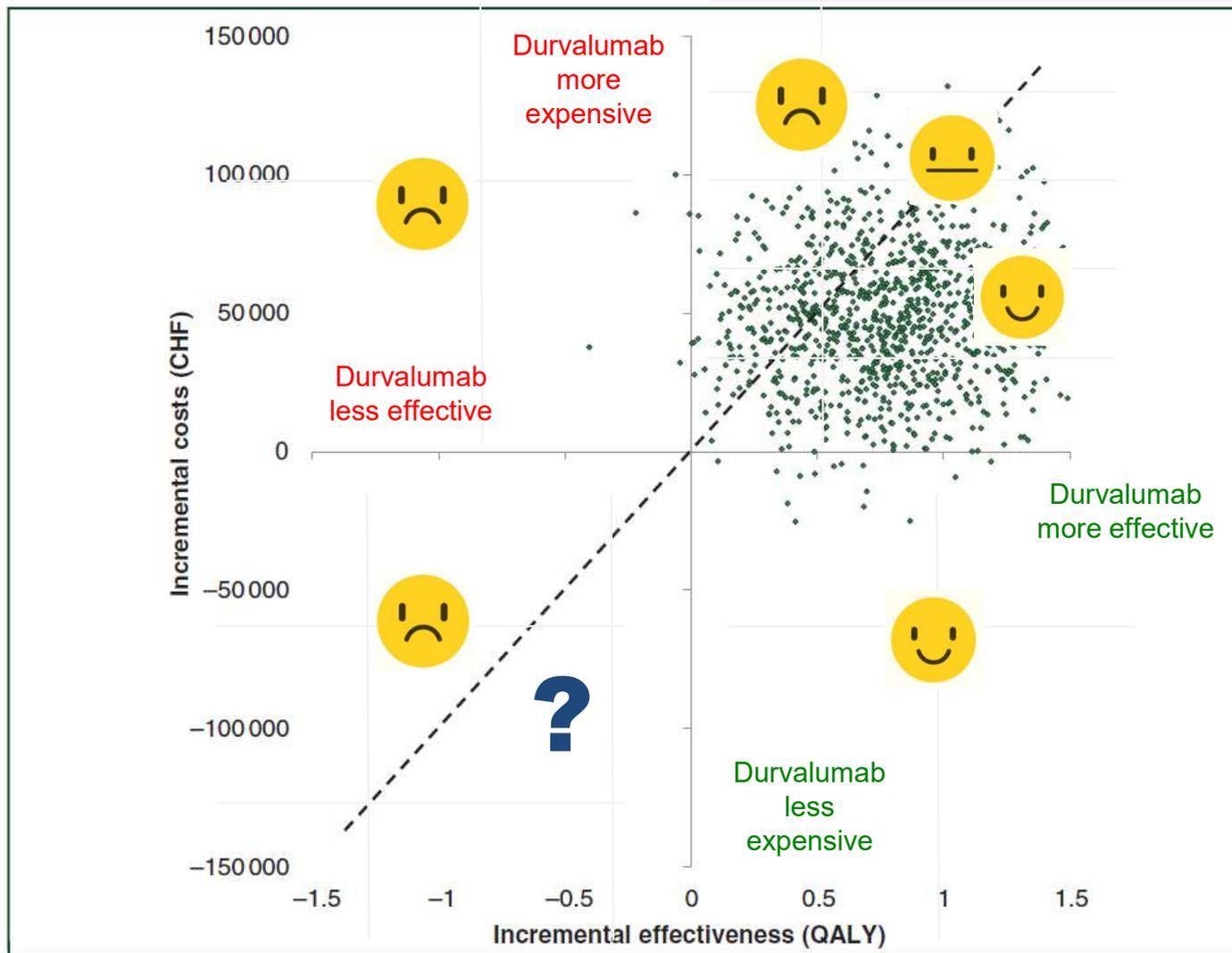


Figure 2. Probabilistic sensitivity analysis.
The dotted line marks the willingness-to-pay threshold of CHF 100,000 /QALY gained.
QALY, quality-adjusted life year.

Überblick

- Kostenentwicklung im Gesundheitswesen und in der Onkologie
- Bestimmung von Benefit (Nutzen)
- Bestimmung und Bewertung Kosten-Nutzen-Verhältnis
- **Wie breit/umfassend soll die Bewertung sein?**
- Fortschritt in der Onkologie: Nutzengewinn mit Kollateralschäden?

Multi-criteria decision analysis (MCDA) im Health Technology Assessment

- Ähnlichkeiten mit den ESMO- und ASCO-Ansätzen, aber je nach Zweck meistens direkter Einbezug ökonomischer Komponenten

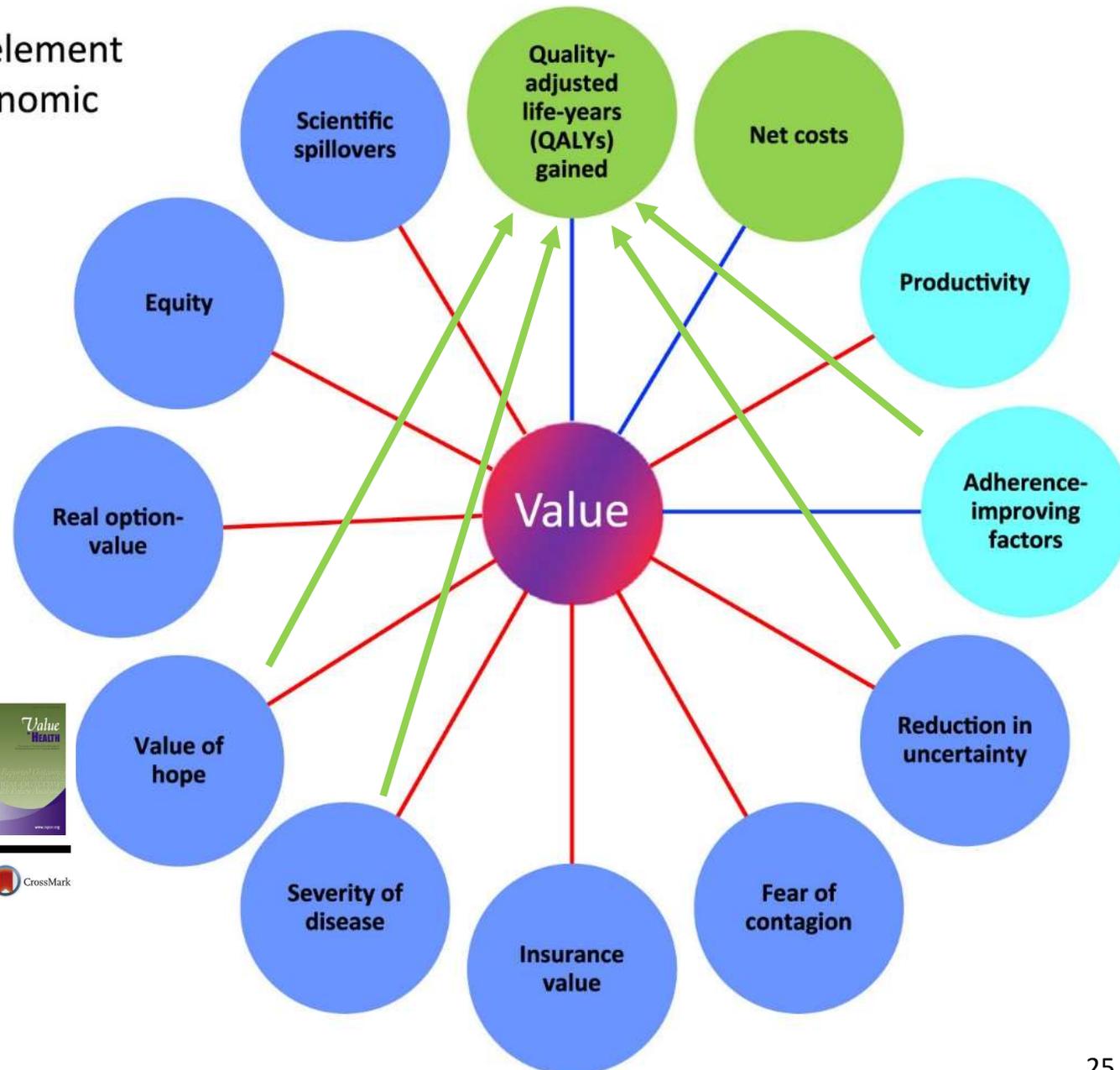
Kriterium	Alternative 1	Alternative 2	Alternative 3	Gewichtung
Effectiveness	Score E1	Score E2	Score E3	Gewicht GE
Safety	Score S1	Score S2	Score S3	Gewicht GS
Quality of life	Score Q1	Score Q2	Score Q3	Gewicht GQ
Costs	Score C1	Score C2	Score C3	Gewicht GC
...
Total	$E1 \times GE + S1 \times GS + Q1 \times GQ + C1 \times GC + \dots$	$E2 \times GE + S2 \times GS + Q2 \times GQ + C2 \times GC + \dots$	$E3 \times GE + S3 \times GS + Q3 \times GQ + C3 \times GC + \dots$	

- Zu klären:
 - Welche Kriterien?
 - Scoring der verschiedenen Kriterien
 - Wer soll diese gewichten (Patient:innen?, Allgemeinbevölkerung?)
 - Methoden zur Bestimmung der Gewichte?

Nutzen für Patienten – Nutzen für die Gesellschaft: Vom *[patient] benefit* zum *[societal] value*?

Challenge: Map each element into an underlying economic framework for value assessment.

Viele der Kriterien überlappen



VALUE IN HEALTH 21 (2018) 131–139



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval



Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]

Darius N. Lakdawalla, PhD^{1,*}, Jalpa A. Doshi, PhD², Louis P. Garrison Jr, PhD³, Charles E. Phelps, PhD, MBA⁴, Anirban Basu, PhD⁵, Patricia M. Danzon, PhD⁵

¹Schaeffer Center for Health Policy and Economics, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; ²Division of General Internal Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ³The Comparative Health Outcomes, Policy, and Economics (CHOICE) Institute, University of Washington, Seattle, WA, USA; ⁴Economics, Public Health Sciences, Political Science, University of Rochester, Gualala, CA, USA; ⁵The Wharton School, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Lakdawalla et al. [Value Health 2018;21:131-139](https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.05.005)

Vergleich: Typische Elemente von Health Technology Assessment (HTA)

- Klinische Wirksamkeit unter Studienbedingungen
 - Sicherheit
- Zulassung**
Swissmedic – EMA – FDA

Primär
randomisierte
kontrollierte
Studien

- Klinische Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen

Beobachtungs
studien,
Register

- Kosten
- Ökonomische Aspekte**

- Kosten-Nutzen-Relation (Effizienz)

Ökonomische
Begleitstudien,
Modellierungen

- Gesellschaftliche Präferenzen (z.B. *rule of rescue*, unbefriedigte medizinische Bedürfnisse)

- Ethische und sozial Aspekte (z.B. gleicher Zugang)

- Juristische, organisatorische, berufspolitische Aspekte

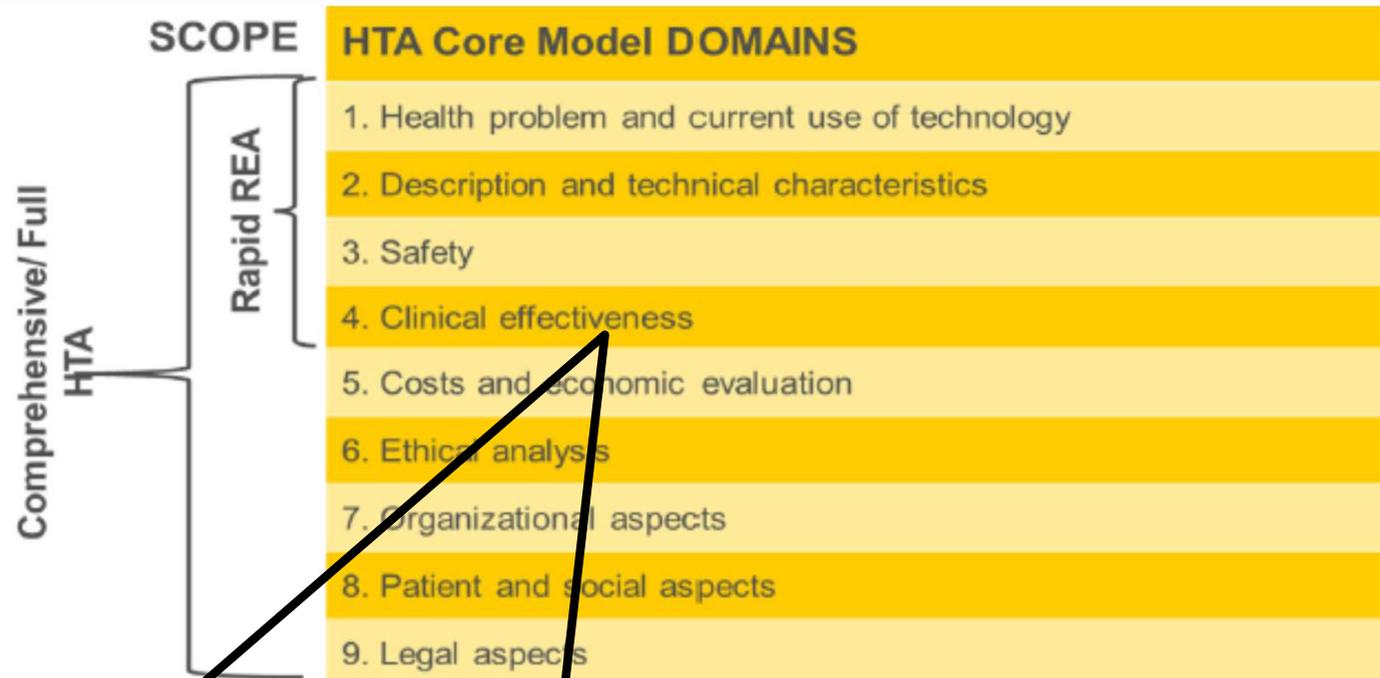


Fig. 1 – The domains of the HTA Core Model. HTA, health technology assessment; REA, relative effectiveness assessment.

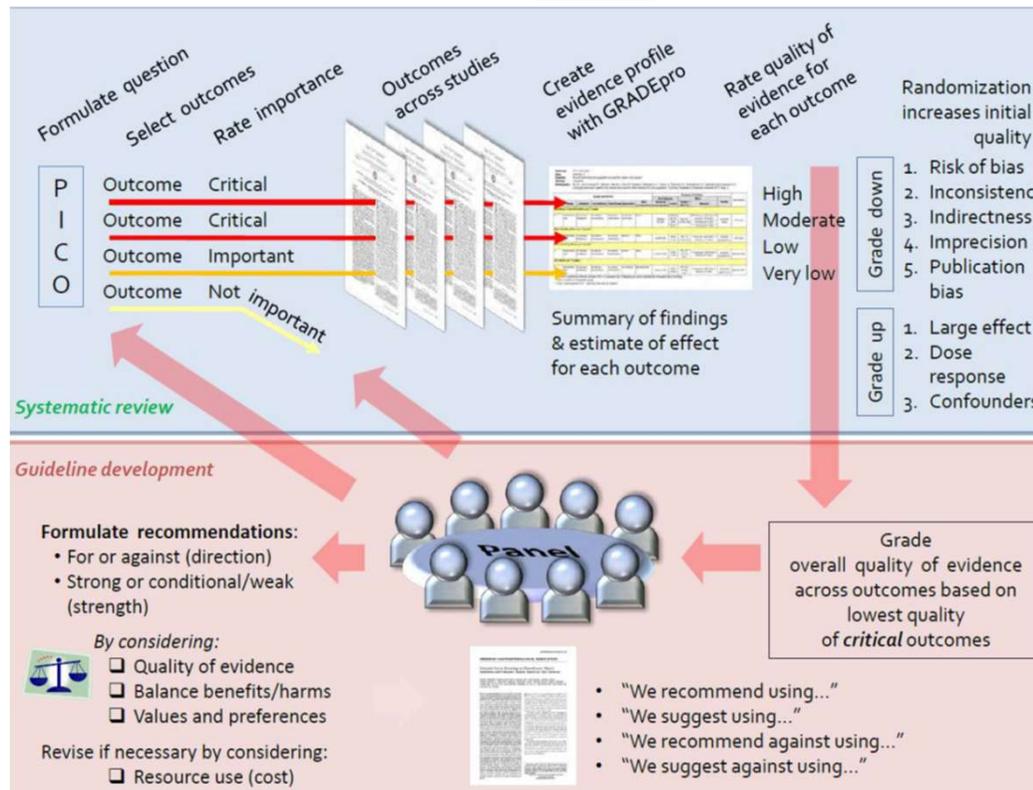
Unterscheidung *Efficacy*, *Effectiveness* – am Ende interessiert die *Real-world effectiveness*.

Wachsende Bedeutung von Methoden der kausalen Inferenz auf Basis von *Real world*-Daten, Beobachtungsdaten, z.B. *Target trial emulation*: Studienbeispiel Antoine et al. [J Nat Canc Inst 2023;115:971–980](https://doi.org/10.1093/jnci/dkac115); systematische Übersicht Rider et al. [Am J Epidemiology, in press](https://doi.org/10.1093/aje/kwz311).

Schritte HTA-Prozess



Rolle von [GRADE](#)*



Quelle: Siegfried, N., Wilkinson, T., & Hofman, K. (2017). [Where from and where to for health technology assessment in South Africa? A legal and policy landscape analysis](#). *South African Health Review 2017*. Durban: Health Systems Trust 2017, pp. 42-48.

*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Überblick

- Kostenentwicklung im Gesundheitswesen und in der Onkologie
- Bestimmung von Benefit (Nutzen)
- Bestimmung und Bewertung Kosten-Nutzen-Verhältnis
- Wie breit/umfassend soll die Bewertung sein?
- Fortschritt in der Onkologie: Nutzengewinn mit Kollateralschäden?

Zwiespältigkeit bei Markteinführung bleibt oft bestehen

- «We included all originator anticancer drugs with initially ambiguous benefit-risk profiles that received marketing authorisation by the EMA between January 1, 2009 and May 31, 2015.»
- «Conclusion: One-third of oncology drugs with ambiguous benefit-risk profiles at the time of approval fail to demonstrate a survival benefit even after several years of marketing»



Original Research

Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015

N. Grössmann ^{a,c,*}, M. Robausch ^{a,b}, K. Rosian ^a, C. Wild ^a, J. Simon ^{c,d}

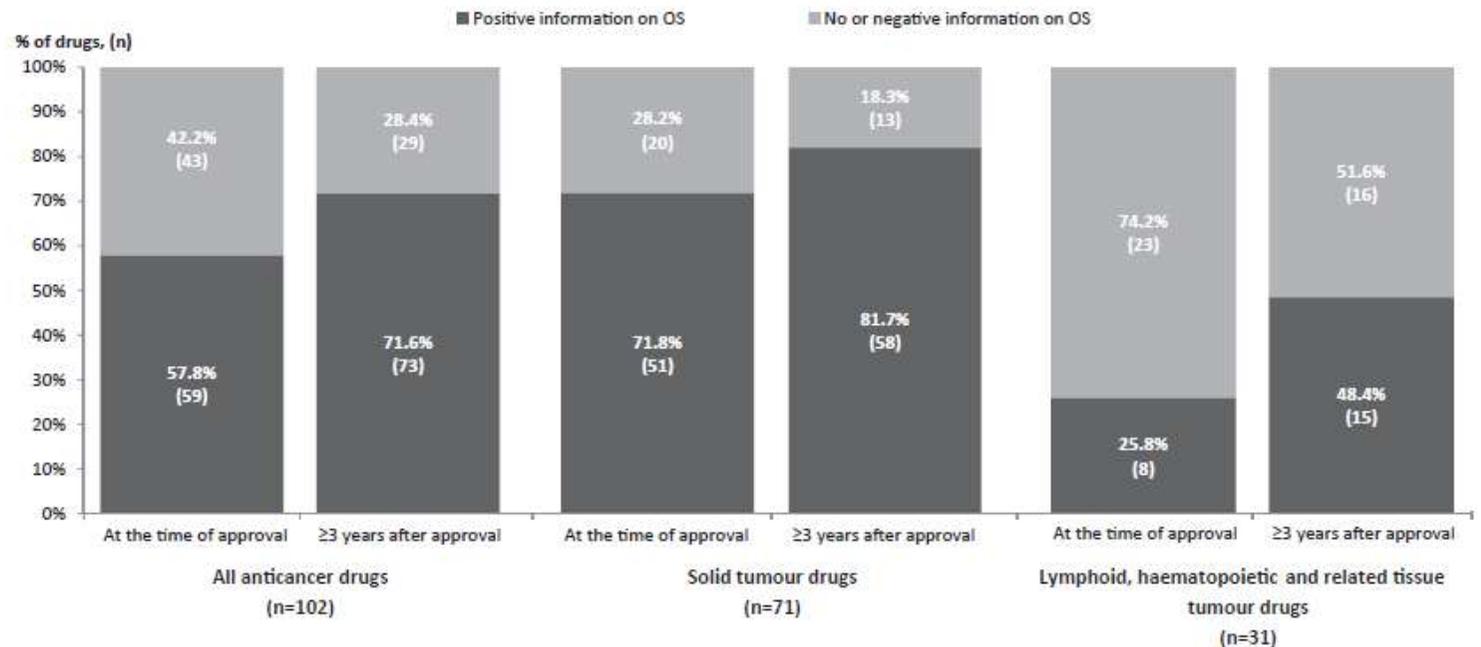
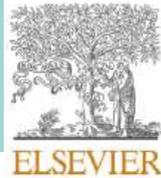


Fig. 1. Availability of evidence on overall survival for EMA-approved oncology drugs at the time of marketing authorisation and after at least 3 years of approval. OS, overall survival; EMA, European Medicines Agency.

Accelerated approvals



Contents lists available at ScienceDirect

Life Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lifescie



Oncology's trial and error: Analysis of the FDA withdrawn accelerated approvals

Anthony J. Preziosi, Ronny Priefer*

[Life Sciences 2024;346:122615](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122615)

- 2011 and 2020:
8 accelerated approvals
withdrawn, average of 2/year
- 2021 and 2022:
7 each
- 2023:
65 ongoing accelerated
approvals, «however, at the time
of this submission, four have
been removed [...] with little
information disclosed about the
reason for withdrawal»

«From 1999 through 2022, 78 oncology related drugs, with 111 cancer-specific indications, were granted the [...] accelerated approval by the FDA [...]. Of these 78 oncology-related drugs, 17 (~22 %), spanning 22 cancer-specific indications, have been withdrawn from the market. Nine were classical small molecules, while the remainder was biologics.»

Nutzen neuer Onkologika – Rolle von Alter und Dosis

Age and Ageing 2018; 47: 654–660
doi: 10.1093/ageing/afy079
Published electronically 19 May 2018

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society. All rights reserved. For permissions, please email: journalspermissions@oup.com

Do older and younger patients derive similar survival benefits from novel oncology drugs? A systematic review and meta-analysis

VANESSA S. ARCIERO¹, SIERRA CHENG¹, ROBERT MASON¹, ERICA McDONALD¹, RONAK SALUJA¹,
KELVIN K.W. CHAN^{1,2,3}

«Conclusion: [...] older and young patients, who fulfil clinical trial eligibility, may derive similar relative survival benefits from novel oncology drugs. There is, [...], a need to report age-based toxicity and QOL results to support patient discussions regarding the balance of treatment benefit and harm, to encourage informed decision-making.»

[Age and Ageing 2018; 47: 654–660](#)

Beide Aspekte haben Implikationen für Kosten und Kosten-Nutzen-Relation

Dosisoptimierung als wichtiges Thema
Rahman et al. [Clin Pharmacol Ther 2024;116:577-591](#)

[Dosage optimization] «initiative stems from the availability of targeted drugs and from the demand for more tolerable dosages from patients, caregivers, and advocates. Reforming dosage optimization for oncology drugs requires a paradigm shift from the one employed for cytotoxic chemotherapy to one that understands and considers the unique attributes of targeted therapy, immunotherapy, and cellular therapy.»



Figure 3 Shared responsibilities of key stakeholders.

Trade-offs zwischen neuen und etablierten Medikamenten?

- Wie war der Netto-Gesundheitsnutzen (Metrik: QALYs) der zwischen 2000 und 2020 von NICE neu empfohlenen Medikamente?
- Gesundheitsnutzen von 332 Medikamenten, davon 144 (43%) onkologischen, hypothetisch verglichen mit Situation, in der die entsprechenden Mittel für etablierte Medikamente ausgegeben worden wären
- Resultat: Verlust von 1.25 Millionen QALYs auf Bevölkerungsebene
- «The net health effect of new drugs became progressively more negative over time (figure 5A), driven primarily by the net impact of wider use of oncology and immunology drugs (figure 5B).»
- UK-fokussiert und sicherlich methodische Tücken!

[Lancet 2025;405:50-60](https://www.thelancet.com/journal/S0140-6736(25)00050-6)

Population-health impact of new drugs recommended by the National Institute for Health and Care Excellence in England during 2000–20: a retrospective analysis

Huseyin Naci, Peter Murphy, Beth Woods, James Lomas, Jinru Wei, Irene Papanicolas

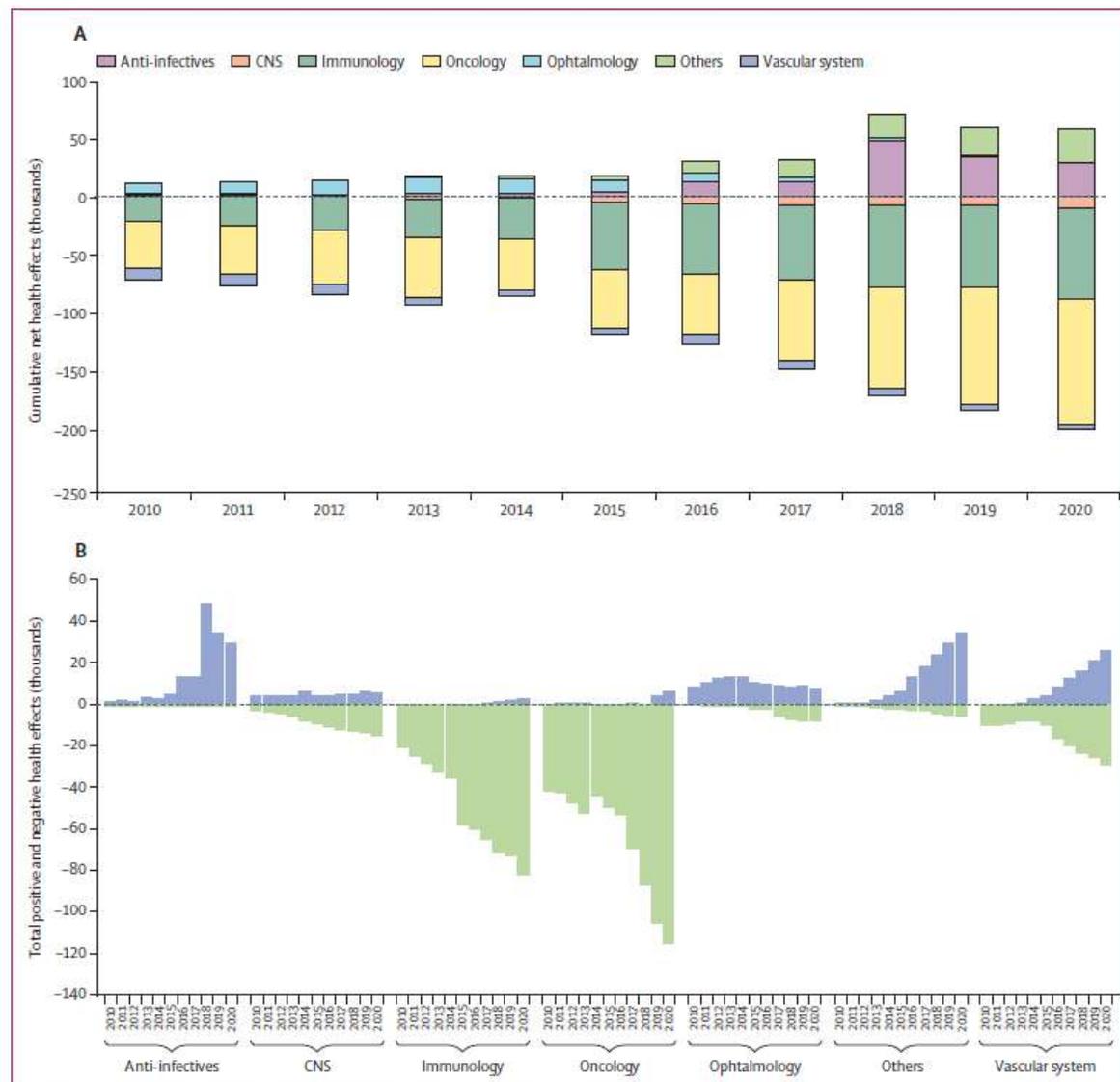


Figure 5: Population-health impact of new drugs recommended by NICE in England during 2010–20 (A) Overall net health effects of 179 new drugs recommended by NICE over time and by therapeutic area. (B) Sum of net health effects for drug indications with positive and negative effects by therapy and year. The figure excludes four drugs for which patient numbers could not be estimated (appendix p 9). Negative values indicate that more QALYs could be gained if the additional resources required for new drugs were reallocated to other National Health Service treatments. NICE=National Institute for Health and Care Excellence. QALYs=quality-adjusted life-years.

Fazit

- Die Kosten- und Preisentwicklung ist problematisch, in der Onkologie noch mehr als in anderen Bereichen der Gesundheitsversorgung
- Sie stellt die solidarischen Finanzierungssysteme in Europa auf den Prüfstand
- Hohe Kosten neuer Behandlungen können in manchen Situationen die Finanzierung etablierter Behandlungen beschädigen
- Die Bestimmung des Benefits (Nutzens) ist komplex. Resultate klinischer Studien sind eine zentrale, aber keine ausreichende Basis
 - Letztlich interessiert die *Real-world effectiveness*
 - Kurze Beobachtungszeiträume verschärfen die Problematik
- Alle Systeme der Nutzenbestimmung haben Tücken, z.B.:
 - QALYs sind wenig individuell und eher für die Ebene gesundheitspolitischer Entscheide als für die Entscheidungsfindung auf Patient:innenebene geeignet
 - Multikriterien-Ansätze haben die Probleme des *Scoring*, der Gewichtung und der Überlappung von Kriterien
- Möglicher Beitrag der Forschung: Bereitstellung möglichst transparenter Information als Basis für gemeinsame Lösungssuche der Akteure

Kontakt

Prof. Dr. Matthias Schwenkglenks, MPH

University of Basel

Basel Center for Health Economics

Health Economics Facility, Department of Public Health

Institute of Pharmaceutical Medicine (ECPM)

Klingelbergstrasse 61

CH-4056 Basel

Tel. +41 61 207 19 49

Fax +41 61 207 19 48

m.schwenkglenks@unibas.ch

<https://www.bche.ch/home.html>

<https://hef.medizin.unibas.ch/en/>

<https://ecpm.unibas.ch/>

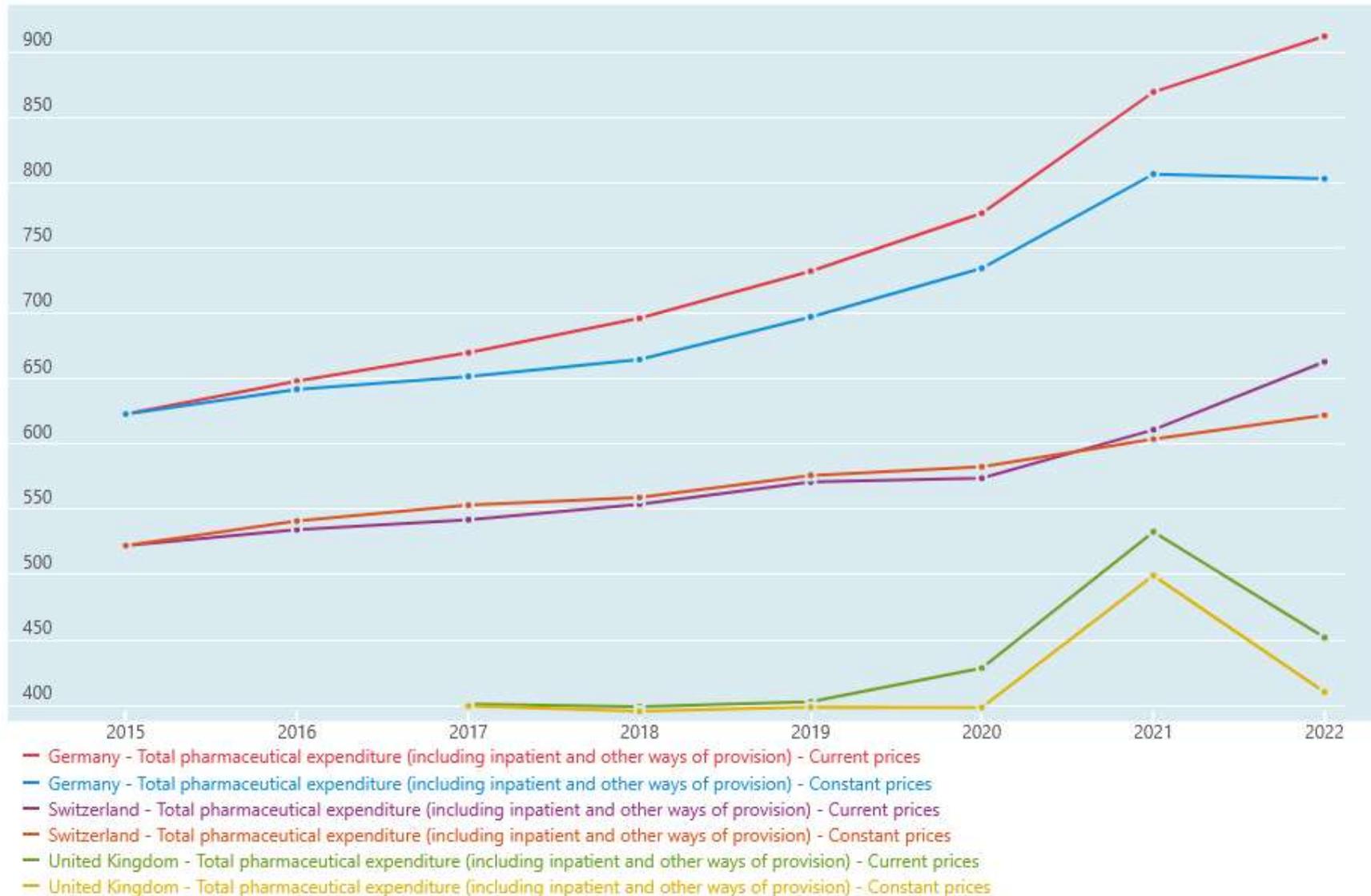
Reserve

Medikamentenausgaben pro Kopf (EUR, kaufkraftbereinigt)

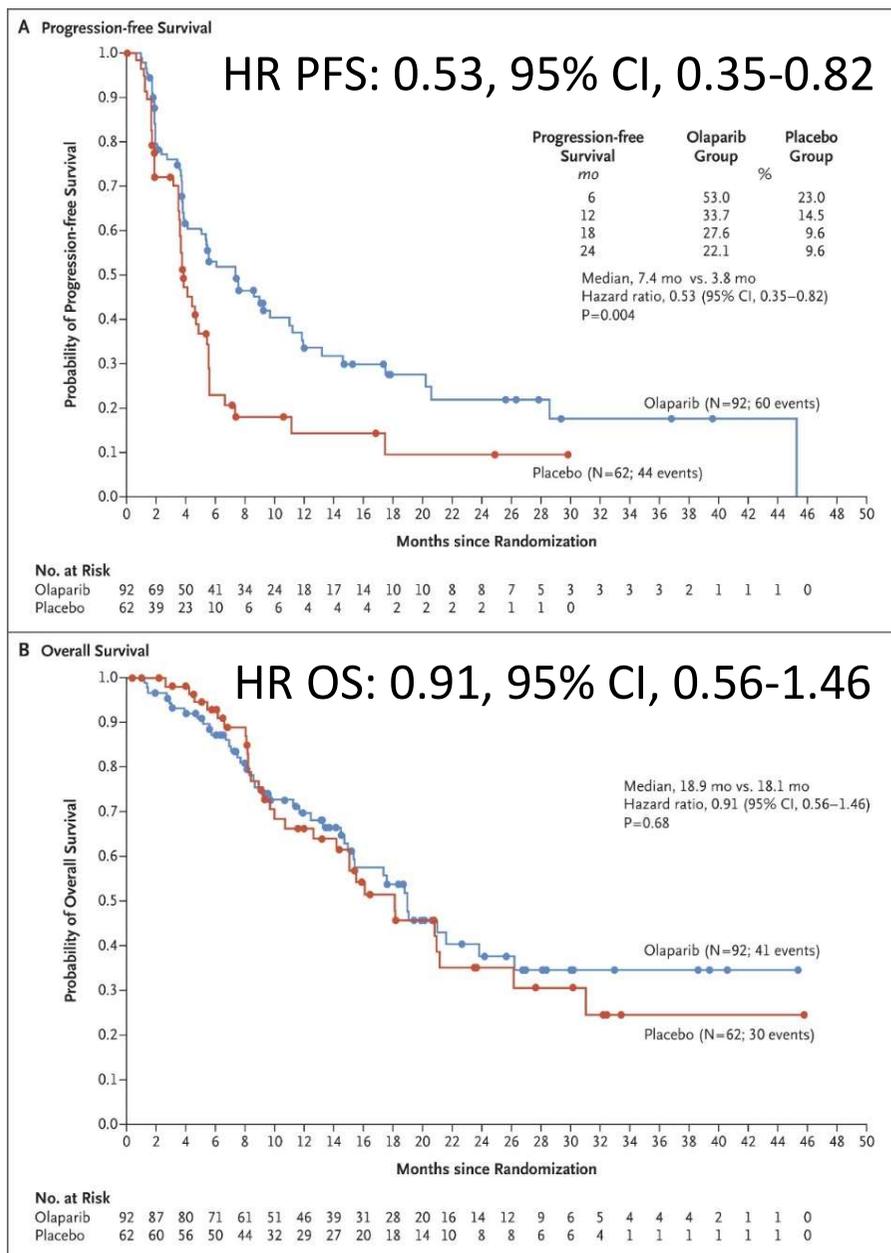
Health expenditure and financing i

Frequency of observation: Annual • Measure: Expenditure • Health function: Total pharmaceutical expenditure (including inpatient and other ways of provision)

[Quelle: OECD](#)



Olaparib beim Pankreaskarzinom: POLO-Trial



ORIGINAL ARTICLE

f X in e

Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

Authors: Talia Golan, M.D., Pascal Hammel, M.D., Ph.D., Michele Reni, M.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Teresa Macarulla, M.D., Ph.D., Michael J. Hall, M.D., Joon-Oh Park, M.D., Ph.D., , and Hedy L. Kindler, M.D. [Author Info](#)

[N Engl J Med 2019;381:317-27.](#)

Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

Hedy L. Kindler, MD¹; Pascal Hammel, MD, PhD²; Michele Reni, MD³; Eric Van Cutsem, MD, PhD⁴; Teresa Macarulla, MD, PhD⁵; Michael J. Hall, MD⁶; Joon Oh Park, MD, PhD⁷; Daniel Hochhauser, MD, PhD⁸; Dirk Arnold, MD, PhD⁹; Do-Youn Oh, MD, PhD¹⁰; Anke Reinacher-Schick, MD, PhD¹¹; Giampaolo Tortora, MD, PhD¹²; Hana Algül, MD, PhD, MPH¹³; Eileen M. O'Reilly, MD¹⁴; Sonal Bordia, MD¹⁵; David McGuinness, MSc¹⁶; Karen Cui, MD, PhD¹⁷; Gershon Y. Locker, MD¹⁷; and Talia Golan, MD¹⁸

No statistically significant OS benefit was observed (median 19.0 v 19.2 months; hazard ratio [HR], 0.83; 95% CI, 0.56 to 1.22; P = .3487). Kaplan-Meier OS curves separated at approximately 24 months, and the estimated 3-year survival after random assignment was 33.9% versus 17.8%, respectively. Median time to first subsequent cancer therapy or death (HR, 0.44; 95% CI, 0.30 to 0.66; P, .0001), time to second subsequent cancer therapy or death (HR, 0.61; 95% CI, 0.42 to 0.89; P 5 .0111), and time to discontinuation of study treatment or death (HR, 0.43; 95% CI, 0.29 to 0.63; P, .0001) significantly favored olaparib. [J Clin Oncol 2022;40:3929-3939](#)

Olaparib beim Pankreaskarzinom: Beispiel für eine fragwürdige Analyse

Wu, Shi. Cost-Effectiveness of Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. [J Natl Compr Canc Netw 2020;18:1528-36](#)

disease progression measure. Because the primary endpoint was PFS and the data maturity of OS was <50% in the POLO trial,⁸ the current analysis adopted the cost and health outcomes in the PFS state as the primary endpoints, and the cost and health outcomes in the whole disease course, including PFD, PD, and death, were used as the secondary endpoints.

ature. The incremental cost-utility ratio, incremental net-health benefit, and incremental monetary benefit were measured. Subgroup analysis, one-way analysis, and probabilistic sensitivity analysis were performed to explore the model uncertainties. **Results:** Maintenance olaparib had an incremental cost-utility ratio of \$191,596 per additional progression-free survival (PFS) quality-adjusted life-year (QALY) gained, with a high cost of \$132,287 and 0.691 PFS QALY gained, compared with results for a placebo. Subgroup analysis indicated that maintenance

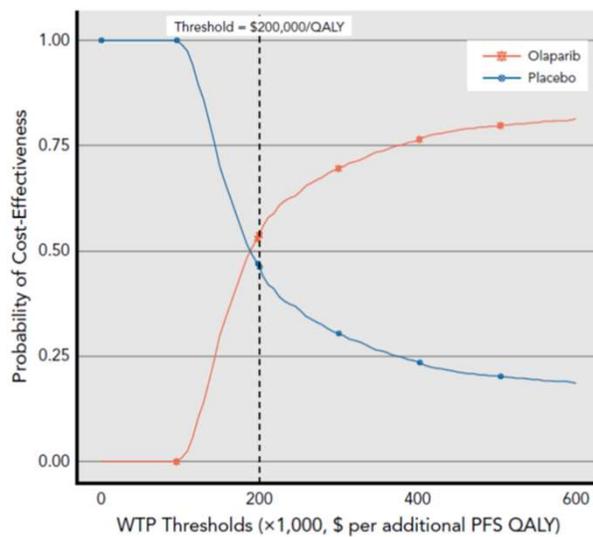


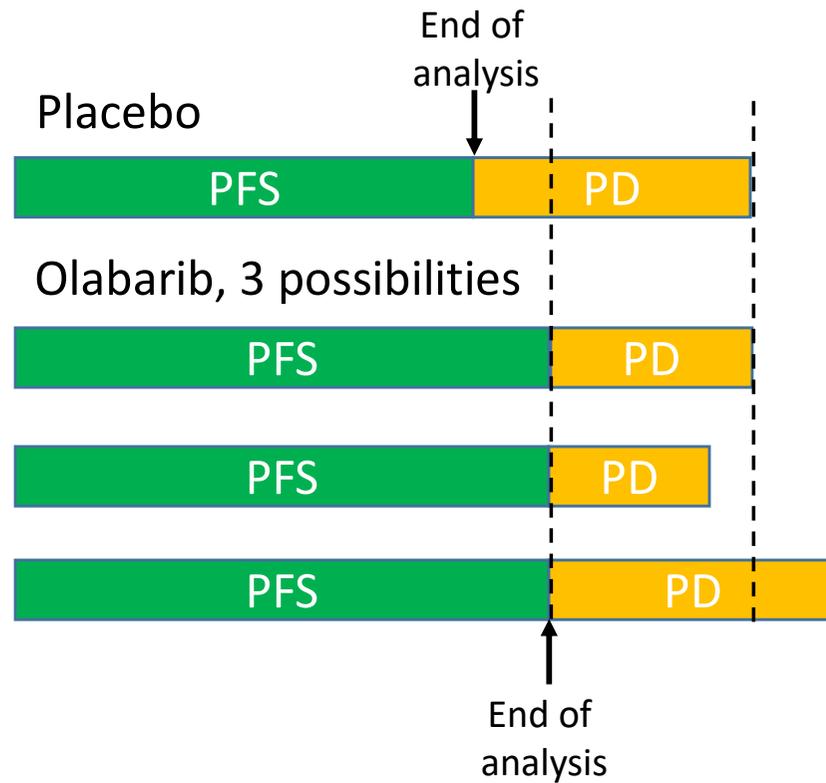
Figure 4. Cost-effectiveness acceptability curves of maintenance olaparib versus placebo. Abbreviations: PFS, progression-free survival; QALY, quality-adjusted life-year; WTP, willingness to pay.

In the whole disease course, maintenance olaparib provided an additional 0.483 QALYs (~5.8 quality-adjusted life-months) and 0.579 overall life-years (~6.9 life-months), with an incremental cost of \$128,266 compared with placebo, which resulted in an ICUR of \$265,290 per additional QALY gained and an ICER of \$221,789 per additional life-year gained. The INHB was -0.158 QALYs,

HR of PFS between maintenance olaparib and placebo	0.53	0.35–0.82
HR of OS between maintenance olaparib and placebo	0.91	0.56–1.46

Warum genau sind «PFS QALYs» problematisch?

Mean survival durations (assuming all events observed)



Analyse für die Schweiz

Methods

Based on data from the POLO trial, published literature and local cost data, we developed a partitioned survival model of olaparib maintenance including full costs for *BRCA1/2* germline testing compared to FOLFIRI maintenance chemotherapy and watch-and-wait. We calculated the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for the base case and several scenario analyses and estimated 5-year budget impact.

Table 2. Results from cost-effectiveness analysis.

Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	ICER ³
Base Case					
Observation	110,445	141,212	1.43	0.05	2,711,716
Maintenance	136,252	115,405	1.43	0.05	2,217,083
Olaparib	251,657		1.48		
Scenarios					
1 Olaparib—25%	231,330	120,884	1.48	0.05	2,322,345
2 Olaparib OS curve	279,133	168,688	1.79	0.36	468,605
3 Different PD QALY¹					
Observation	110,445		1.22		
Olaparib	251,657	141,212	1.37	0.15	943,604

RESEARCH ARTICLE

Olaparib not cost-effective as maintenance therapy for platinum-sensitive, *BRCA1/2* germline-mutated metastatic pancreatic cancer

Tarun Mehra¹*, Judith E. Lupatsch²*, Thibaud Kössler³, Konstantin Dedes⁴, Alexander Reinhard Siebenhüner⁵, Roger von Moos⁶, Andreas Wicki⁷‡, Matthias E. Schwenkglenks⁸‡

[PLoS ONE 2024;19: e0301271](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301271)

Table 1. Utilities.

Utilities	Value
<i>Base case</i>	
PFS	0.81
PD	0.73
<i>Scenario</i>	
PD	0.58

Potentielle Interessenkonflikte

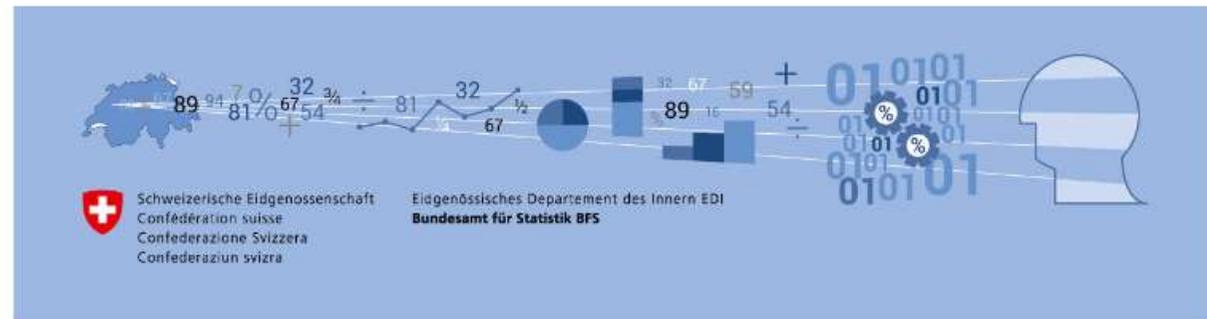
- In den letzten Jahrzehnten Forschungsprojekte mit diversen Firmen, Versicherern, Behörden, *Clinical Study Groups* (SAKK) und anderen akademischen Partnern
- An häufigsten zu Kosten-Effektivitäts- und Budget Impact-Fragestellungen
- Auch im Bereich Onkologie und Hämatologie

Überblick

- **Kostenentwicklung im Gesundheitswesen und in der Onkologie**
- Bestimmung von Benefit (Nutzen)
- Bestimmung und Bewertung Kosten-Nutzen-Verhältnis
- Wie breit/umfassend soll die Bewertung sein?
- Fortschritt in der Onkologie: Nutzengewinn mit Kollateralschäden?

Gesundheitskosten Schweiz

- 2022: CHF 91.5 Milliarden
- Davon Versicherung nach KVG, CHF 34.5 Milliarden (38%)
- CHF 869 pro Person pro Monat
 - Davon direkt von den Privathaushalten getragen, CHF 526
 - Davon KVG-Prämie, CHF 264



Medienmitteilung

Sperrfrist: 18.4.2024, 8.30 Uhr

14 Gesundheit

Kosten und Finanzierung des Gesundheitswesens 2022

Die Gesundheitskosten stiegen 2022 auf 91,5 Milliarden Franken

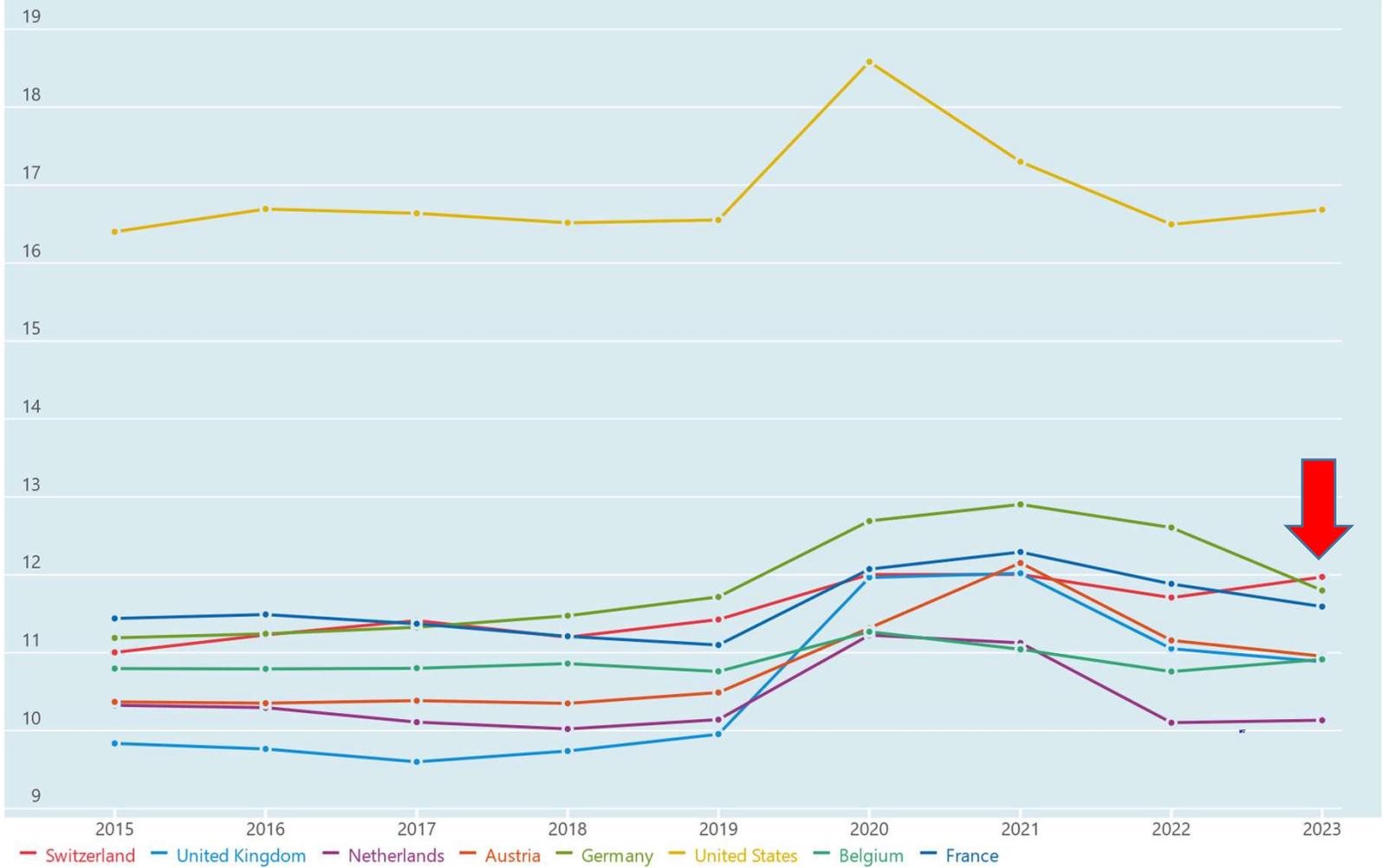
Im Jahr 2022 nahmen die Gesundheitskosten gegenüber dem Vorjahr um 2,5% zu. Dieser Anstieg fällt weniger stark aus als in den letzten fünf Jahren (+3,2%). Dies sind einige der neusten Ergebnisse der Statistik «Kosten und Finanzierung des Gesundheitswesens» des Bundesamtes für Statistik (BFS).

2022 stiegen die Kosten des Gesundheitswesens im Vergleich zum Vorjahr um 2,2 Milliarden auf 91,5 Milliarden Franken an. Der Anteil der Gesundheitskosten am Bruttoinlandprodukt (BIP) zu laufenden Preisen verringerte sich gegenüber 2021 leicht von 12,0% auf 11,7% im Jahr 2022.

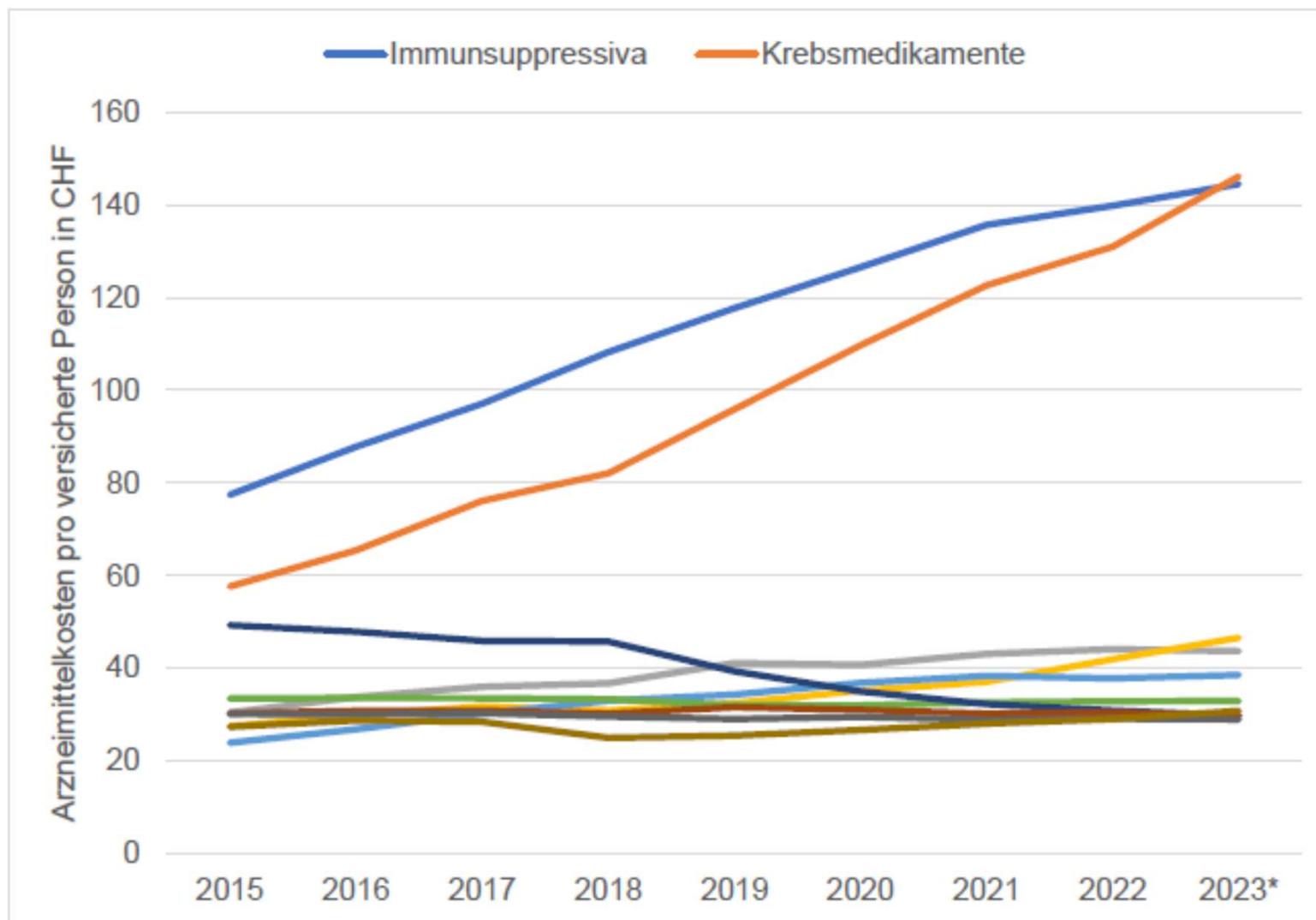
Gesundheitsausgaben in Prozent des Bruttoinlandsprodukts

Quelle: OECD

(DSD_SHA@DF_SHA) Health expenditure and financing ⓘ
 (FREQ) Frequency of observation: (A) Annual ● (MEASURE) Measure: (EXP_HEALTH) Expenditure
 (COMBINED_UNIT_MEASURE) Combined unit of measure: (PT_B1GQ, _Z) Percentage of GDP



Medikamentenausgaben nach Indikationsgebieten (CHF, pro nach KVG versicherte Person)



Quelle:
Bundesamt für Gesundheit:
[Faktenblatt – Kostenentwicklung Medikamente](#), 22.09.2023

Alle Medikamente
2015 bis 2023:
Anstieg um ein Drittel
(von knapp CHF 750 auf
knapp CHF 1'000)

Krebsmedikamente
2015-2023:
Anstieg um mehr als die
Hälfte (von CHF 60 auf
CHF 140)

*Hochrechnung für das Jahr 2023

Resultate Helsana Arzneimittelreport 2024 – Überblick Medikamentengruppen (ambulante Medikamente, Vergütung durch nach KVG)

Bezeichnung (ATC 3)	2023				Anstieg 2022 [%]				Ø Anstieg pro Jahr seit 2020 [%]			
	Kosten [CHF] (Anteil [%])*	Bezüge [N] (Anteil [%])*	Personen [N]	PKK [CHF]	Kos- ten	Be- züge	Per- sonen	PKK	Kos- ten	Be- züge	Per- sonen	PKK
Immunsuppressiva (L04)	1'327'256'744 (14.7)	2'213'954 (1.6)	138'438	9'587	+6.0	+5.8	+8.1	-1.9	+4.3	+5.4	+6.8	-2.3
Krebsmedikamente (L01)	1'212'173'879 (13.4)	1'194'587 (0.9)	164'086	7'387	+13.1	+5.2	+6.1	+6.5	+10.4	+3.1	+3.8	+6.3
Diabetesmedikamente (A10)	455'204'557 (5.0)	5'191'371 (3.8)	555'513	819	+10.6	+8.9	+11.2	-0.5	+10.6	+7.4	+9.4	+1.1
Augenmedikamente (S01)	393'213'365 (4.4)	7'048'560 (5.2)	1'505'686	261	-0.6	+3.6	+7.0	-7.1	+4.1	+4.4	+6.9	-2.6
Mittel zur Hemmung der Blutgerinnung (B01)	357'174'926 (4.0)	3'947'570 (2.9)	1'078'854	331	+4.4	+1.2	+1.2	+3.1	+2.9	+1.1	+1.8	+1.1
Psychoanaleptika (N06)	316'012'449 (3.5)	5'195'922 (3.8)	1'012'785	312	+5.4	+5.2	+4.0	+1.3	+3.4	+4.2	+3.5	-0.2
Lipidsenker (C10)	290'928'737 (3.2)	3'648'705 (2.7)	1'020'623	285	+11.7	+8.4	+5.8	+5.6	+6.8	+7.7	+5.4	+1.3
Antiviralia (J05)	286'004'649 (3.2)	551'961 (0.4)	132'867	2'153	+0.5	+3.3	+6.5	-5.6	-3.0	+0.6	+4.6	-7.3
Blutdruckmittel RAAS (C09)	281'058'222 (3.1)	4'902'890 (3.6)	1'305'682	215	+0.4	+2.9	+2.5	-2.1	+0.7	+2.3	+2.1	-1.4
Schmerzmittel (N02)	279'194'355 (3.1)	11'345'364 (8.3)	2'861'521	98	+1.6	-1.8	-1.6	+3.3	+1.0	+2.1	+3.4	-2.3
Atemwegserweiternde Mittel (R03)	249'658'357 (2.8)	3'059'584 (2.2)	810'235	308	+3.6	+1.4	+3.5	+0.1	+4.0	+1.4	+6.7	-2.5
Psycholeptika (N05)	215'626'877 (2.4)	7'185'402 (5.3)	1'084'465	199	+0.5	+1.1	+1.0	-0.5	-2.0	+0.8	+1.0	-3.0
Endokrine Therapie (L02)	195'062'156 (2.2)	262'286 (0.2)	57'724	3'379	+15.2	+6.9	+2.9	+12.0	+11.9	+7.0	+3.9	+7.8
Magensäureblocker (A02)	175'594'968 (1.9)	4'347'588 (3.2)	1'699'667	103	+1.2	+1.1	+1.8	-0.6	+1.2	+1.4	+2.7	-1.4
Immunsere und Immunglobuline (J06)	166'192'987 (1.8)	180'070 (0.1)	17'792	9'341	+14.0	+12.5	+3.0	+10.7	+10.4	+6.2	-0.1	+10.5

* Total Kosten: CHF 9'021 Mio., Total Bezüge: 136.6 Mio.

Tabelle 6: Die 15 kostenintensivsten therapeutischen Medikamentengruppen (ATC 3). Kosten, Bezüge, Personen und Pro-Kopf-Kosten (PKK), 2023, Hochrechnung für die gesamte Schweiz

www.helsana.ch/anzneimittelreport2024, KVG – Bundesgesetz über die Krankenversicherung, ATC – Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem

Resultate Helsana Arzneimittelreport 2024 - Krebsmedikamente

- Kosten im Jahr 2023 knapp CHF 1.2 Milliarden (13.4% der gesamten Medikamentenkosten)
- Anstieg seit 2020 um durchschnittlich 10.4% pro Jahr
- Anteil an den Bezügen in Jahr 2023, 0.9%
- Rydapt®, Poteligeo®, Xospata®, Vitrakvi®, Qinlock®: Jährliche Behandlungskosten um CHF 90'000 pro Person, jedoch eher seltene, teilweise hämatologische Indikationen
- Wirkstoffe mit den grössten Umsatzsteigerungen zwischen 2022 und 2023:

Wirkstoff	ATC	Kosten 2023 (CHF)	Umsatzsteigerung zu 2022 (CHF)	Umsatzsteigerung zu 2022 (%)
Krebsmedikamente (L01)				
Trastuzumab deruxtecan	L01FD04	36'225'890	28'343'799	+359.6
Durvalumab	L01FF03	37'883'911	20'959'314	+123.8
Daratumumab	L01FC01	104'982'072	15'525'868	+17.4
Pertuzumab/Trastuzumab	L01FY01	18'122'295	13'009'162	+254.4
Pembrolizumab	L01FF02	169'103'302	12'782'278	+8.2

Nivolumab (L01FF01),
CHF 69.5 Mio, +6.1%

Enzalutamid (L02BB04),
CHF 58.7 Mio, +5.9%

Apalutamid (L02BB05),
CHF 47.1 Mio., +49.5%

Tabelle 11: Umsatzsteigerung der jeweils fünf Wirkstoffe mit dem grössten absoluten Wachstum innerhalb der wachstumsstärksten therapeutischen Medikamentengruppen, 2023, Hochrechnung für die gesamte Schweiz

Treiber der Kostenentwicklung im Krebsbereich

- Demographie-Effekt (vor allem relevant für absolute Gesamtkosten)
- Intensivere Behandlung, Behandlungsmöglichkeiten für bisher kaum behandelbare Krebsarten, in gewissen Indikationen Chronifizierung
- Indikationserweiterungen
- Orphanisierung
- Teure Neuzulassungen (extrem: Car-T-Therapien)
- Mangelnder Einsatz von Generika / *Biosimilars*

Überblick

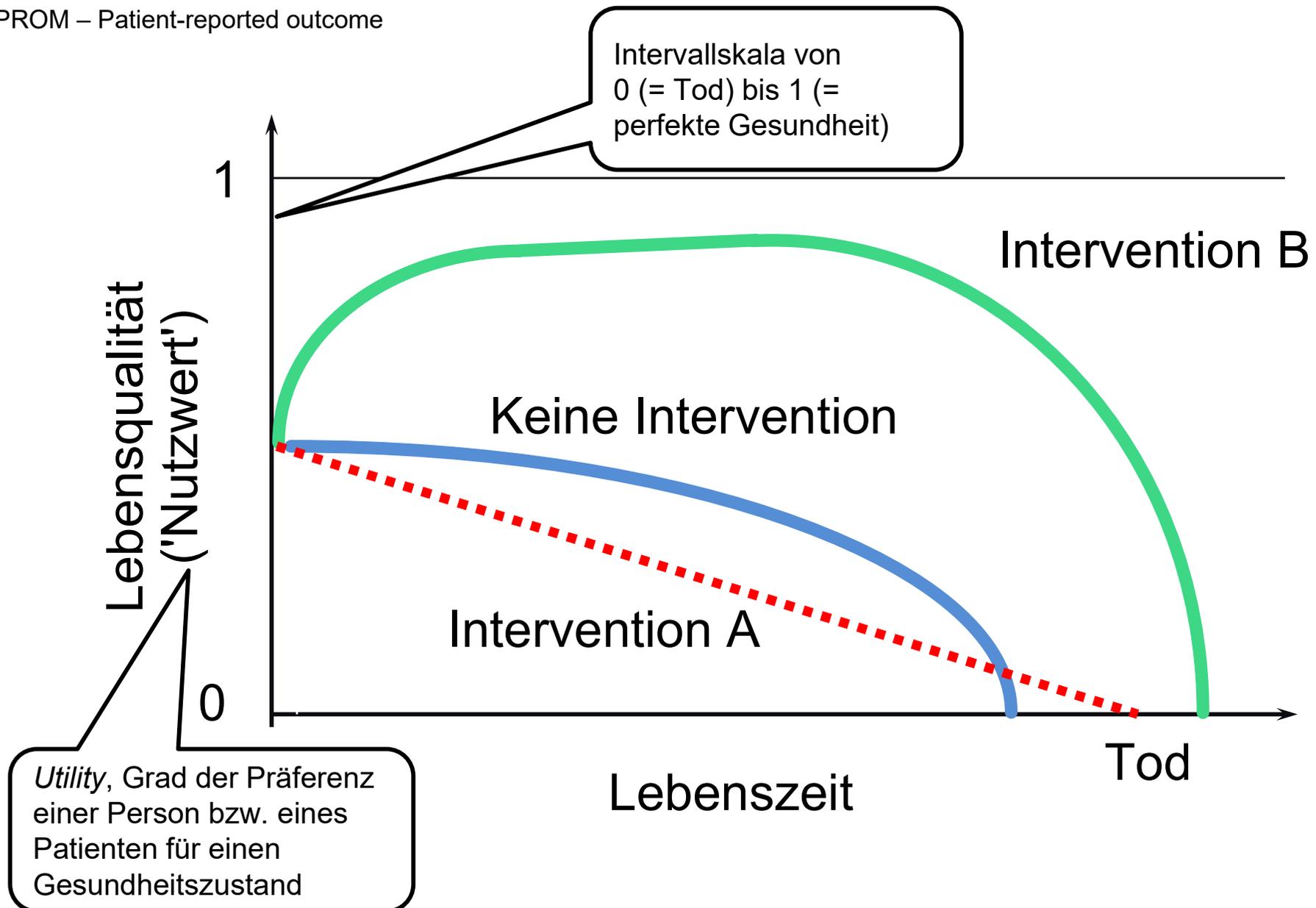
- Kostenentwicklung im Gesundheitswesen und in der Onkologie
- **Bestimmung von Benefit (Nutzen)**
- Bestimmung und Bewertung Kosten-Nutzen-Verhältnis
- Wie breit/umfassend soll die Bewertung sein?
- Fortschritt in der Onkologie: Nutzengewinn mit Kollateralschäden?

Konzeptualisierung des Nutzens

- Epidemiologische, medizinische, klinische Methoden
 - Durch Dritte objektiv bestimmbare Messgrößen
 - "Schlüsselgrößen", z.B. Freiheit von Erkrankung oder Behinderung, *Overall survival*, *Progression-free survival*
 - Intermediäre oder Surrogatendpunkte, z.B. Remission, Tumormarker
 - Subjektive Messgrößen / *patient-reported outcome measures* (PROMS)
 - Körperliche Beeinträchtigung, Schmerzen, Angst
 - Lebensqualität
- Einschätzung durch Patienten oder Angehörige

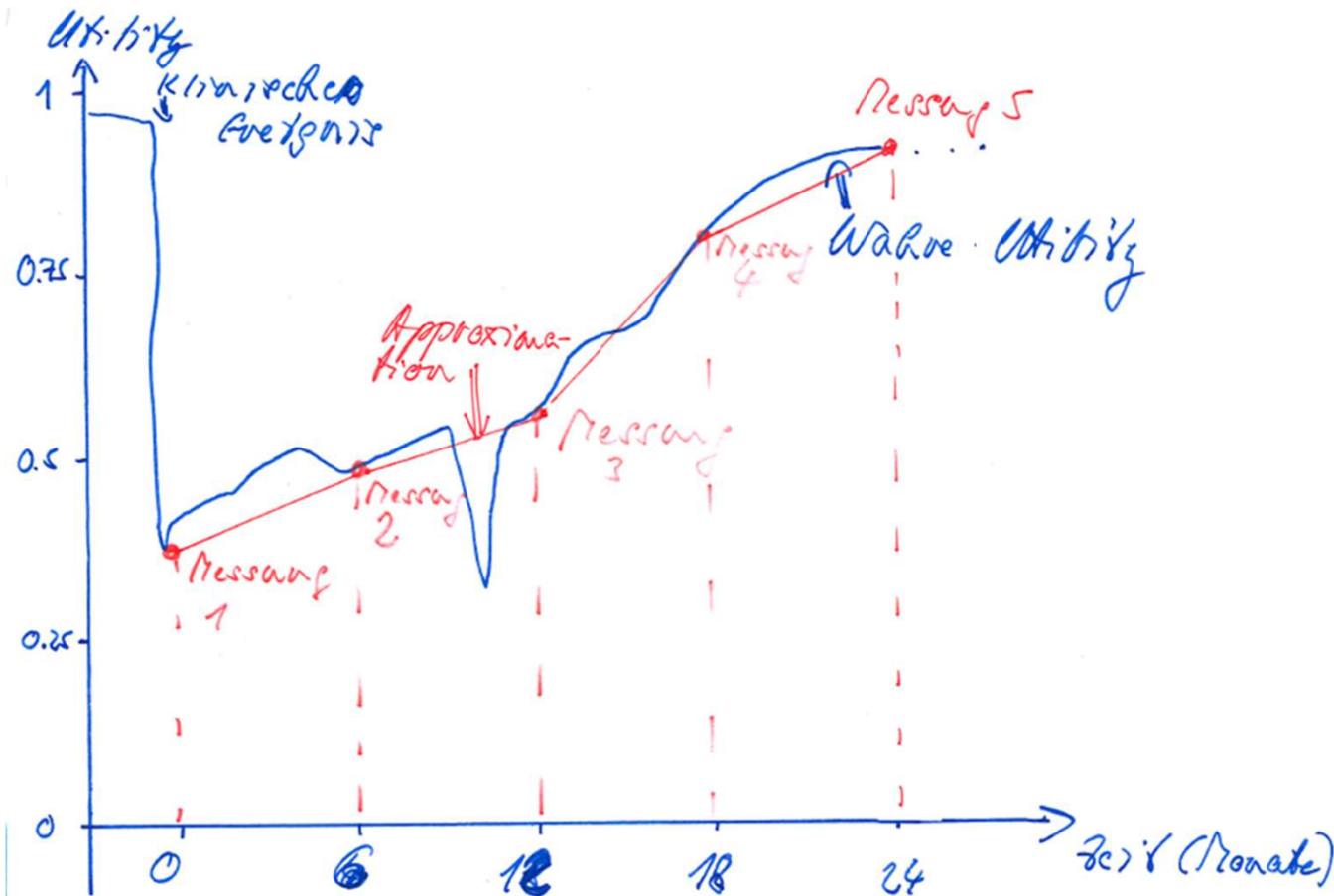
Qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs) als PROM-basiertes Nutzenmass

PROM – Patient-reported outcome



QALY-Bestimmung auf Basis von Daten aus klinischen Studien

Bestimmung pro Patient auf Basis von *Utility*-Messungen, durch Approximation der Fläche unter der Kurve



Praktische Herausforderungen:

- Häufigkeit und Zeitpunkte der Messungen
- Ungleiche *Baseline*-Charakteristika
- Fehlende Werte?
- Kurvenverlauf zwischen letzter Messung und Tod?

Utility-Berechnung auf Basis des EQ-5D – Algorithmus für Deutschland

European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)-Instrument (<https://euroqol.org/>)
 Ludwig K et al. Pharmacoeconomics 2018;36:663-674. doi: [10.1007/s40273-018-0615-8](https://doi.org/10.1007/s40273-018-0615-8).

MOBILITY

- I have no problems in walking about
- I have slight problems in walking about
- I have moderate problems in walking about
- I have severe problems in walking about
- I am unable to walk about

SELF-CARE

- I have no problems washing or dressing myself
- I have slight problems washing or dressing myself
- I have moderate problems washing or dressing myself
- I have severe problems washing or dressing myself
- I am unable to wash or dress myself

USUAL ACTIVITIES (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- I have no problems doing my usual activities
- I have slight problems doing my usual activities
- I have moderate problems doing my usual activities
- I have severe problems doing my usual activities
- I am unable to do my usual activities

PAIN / DISCOMFORT

- I have no pain or discomfort
- I have slight pain or discomfort
- I have moderate pain or discomfort
- I have severe pain or discomfort
- I have extreme pain or discomfort

ANXIETY / DEPRESSION

- I am not anxious or depressed
- I am slightly anxious or depressed
- I am moderately anxious or depressed
- I am severely anxious or depressed
- I am extremely anxious or depressed

Gesundheitszustand
12345

Zugehörige Utility

1
 -
0 (mobility)
 -
0.050 (self-care)
 -
0.049 (usual act.)
 -
0.404 (pain / disc.)
 -
0.356 (anxiety / depr.)
 =
0.141

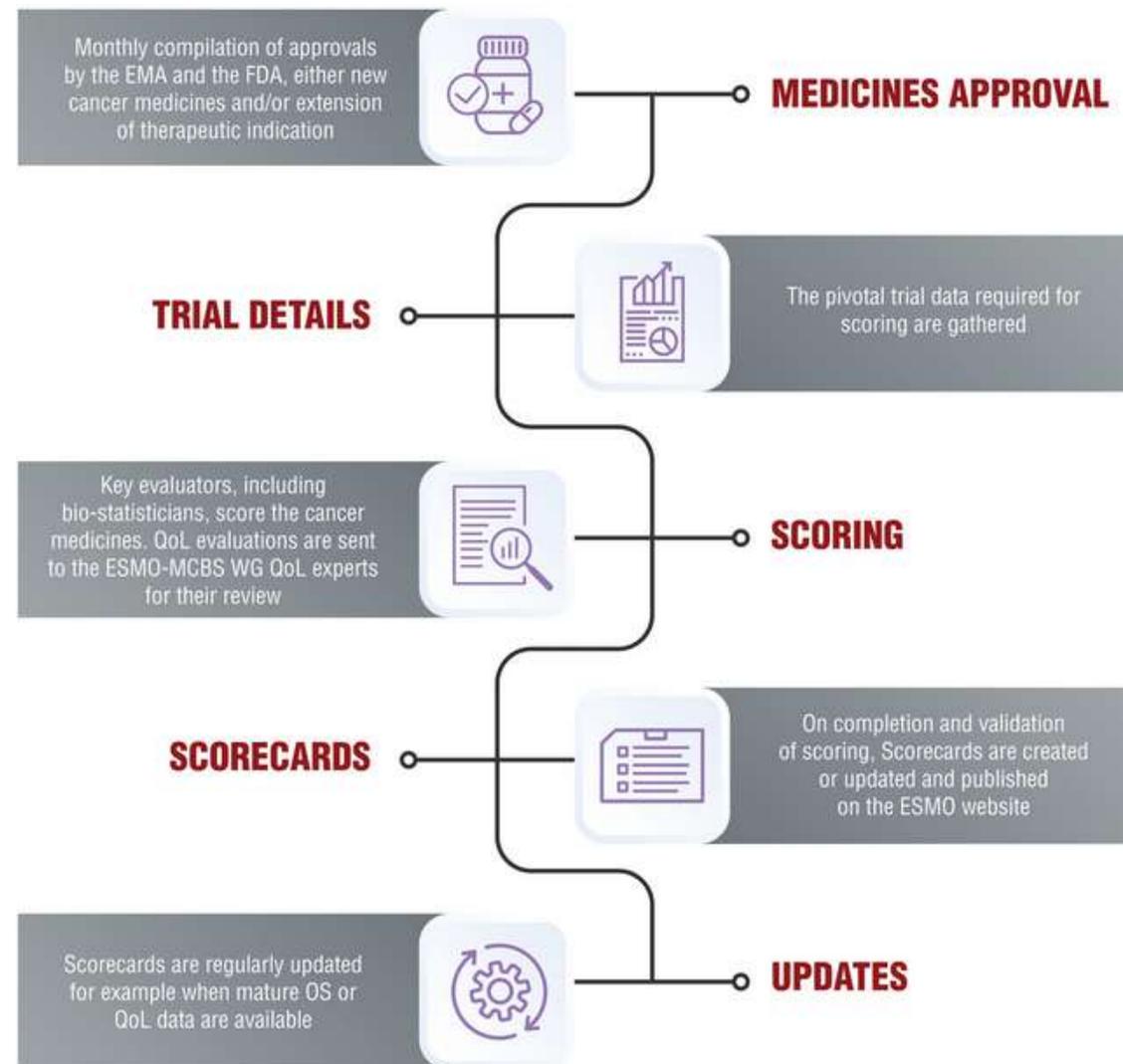
Independent variables of the model ^{a,b}	Model 3b (Value Set): Hybrid censoring at -1 and correcting for heteroskedasticity (cTTO + DCE model) ^{d,e}	
	β (SE)	p
MO2: slight problems	0.026 (0.006)	0.000
MO3: moderate problems	0.042 (0.009)	0.000
MO4: severe problems	0.139 (0.009)	0.000
MO5: unable	0.224 (0.009)	0.000
SC2: slight problems	0.050 (0.006)	0.000
SC3: moderate problems	0.056 (0.008)	0.000
SC4: severe problems	0.169 (0.009)	0.000
SC5: unable	0.260 (0.008)	0.000
UA2: slight problems	0.036 (0.006)	0.000
UA3: moderate problems	0.049 (0.008)	0.000
UA4: severe problems	0.129 (0.008)	0.000
UA5: unable	0.209 (0.008)	0.000
PD2: slight problems	0.057 (0.006)	0.000
PD3: moderate problems	0.109 (0.009)	0.000
PD4: severe problems	0.404 (0.010)	0.000
PD5: extreme problems	0.612 (0.011)	0.000
AD2: slight problems	0.030 (0.005)	0.000
AD3: moderate problems	0.082 (0.008)	0.000
AD4: severe problems	0.244 (0.008)	0.000
AD5: extreme problems	0.356 (0.009)	0.000

ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)

- Ziel, die Größenordnung des klinischen Nutzen für die Gesundheitspolitik, Kliniker:innen und Patient:innen verständlicher zu machen
- Versionen für kurative und palliative Therapien

Table 1. Potential benefits of a new treatment

Living longer
Improved OS
Improved surrogate of OS
DFS (when OS data are immature in adjuvant setting)
Improved PFS
Living better
Improved quality of life
Improved surrogate of quality of life
Improved PFS
Reduced toxicity



Cherny et al. [Annals of Oncology](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv287) 2015;26:1547–1573

Scoring process, <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/about-the-esmo-mcbs>, accessed 2025-01-28

American Society of Clinical Oncology Value Framework

- Stärker als die ESMO-MCBS auf Kliniker:innen und Patient:innen ausgerichtet
- Versionen für potentiell heilbare und fortgeschrittene Erkrankung
- *Net Health Benefit* basierend auf:
 - *Overall survival*
 - *Progression-free survival*
 - *Response rate*
 - *Symptom palliation*
 - Behandlungsfreie Zeit
 - Lebensqualität
 - Toxizität
- Costs are provided as separate information

Step 1: Determine the regimen's CLINICAL BENEFIT		
1.A. Is hazard ratio (HR) for death reported?	YES. Assign an <u>HR Score for death</u> by subtracting the HR from 1, and then multiplying the result by 100. Write this number in the box labeled "HR Score (death)." Proceed to 1.F.	HR Score (death)
	No. Proceed to 1B.	
1.B. If HR for death is not reported, is median overall survival (OS) reported?	YES. Assign an <u>OS Score</u> by calculating the percentage (ie, fractional) difference in median overall survival between the two regimens and multiply the result by 100. Write this number in the box labeled "OS Score." Proceed to 1.F.	OS Score
	NO. Proceed to 1.C.	
1.C. If OS data are not reported, is hazard ratio (HR) for disease progression reported?	YES. Assign an <u>HR Score for disease progression</u> by subtracting the HR from 1, multiplying the result by 100, and then multiplying this number by 0.8. Write this number in the box labeled "HR Score (progression)." Proceed to 1.F.	HR Score (progression)
	NO. Proceed to 1.D.	
1.D. If HR for disease progression is not reported, is median progression-free survival (PFS) reported?	YES. Assign a <u>PFS Score</u> by calculating the percentage (ie, fractional) difference in median progression-free survival between the two regimens and multiply the result by 100. Multiply this number by 0.8. Write this number in the box labeled "PFS Score." Proceed to 1.F.	PFS Score
	NO. Proceed to 1.E.	
1.E. If median PFS is not reported, is response rate (RR) reported?	YES. Assign an <u>RR Score</u> by adding the complete response (CR) and partial response (PR) rates, multiply by 100, then multiply this number by 0.7. Write this number in the box labeled "RR Score." Proceed to 1.F.	RR Score

Step 5: Determine the regimen's COST				
Insert the drug acquisition cost (DAC) and patient co-pay based on how much the treatment regimen costs per month.			Cost (per month)	
			DAC: _____	
			Patient Payment: _____	
Step 6: Summary Assessment: Advanced Disease Framework				
Clinical Benefit	Toxicity	Bonus Points	Net Health Benefit	Cost (per month)
				DAC: _____ Patient Payment: _____

Schnipper et al. [J Clin Oncol 2016;34:2925-2934](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.2925-2934)

Vergleich QALYs – klinische Nutzenskalen

Klinische Nutzenskalen

- Klinische und PROM-basierte *Outcome*-Parameter
- Entscheidungsfindung mit Fokus auf Gesundheitspolitik, Ärztin-Patient-Beziehung
- Algorithmen mit konsensbasierten, aber nicht 'natürlichen' Gewichtungen
- Kein formaler Anspruch der Vollständigkeit
- Nutzung der vorhandenen Daten, im wesentlichen aus klinischen Studien (randomisiert oder *single-arm*)
- Gewichtung durch individuelle Patienten bei ASCO angedacht

QALYs

- Lebensdauer und Lebensqualität
- Entscheidungsfindung mit Fokus auf Vergütung und Preisfindung
- 'Natürliche' Gewichtung auf Basis präferenzbasierter Methoden
- In der Theorie summarische, aber vollständige Erfassung der Effekte auf Patientenebene
- Erforderliche Datenelemente *a priori* definiert
- Bewertung Lebensqualität durch Patienten oder Allgemeinbevölkerung

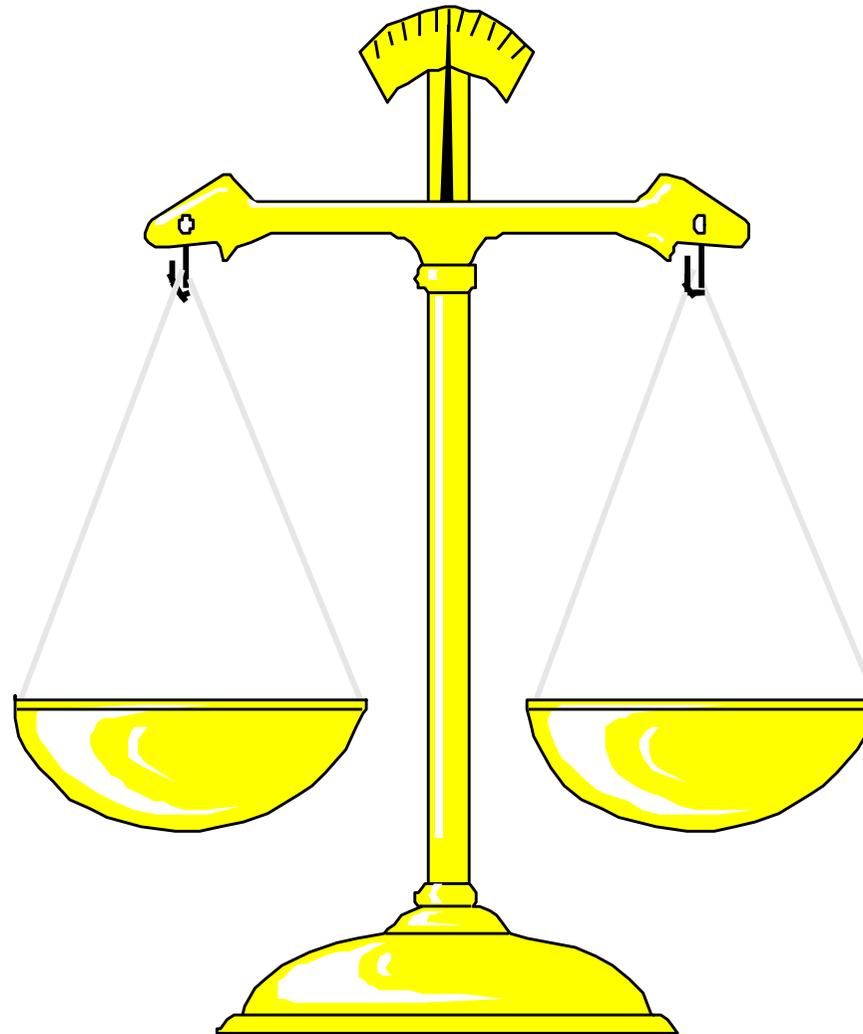
Überblick

- Kostenentwicklung im Gesundheitswesen und in der Onkologie
- Bestimmung von Benefit (Nutzen)
- **Bestimmung und Bewertung Kosten-Nutzen-Verhältnis**
- Wie breit/umfassend soll die Bewertung sein?
- Fortschritt in der Onkologie: Nutzengewinn mit Kollateralschäden?

Konzeptualisierung Kosten-Nutzen-Relation

Kosten

- Behandlung
- Begleitbehandlungen,
- Komplikationen
- Nebenwirkungen
- (Entgangenes Einkommen)



Nutzen

- Klinisch
- Lebensqualitätsbezogen
- Psychosozial
- (Für Patienten und Angehörige?)

ORIGINAL ARTICLE

A cost-effectiveness analysis of consolidation immunotherapy with durvalumab in stage III NSCLC responding to definitive radiochemotherapy in Switzerland

C. M. Panje^{1*}, J. E. Lupatsch^{2,3}, M. Barbier^{2,3}, E. Pardo⁴, M. Lorez⁵, K. J. Dedes⁶, D. M. Aebersold^{7,8}, L. Plasswilm^{1,8}, O. Gautschi^{4,8†} & M. Schwenkglenks^{3†}, for the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)

¹Department of Radiation Oncology, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ²Swiss Group for Clinical Cancer Research Coordinating Centre, Bern; ³Institute of Pharmaceutical Medicine, University of Basel, Basel; ⁴Medical Oncology, Cantonal Hospital Lucerne, Lucerne; ⁵National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), Zurich; ⁶Department of Gynecology, University Hospital Zurich, Zurich; ⁷Department of Radiation Oncology, University Hospital Bern, Bern; ⁸University of Bern, Bern, Switzerland

Available online 16 January 2020

PICO

- P: Patients with stage III non-small-cell lung cancer responding to radiochemotherapy
- I: Programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor durvalumab, upon radiochemotherapy (+ further lines of treatment)
- C: Placebo/no treatment, upon radiochemotherapy (+ further lines of treatment)
- O: Incremental cost-effectiveness ratio (ICER), costs, quality-adjusted life years (QALYs), life years (LY)

Markov-Modellierung Durvalumab: Resultate

Table 1. Results of the base case scenario			
	Observation	Durvalumab	Incremental durvalumab versus observation
Life years	3.49	4.49	1.0
Progression-free	1.78	3.09	1.31
After progression	1.71	1.4	-0.31
Life years (undiscounted)	3.85	5.02	1.17
QALY	2.17	2.93	0.76
Costs (CHF)	112 966	180 206	67 239
Durvalumab drug costs	0	86 167	86 167
Other costs until progression	4745	13 307	8562
Proportion of patients receiving first-line therapy at progression	68% at 10 years (58% at 3 years)	58% at 10 years (43% at 3 years)	-10% (-15%)
Proportion of patients receiving second-line therapy at progression	40% at 10 years	39% at 10 years	-1%
Costs for first-line therapy at progression	50 800	33 189	-17 611
Costs for second-line therapy	5749	6541	792
Costs for subsequent therapy/ best supportive care	38 153	29 396	-8757
Costs for end-of-life care	13 519	11 606	-1913
Incremental cost-effectiveness ratio (CHF)			
Costs per life year gained	—	—	67 220
Costs per QALY gained	—	—	88 703

CHF, Swiss Franc; QALY, quality-adjusted life year.

The bold letters indicate the most relevant results for a health economic analysis: these are the lines QALY, Costs (CHF), Incremental cost-effectiveness ratio, Costs per QALY gained.

- Discounted incremental costs: CHF 67'239
- Discounted incremental QALYs: 0.76
- Incremental cost effectiveness ratio (ICER): CHF 88'703 per QALY gained

Kosteneffektivitätsebene und probabilistische Sensitivitätsanalyse

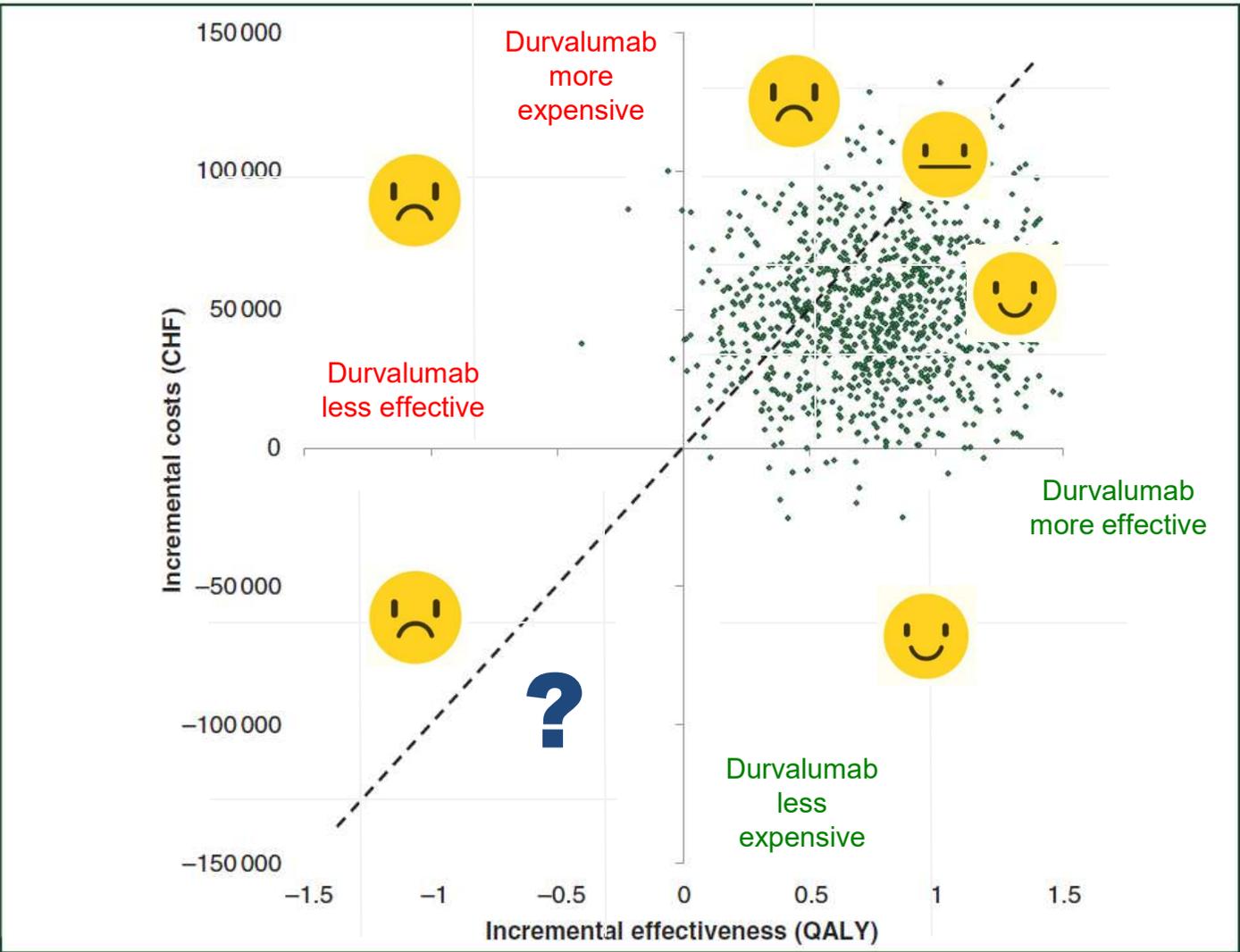


Figure 2. Probabilistic sensitivity analysis. The dotted line marks the willingness-to-pay threshold of CHF 100,000 /QALY gained. QALY, quality-adjusted life year.

[Panje et al. Annals of Oncology 2020;31:501-506](#)

Überblick

- Kostenentwicklung im Gesundheitswesen und in der Onkologie
- Bestimmung von Benefit (Nutzen)
- Bestimmung und Bewertung Kosten-Nutzen-Verhältnis
- **Wie breit/umfassend soll die Bewertung sein?**
- Fortschritt in der Onkologie: Nutzengewinn mit Kollateralschäden?

Multi-criteria decision analysis (MCDA) im Health Technology Assessment

- Ähnlichkeiten mit den ESMO- und ASCO-Ansätzen, aber je nach Zweck meistens direkter Einbezug ökonomischer Komponenten

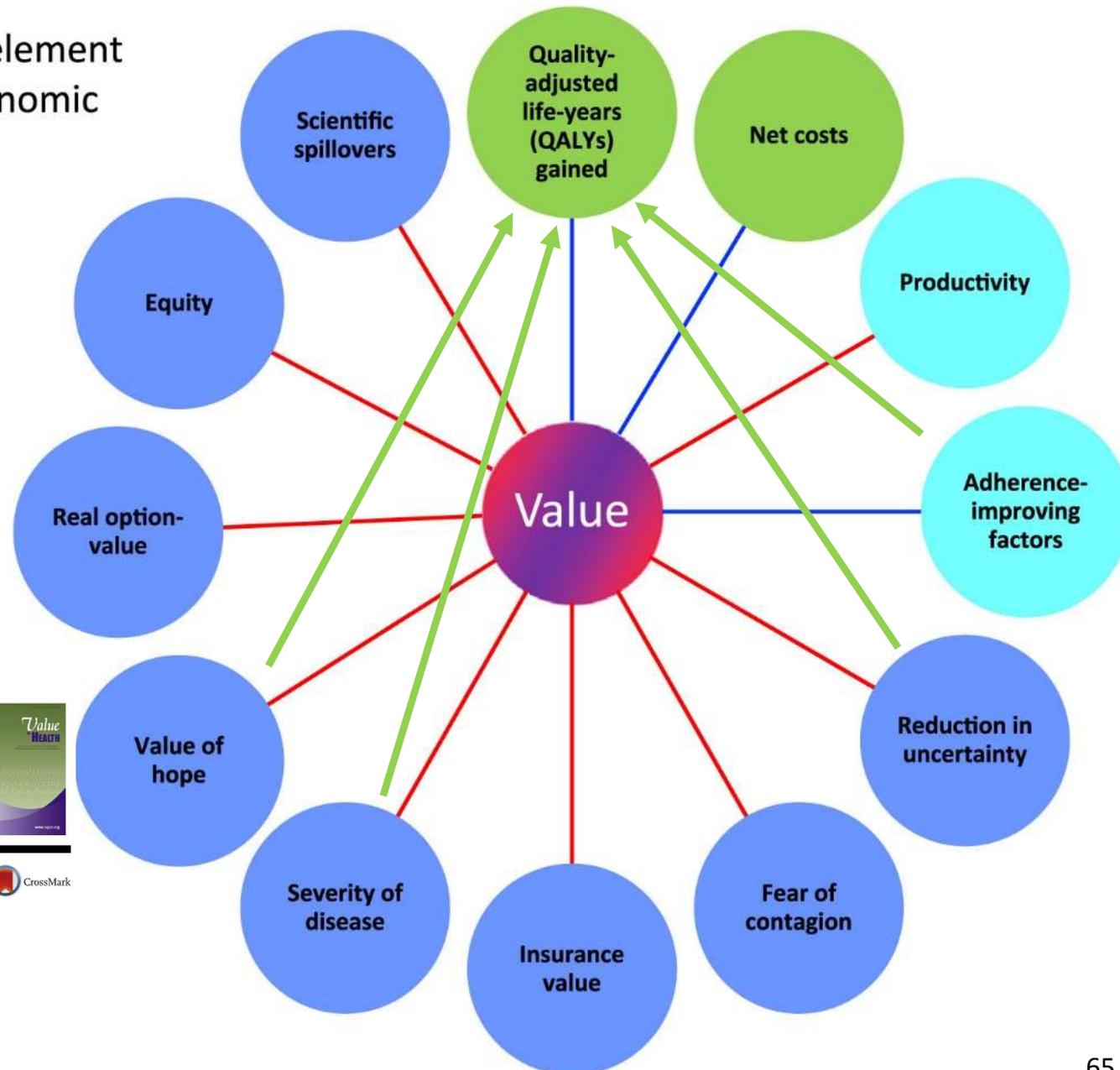
Kriterium	Alternative 1	Alternative 2	Alternative 3	Gewichtung
Effectiveness	Score E1	Score E2	Score E3	Gewicht GE
Safety	Score S1	Score S2	Score S3	Gewicht GS
Quality of life	Score Q1	Score Q2	Score Q3	Gewicht GQ
Costs	Score C1	Score C2	Score C3	Gewicht GC
...
Total	$E1 \times GE + S1 \times GS + Q1 \times GQ + C1 \times GC + \dots$	$E2 \times GE + S2 \times GS + Q2 \times GQ + C2 \times GC + \dots$	$E3 \times GE + S3 \times GS + Q3 \times GQ + C3 \times GC + \dots$	

- Zu klären:
 - Welche Kriterien?
 - Scoring der verschiedenen Kriterien
 - Wer soll diese gewichten (Patient:innen?, Allgemeinbevölkerung?)
 - Methoden zur Bestimmung der Gewichte?

Nutzen für Patienten – Nutzen für die Gesellschaft: Vom *[patient] benefit* zum *[societal] value*?

Challenge: Map each element into an underlying economic framework for value assessment.

Viele der Kriterien überlappen



VALUE IN HEALTH 21 (2018) 131–139



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval



Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]

Darius N. Lakdawalla, PhD^{1,*}, Jalpa A. Doshi, PhD², Louis P. Garrison Jr, PhD³, Charles E. Phelps, PhD, MBA⁴, Anirban Basu, PhD⁵, Patricia M. Danzon, PhD⁵

¹Schaeffer Center for Health Policy and Economics, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; ²Division of General Internal Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ³The Comparative Health Outcomes, Policy, and Economics (CHOICE) Institute, University of Washington, Seattle, WA, USA; ⁴Economics, Public Health Sciences, Political Science, University of Rochester, Gualala, CA, USA; ⁵The Wharton School, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Lakdawalla et al. [Value Health 2018;21:131-139](https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.05.005)

Vergleich: Typische Elemente von Health Technology Assessment (HTA)

- Klinische Wirksamkeit unter Studienbedingungen
 - Sicherheit
- Zulassung**
Swissmedic – EMA – FDA

Primär
randomisierte
kontrollierte
Studien

- Klinische Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen

Beobachtungs
studien,
Register

- Kosten
- Ökonomische Aspekte**

- Kosten-Nutzen-Relation (Effizienz)

Ökonomische
Begleitstudien,
Modellierungen

- Gesellschaftliche Präferenzen (z.B. *rule of rescue*, unbefriedigte medizinische Bedürfnisse)

- Ethische und sozial Aspekte (z.B. gleicher Zugang)

- Juristische, organisatorische, berufspolitische Aspekte

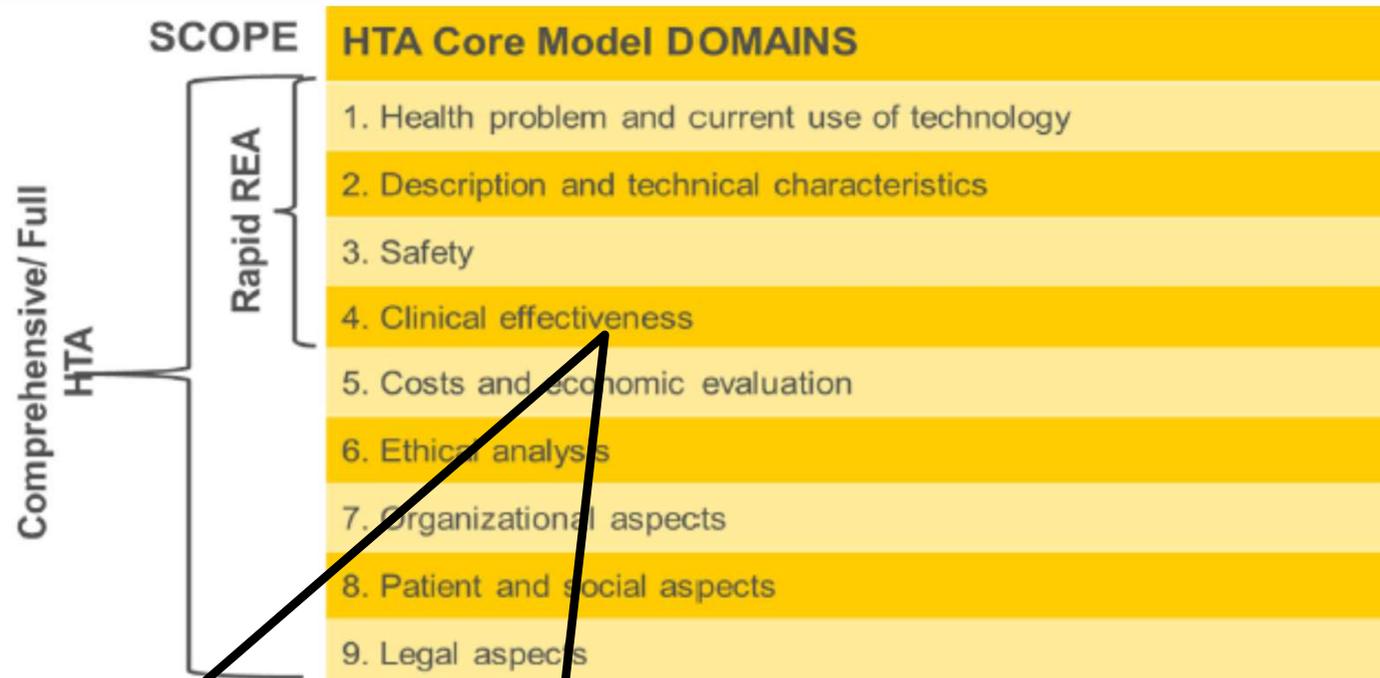
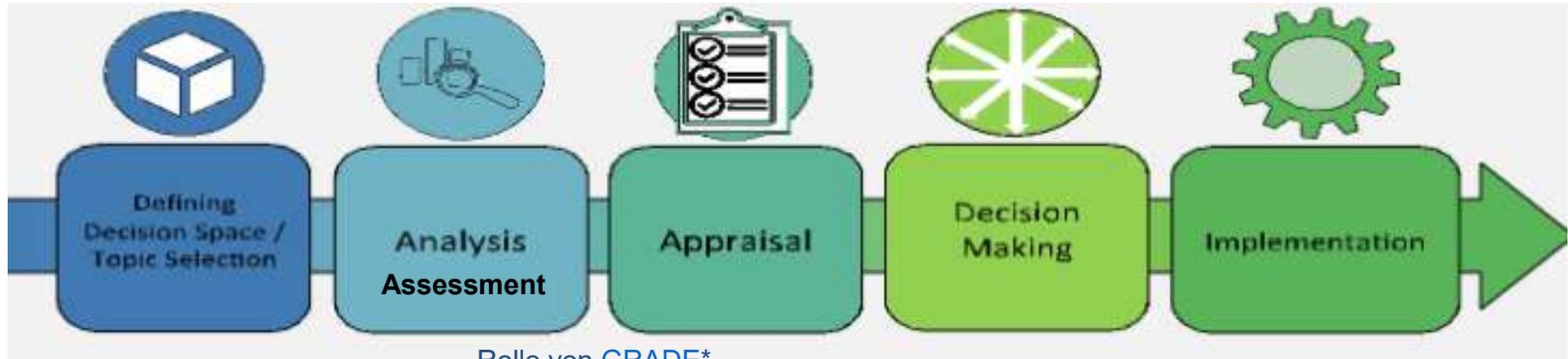


Fig. 1 – The domains of the HTA Core Model. HTA, health technology assessment; REA, relative effectiveness assessment.

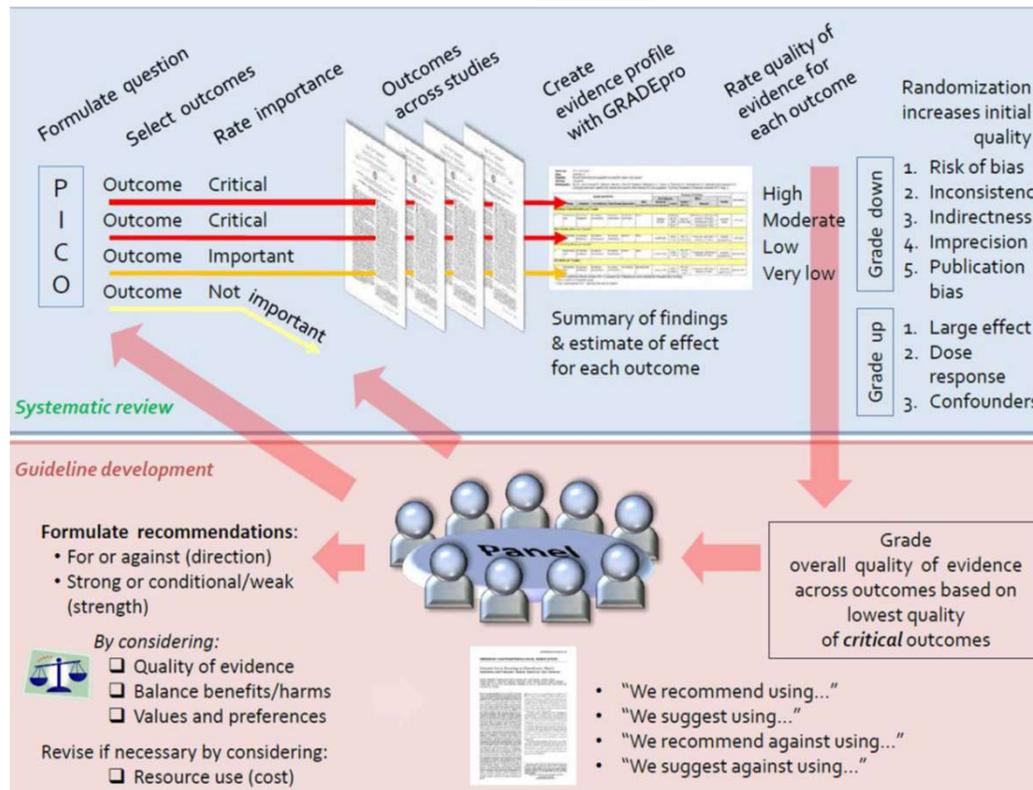
Unterscheidung *Efficacy*, *Effectiveness* – am Ende interessiert die *Real-world effectiveness*.

Wachsende Bedeutung von Methoden der kausalen Inferenz auf Basis von *Real world*-Daten, Beobachtungsdaten, z.B. *Target trial emulation*: Studienbeispiel Antoine et al. [J Nat Canc Inst 2023;115:971–980](#); systematische Übersicht Rider et al. [Am J Epidemiology, in press](#).

Schritte HTA-Prozess



Rolle von [GRADE](#)*



Quelle: Siegfried, N., Wilkinson, T., & Hofman, K. (2017). [Where from and where to for health technology assessment in South Africa? A legal and policy landscape analysis](#). *South African Health Review 2017*. Durban: Health Systems Trust 2017, pp. 42-48.

*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Überblick

- Kostenentwicklung im Gesundheitswesen und in der Onkologie
- Bestimmung von Benefit (Nutzen)
- Bestimmung und Bewertung Kosten-Nutzen-Verhältnis
- Wie breit/umfassend soll die Bewertung sein?
- Fortschritt in der Onkologie: Nutzengewinn mit Kollateralschäden?

Zwiespältigkeit bei Markteinführung bleibt oft bestehen

- «We included all originator anticancer drugs with initially ambiguous benefit-risk profiles that received marketing authorisation by the EMA between January 1, 2009 and May 31, 2015.»
- «Conclusion: One-third of oncology drugs with ambiguous benefit-risk profiles at the time of approval fail to demonstrate a survival benefit even after several years of marketing»



Original Research

Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015



N. Grössmann ^{a,c,*}, M. Robausch ^{a,b}, K. Rosian ^a, C. Wild ^a, J. Simon ^{c,d}

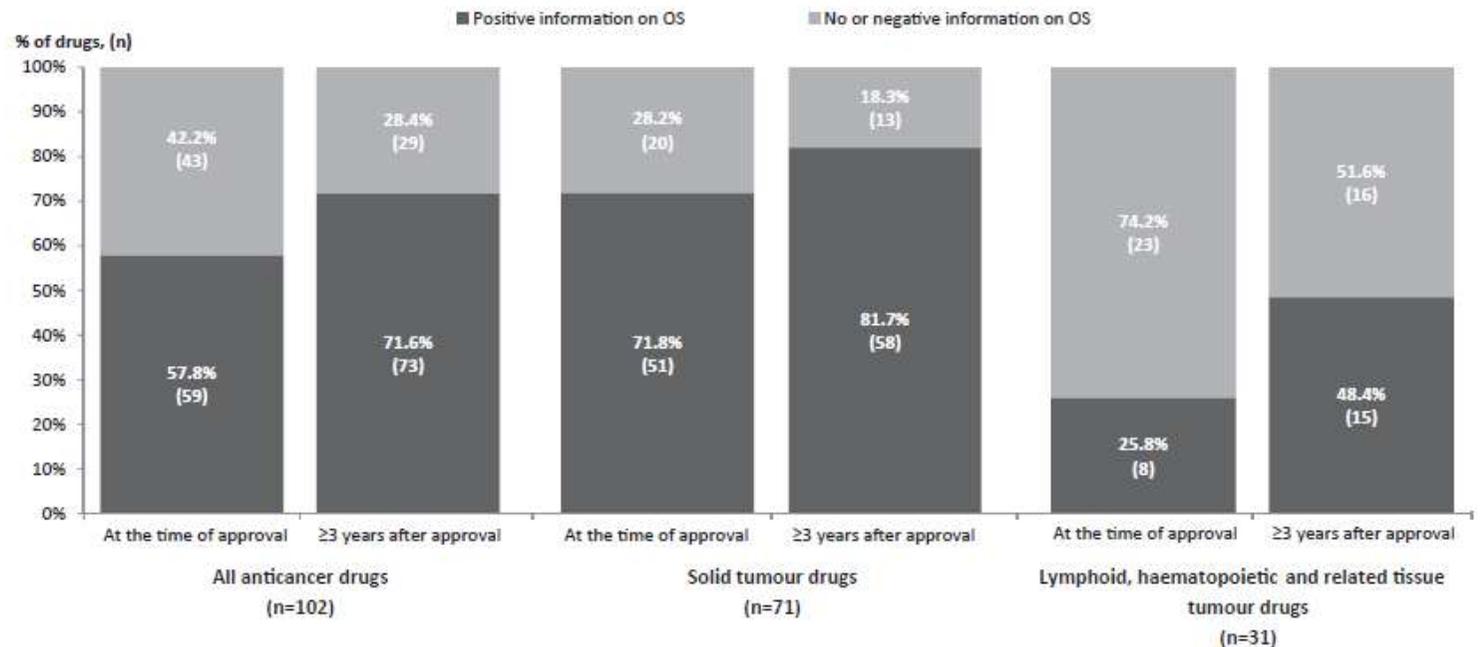


Fig. 1. Availability of evidence on overall survival for EMA-approved oncology drugs at the time of marketing authorisation and after at least 3 years of approval. OS, overall survival; EMA, European Medicines Agency.

Accelerated approvals



Oncology's trial and error: Analysis of the FDA withdrawn accelerated approvals

Anthony J. Preziosi, Ronny Priefer*

[Life Sciences 2024;346:122615](#)

- 2011 and 2020:
8 accelerated approvals
withdrawn, average of 2/year
- 2021 and 2022:
7 each
- 2023:
65 ongoing accelerated
approvals, «however, at the time
of this submission, four have
been removed [...] with little
information disclosed about the
reason for withdrawal»

«From 1999 through 2022, 78 oncology related drugs, with 111 cancer-specific indications, were granted the [...] accelerated approval by the FDA [...]. Of these 78 oncology-related drugs, 17 (~22 %), spanning 22 cancer-specific indications, have been withdrawn from the market. Nine were classical small molecules, while the remainder was biologics.»

Nutzen neuer Onkologika – Rolle von Alter und Dosis

Age and Ageing 2018; 47: 654–660
doi: 10.1093/ageing/afy079
Published electronically 19 May 2018

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Do older and younger patients derive similar survival benefits from novel oncology drugs? A systematic review and meta-analysis

VANESSA S. ARCIERO¹, SIERRA CHENG¹, ROBERT MASON¹, ERICA McDONALD¹, RONAK SALUJA¹,
KELVIN K.W. CHAN^{1,2,3}

«Conclusion: [...] older and young patients, who fulfil clinical trial eligibility, may derive similar relative survival benefits from novel oncology drugs. There is, [...], a need to report age-based toxicity and QOL results to support patient discussions regarding the balance of treatment benefit and harm, to encourage informed decision-making.»

[Age and Ageing 2018; 47: 654–660](#)

Beide Aspekte haben Implikationen für Kosten und Kosten-Nutzen-Relation

Dosisoptimierung als wichtiges Thema
Rahman et al. [Clin Pharmacol Ther 2024;116:577-591](#)

[Dosage optimization] «initiative stems from the availability of targeted drugs and from the demand for more tolerable dosages from patients, caregivers, and advocates. Reforming dosage optimization for oncology drugs requires a paradigm shift from the one employed for cytotoxic chemotherapy to one that understands and considers the unique attributes of targeted therapy, immunotherapy, and cellular therapy.»



Figure 3 Shared responsibilities of key stakeholders.

Trade-offs zwischen neuen und etablierten Medikamenten?

- Wie war der Netto-Gesundheitsnutzen (Metrik: QALYs) der zwischen 2000 und 2020 von NICE neu empfohlenen Medikamente?
- Gesundheitsnutzen von 332 Medikamenten, davon 144 (43%) onkologischen, hypothetisch verglichen mit Situation, in der die entsprechenden Mittel für etablierte Medikamente ausgegeben worden wären
- Resultat: Verlust von 1.25 Millionen QALYs auf Bevölkerungsebene
- «The net health effect of new drugs became progressively more negative over time (figure 5A), driven primarily by the net impact of wider use of oncology and immunology drugs (figure 5B).»
- UK-fokussiert und sicherlich methodische Tücken!

[Lancet 2025;405:50-60](https://www.thelancet.com/journal/S0140-6736(25)00050-6)

Population-health impact of new drugs recommended by the National Institute for Health and Care Excellence in England during 2000–20: a retrospective analysis

Huseyin Naci, Peter Murphy, Beth Woods, James Lomas, Jinru Wei, Irene Papanicolas

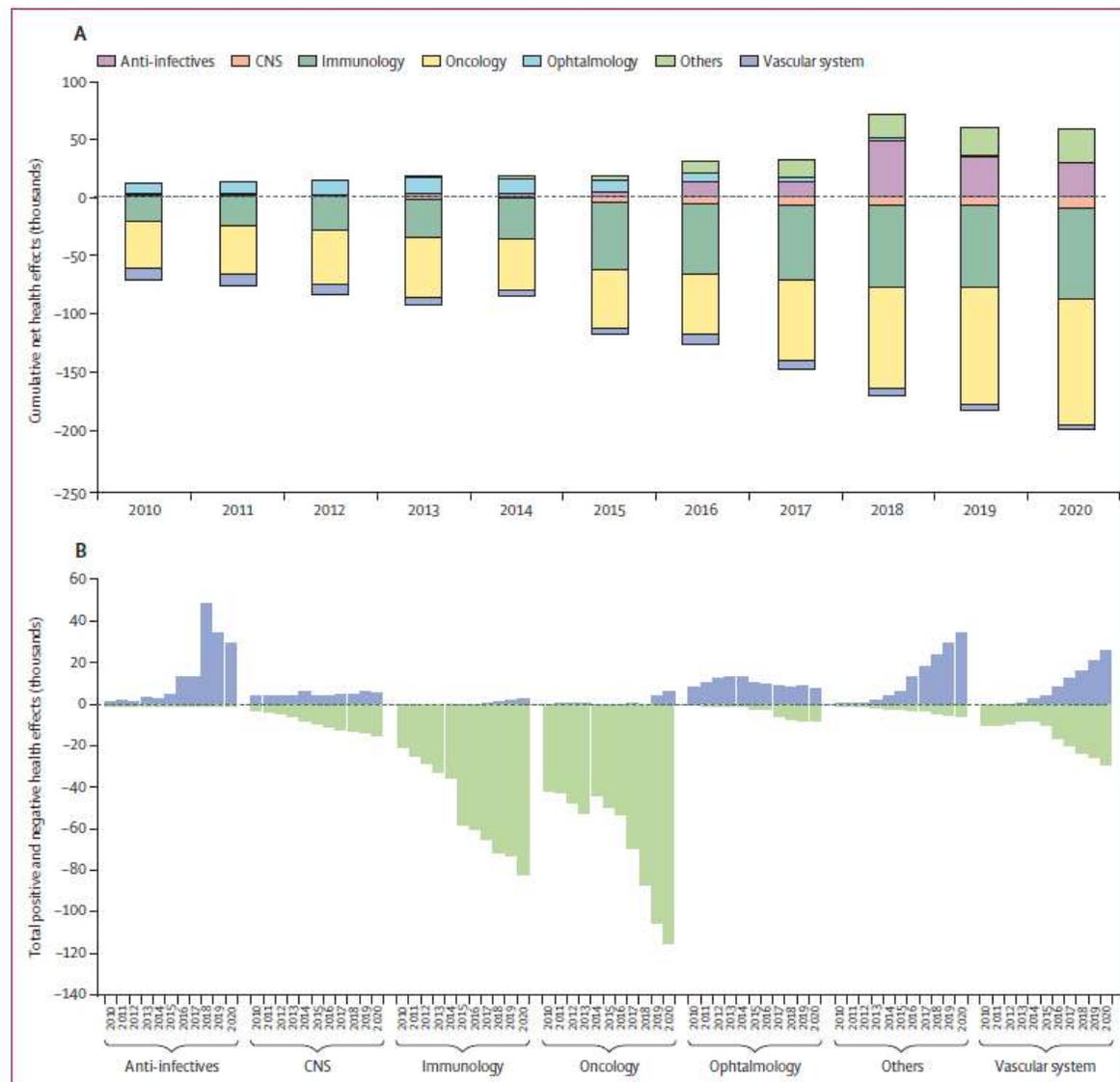


Figure 5: Population-health impact of new drugs recommended by NICE in England during 2010–20 (A) Overall net health effects of 179 new drugs recommended by NICE over time and by therapeutic area. (B) Sum of net health effects for drug indications with positive and negative effects by therapy and year. The figure excludes four drugs for which patient numbers could not be estimated (appendix p 9). Negative values indicate that more QALYs could be gained if the additional resources required for new drugs were reallocated to other National Health Service treatments. NICE=National Institute for Health and Care Excellence. QALYs=quality-adjusted life-years.

Fazit

- Die Kosten- und Preisentwicklung ist problematisch, in der Onkologie noch mehr als in anderen Bereichen der Gesundheitsversorgung
- Sie stellt die solidarischen Finanzierungssysteme in Europa auf den Prüfstand
- Hohe Kosten neuer Behandlungen können in manchen Situationen die Finanzierung etablierter Behandlungen beschädigen
- Die Bestimmung des Benefits (Nutzens) ist komplex. Resultate klinischer Studien sind eine zentrale, aber keine ausreichende Basis
 - Letztlich interessiert die *Real-world effectiveness*
 - Kurze Beobachtungszeiträume verschärfen die Problematik
- Alle Systeme der Nutzenbestimmung haben Tücken, z.B.:
 - QALYs sind wenig individuell und eher für die Ebene gesundheitspolitischer Entscheide als für die Entscheidungsfindung auf Patient:innenebene geeignet
 - Multikriterien-Ansätze haben die Probleme des *Scoring*, der Gewichtung und der Überlappung von Kriterien
- Möglicher Beitrag der Forschung: Bereitstellung möglichst transparenter Information als Basis für gemeinsame Lösungssuche der Akteure

Kontakt

Prof. Dr. Matthias Schwenkglenks, MPH

University of Basel

Basel Center for Health Economics

Health Economics Facility, Department of Public Health

Institute of Pharmaceutical Medicine (ECPM)

Klingelbergstrasse 61

CH-4056 Basel

Tel. +41 61 207 19 49

Fax +41 61 207 19 48

m.schwenkglenks@unibas.ch

<https://www.bche.ch/home.html>

<https://hef.medizin.unibas.ch/en/>

<https://ecpm.unibas.ch/>

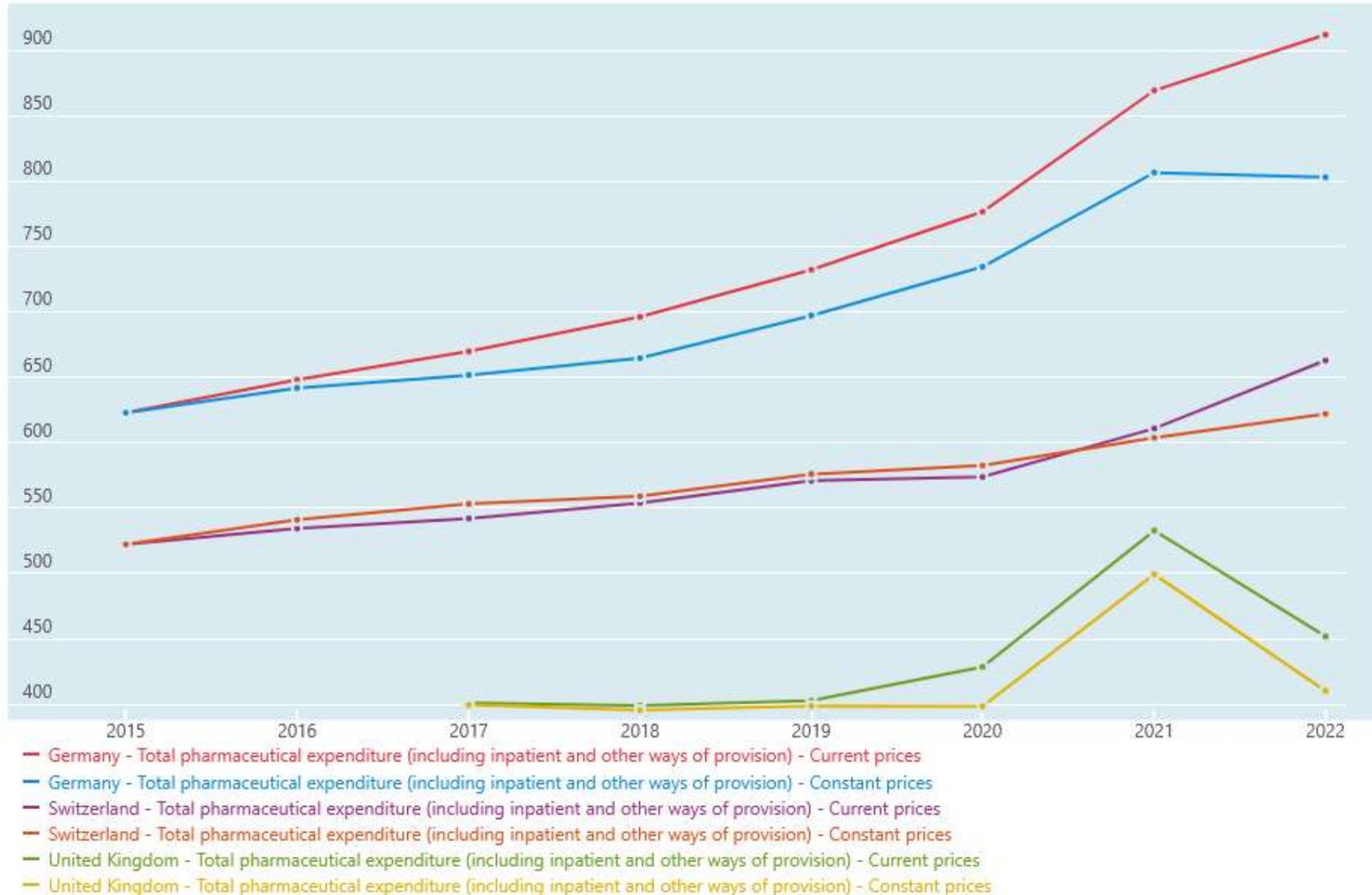
Reserve

Medikamentenausgaben pro Kopf (EUR, kaufkraftbereinigt)

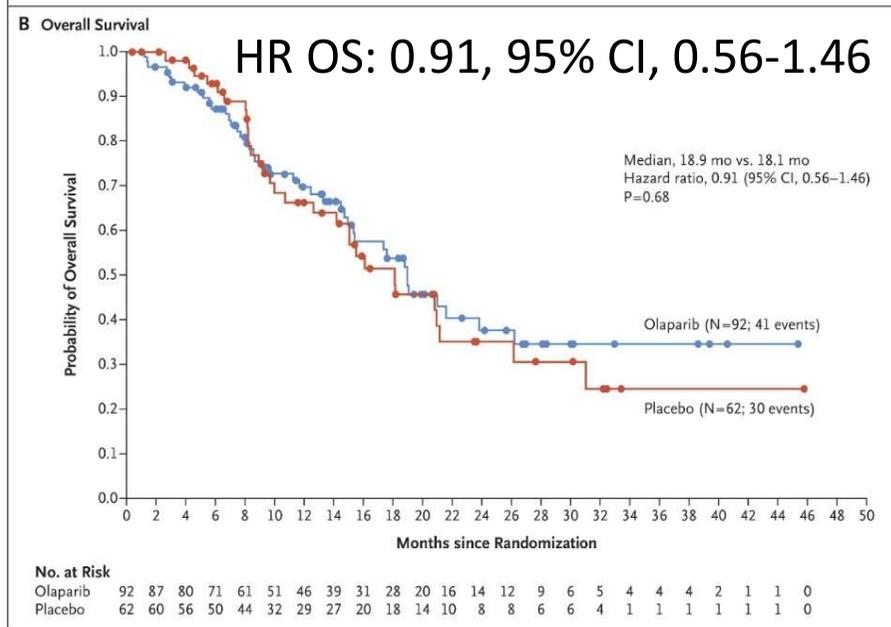
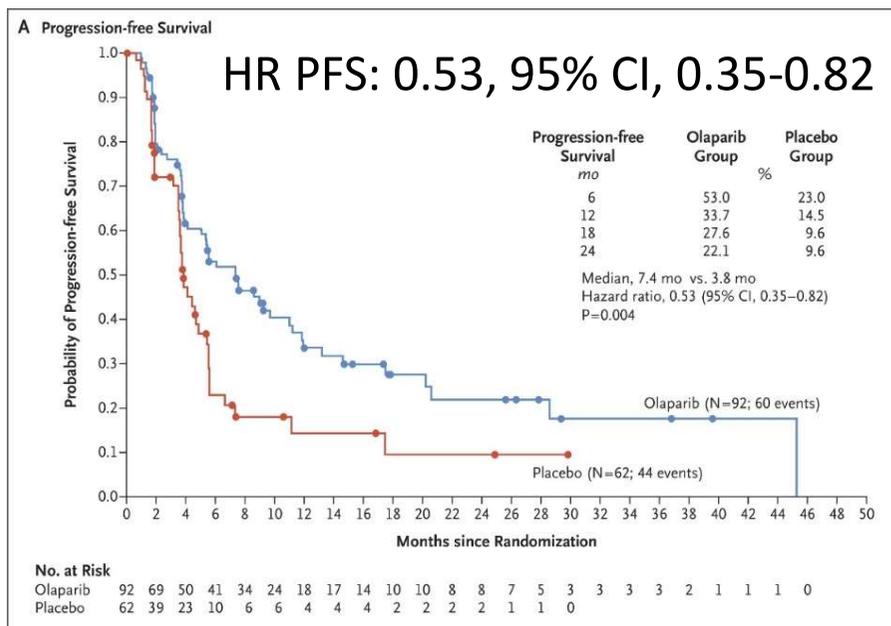
Health expenditure and financing i

Frequency of observation: Annual • Measure: Expenditure • Health function: Total pharmaceutical expenditure (including inpatient and other ways of provision)

[Quelle: OECD](#)



Olaparib beim Pankreaskarzinom: POLO-Trial



ORIGINAL ARTICLE

f X in e

Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

Authors: Talia Golan, M.D., Pascal Hammel, M.D., Ph.D., Michele Reni, M.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Teresa Macarulla, M.D., Ph.D., Michael J. Hall, M.D., Joon-Oh Park, M.D., Ph.D., , and Hedy L. Kindler, M.D. [Author Info](#)

[N Engl J Med 2019;381:317-27.](#)

Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

Hedy L. Kindler, MD¹; Pascal Hammel, MD, PhD²; Michele Reni, MD³; Eric Van Cutsem, MD, PhD⁴; Teresa Macarulla, MD, PhD⁵; Michael J. Hall, MD⁶; Joon Oh Park, MD, PhD⁷; Daniel Hochhauser, MD, PhD⁸; Dirk Arnold, MD, PhD⁹; Do-Youn Oh, MD, PhD¹⁰; Anke Reinacher-Schick, MD, PhD¹¹; Giampaolo Tortora, MD, PhD¹²; Hana Algül, MD, PhD, MPH¹³; Eileen M. O'Reilly, MD¹⁴; Sonal Bordia, MD¹⁵; David McGuinness, MSc¹⁶; Karen Cui, MD, PhD¹⁷; Gershon Y. Locker, MD¹⁷; and Talia Golan, MD¹⁸

No statistically significant OS benefit was observed (median 19.0 v 19.2 months; hazard ratio [HR], 0.83; 95% CI, 0.56 to 1.22; P = .3487). Kaplan-Meier OS curves separated at approximately 24 months, and the estimated 3-year survival after random assignment was 33.9% versus 17.8%, respectively. Median time to first subsequent cancer therapy or death (HR, 0.44; 95% CI, 0.30 to 0.66; P, .0001), time to second subsequent cancer therapy or death (HR, 0.61; 95% CI, 0.42 to 0.89; P = .0111), and time to discontinuation of study treatment or death (HR, 0.43; 95% CI, 0.29 to 0.63; P, .0001) significantly favored olaparib. [J Clin Oncol 2022;40:3929-3939](#)

Olaparib beim Pankreaskarzinom: Beispiel für eine fragwürdige Analyse

Wu, Shi. Cost-Effectiveness of Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. [J Natl Compr Canc Netw 2020;18:1528-36](#)

disease progression measure. Because the primary endpoint was PFS and the data maturity of OS was <50% in the POLO trial,⁸ the current analysis adopted the cost and health outcomes in the PFS state as the primary endpoints, and the cost and health outcomes in the whole disease course, including PFD, PD, and death, were used as the secondary endpoints.

ature. The incremental cost-utility ratio, incremental net-health benefit, and incremental monetary benefit were measured. Subgroup analysis, one-way analysis, and probabilistic sensitivity analysis were performed to explore the model uncertainties. **Results:** Maintenance olaparib had an incremental cost-utility ratio of \$191,596 per additional progression-free survival (PFS) quality-adjusted life-year (QALY) gained, with a high cost of \$132,287 and 0.691 PFS QALY gained, compared with results for a placebo. Subgroup analysis indicated that maintenance

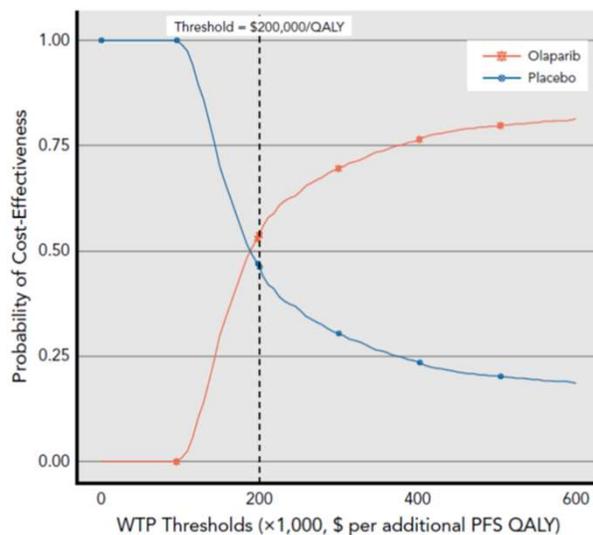


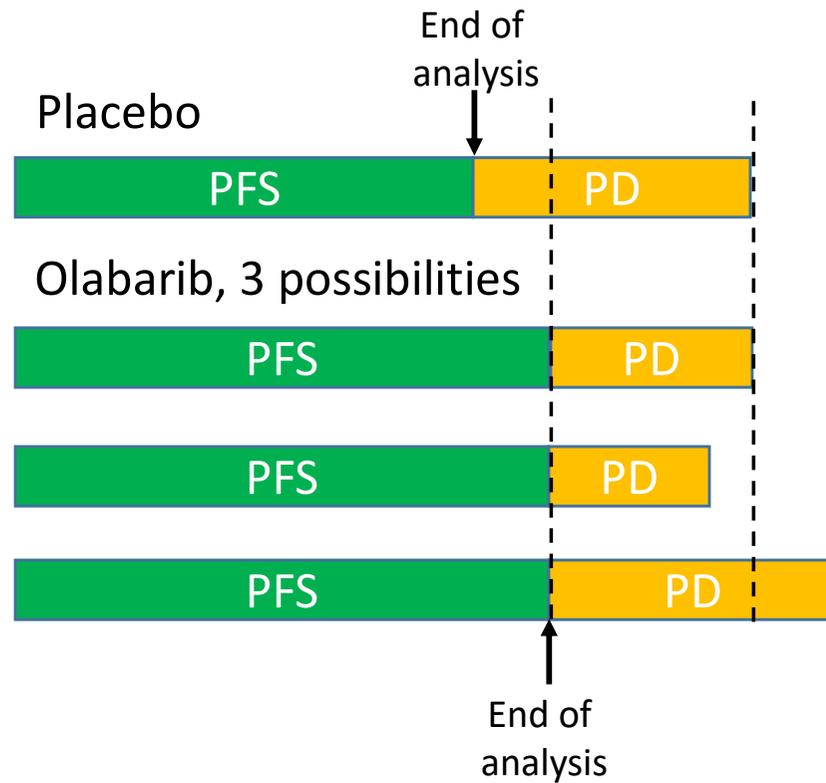
Figure 4. Cost-effectiveness acceptability curves of maintenance olaparib versus placebo. Abbreviations: PFS, progression-free survival; QALY, quality-adjusted life-year; WTP, willingness to pay.

In the whole disease course, maintenance olaparib provided an additional 0.483 QALYs (~5.8 quality-adjusted life-months) and 0.579 overall life-years (~6.9 life-months), with an incremental cost of \$128,266 compared with placebo, which resulted in an ICUR of \$265,290 per additional QALY gained and an ICER of \$221,789 per additional life-year gained. The INHB was -0.158 QALYs,

HR of PFS between maintenance olaparib and placebo	0.53	0.35–0.82
HR of OS between maintenance olaparib and placebo	0.91	0.56–1.46

Warum genau sind «PFS QALYs» problematisch?

Mean survival durations (assuming all events observed)



Analyse für die Schweiz

RESEARCH ARTICLE

Olaparib not cost-effective as maintenance therapy for platinum-sensitive, *BRCA1/2* germline-mutated metastatic pancreatic cancer

Tarun Mehra¹*, Judith E. Lupatsch², Thibaud Kössler³, Konstantin Dedes⁴, Alexander Reinhard Siebenhüner⁵, Roger von Moos⁶, Andreas Wicki⁷‡, Matthias E. Schwenkglenks⁸‡

[PLoS ONE 2024;19: e0301271](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301271)

Methods

Based on data from the POLO trial, published literature and local cost data, we developed a partitioned survival model of olaparib maintenance including full costs for *BRCA1/2* germline testing compared to FOLFIRI maintenance chemotherapy and watch-and-wait. We calculated the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for the base case and several scenario analyses and estimated 5-year budget impact.

Table 1. Utilities.

Utilities	Value
<i>Base case</i>	
PFS	0.81
PD	0.73
<i>Scenario</i>	
PD	0.58

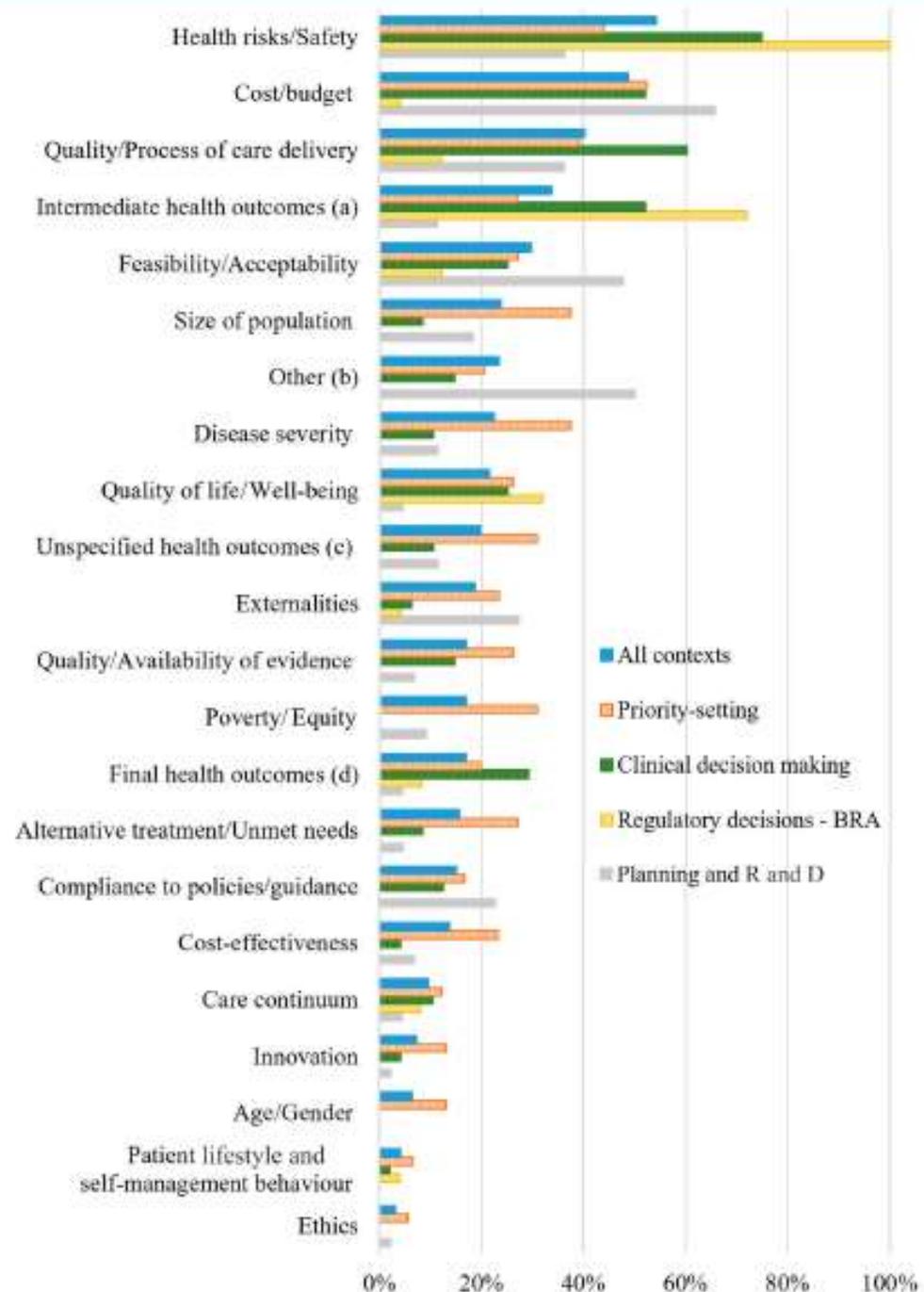
Table 2. Results from cost-effectiveness analysis.

Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	ICER ³
Base Case					
Observation	110,445	141,212	1.43	0.05	2,711,716
Maintenance	136,252	115,405	1.43	0.05	2,217,083
Olaparib	251,657		1.48		
Scenarios					
1 Olaparib—25%	231,330	120,884	1.48	0.05	2,322,345
2 Olaparib OS curve	279,133	168,688	1.79	0.36	468,605
3 Different PD QALY¹					
Observation	110,445		1.22		
Olaparib	251,657	141,212	1.37	0.15	943,604

MCDA: Beispiele für Kriterien

Gongora-Salazar et al. The Use of Multicriteria Decision Analysis to Support Decision Making in Healthcare: An Updated Systematic Literature Review. [Value Health. 2023;26:780–790](#)

Figure 3. Criteria used by decision context.



BRA indicates benefit-risk assessment; HbA1c, hemoglobin A1c; R&D, research and development. (A) Biomedical, physiological, and clinical health outcomes, for example, "reduction of HbA1c by 0.5%." (B) Other criteria that we did not classify (eg, "Total distance to the nearest hospital," "The type of medical insurance and its place of belonging," or criteria called as "Others" in the studies directly). (C) Unspecified health outcomes, such as "Improvement of efficacy/effectiveness." (D) Final health outcomes, such as mortality (eg, death from pulmonary tuberculosis) or life expectancy gains.

Table 1 – Value elements inventory.

Elements of value	Type of element	Features of medical technologies in which element is relevant in value assessment	Consideration under health care perspective [§]	Consideration under societal perspective [§]
Net costs [*]	Core	All	Yes	Yes
QALYs gained [*]	Core	All	Yes	Yes
Productivity [†]	Common but inconsistently included	Relevant when treatment has an impact on productivity	No	Yes
Adherence-improving factors [†]	Common but inconsistently included	Relevant when features of the treatment itself improve adherence with the treatment	Yes	Yes
Value of reduction of uncertainty due to a new diagnostic [‡]	Novel	Relevant when the treatment is accompanied by a companion diagnostic test	Yes	Yes
Fear of contagion [‡]	Fear (novel)	Relevant when dealing with treatments for infectious diseases	Yes	Yes
Risk of contagion [‡]	Risk (common)			
Insurance value [‡]	Novel	Relevant when baseline health status is particularly poor	No	Yes
Severity of disease [‡]	Novel	Relevant when considering treatments for end-of-life care or high-severity conditions	No	Yes
Value of hope [‡]	Novel	Relevant when therapies have uncertain effects that cannot be predicted beforehand by a diagnostic test	No	Yes
Real option value [‡]	Novel	Relevant when technology extends the life of patient	No	Yes
Equity [‡]	Novel	All	No	Yes
Scientific spillovers [‡]	Novel	Relevant when technology identifies a new mechanism of action or mode of delivery	No	Yes

QALY, quality-adjusted life-year.

* Core elements of value.

† Common but inconsistently used elements of value.

‡ Potential novel elements of value.

§ Health care versus societal perspectives are as defined by the Second Panel on Cost-Effectiveness.

Lakdawalla et al. [Value Health 2018;21:131-139](#)

Pharmakogenetik

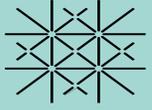
in der onkologischen Therapie

PD Dr. phil. II Markus L. Lampert, MSc(Pharm), ClinPharmFPH, FESCP
Leitender Apotheker (Solothurner Spitäler)
Privatzent für Klinische Pharmazie (Universität Basel)
20. Mai 2025 – Symposium der Pharmazeutischen Gesellschaft Basel



Deklaration von Interessenskonflikten.

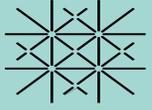
Finanzielle oder Eigentümerinteressen irgendeiner Art in der pharmazeutischen Industrie und anderen Firmen des Gesundheitssystems: Aktien, Beteiligungen, Obligationen, Eigentumsrechte, Patentrechte usw.	keine
Tätigkeiten für die pharmazeutische Industrie und andere Firmen des Gesundheitssystems: Anstellungs- oder Auftragsverhältnisse, Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Beiräte oder sonstige Berater- oder Gutachtertätigkeiten (auch unentgeltlich; jedoch keine einmalige / nicht wiederkehrende Aufträge)	keine
Drittmittel / Spenden von der pharmazeutischen Industrie oder anderen Firmen des Gesundheitssystems: an die Spitalapotheke, aber auch über Spitalfonds (Chefapotheker deklarieren alles; ansonsten werden nur Drittmittel / Spenden für Projekte, welche die Person selber betreffen, deklariert), keine punktuellen finanziellen Vorteile (wie z.B. Kongresseinladungen)	keine
Persönliche Beziehungen zu Personen der pharmazeutischen Industrie und anderen Firmen des Gesundheitssystems: Verwandtschaft 1. Grades und/oder Personen im gleichen Haushalt	keine
Sonstige Mitgliedschaften: Fachgesellschaften (inkl. Angabe der Funktion innerhalb der entsprechenden Gesellschaft), politische Parteien (demokratisch gewählte Abgeordnete auf kantonaler oder nationaler Ebene)	Schweizerischer Apothekerverband (pharmaSuisse) Verein schweizerischer Amts- und Spitalapotheker (GSASA) European Society of Clinical Pharmacy (past president)



Pharmakogenetik in der onkologischen Therapie

Inhaltsübersicht

- I. Einleitende Bemerkungen und Definitionen
- II. Pharmakogenetik und Onkologika
- III. Pharmakogenetik bei Supportivtherapien
- IV. Implementierung im klinischen Alltag
- V. Konklusion & Fragen



Pharmakogenetik in der onkologischen Therapie

Inhaltsübersicht

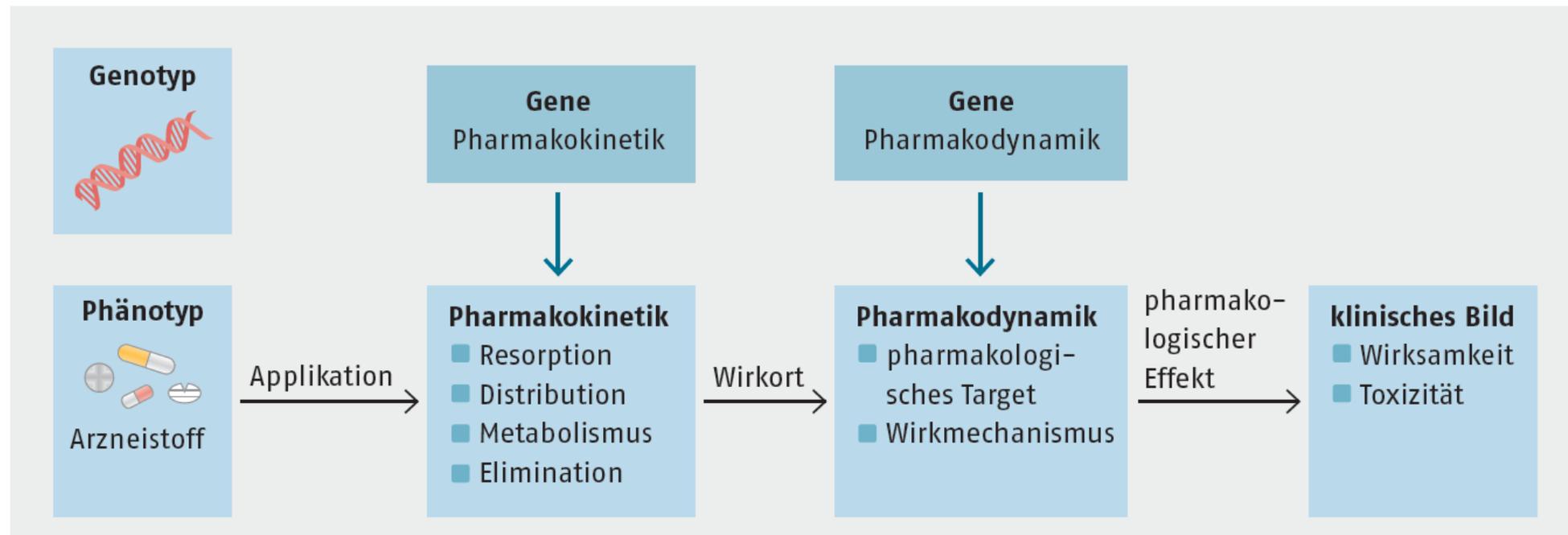
- I. Einleitende Bemerkungen und Definitionen**
- II. Pharmakogenetik und Onkologika
- III. Pharmakogenetik bei Supportivtherapien
- IV. Implementierung im klinischen Alltag
- V. Konklusion & Fragen

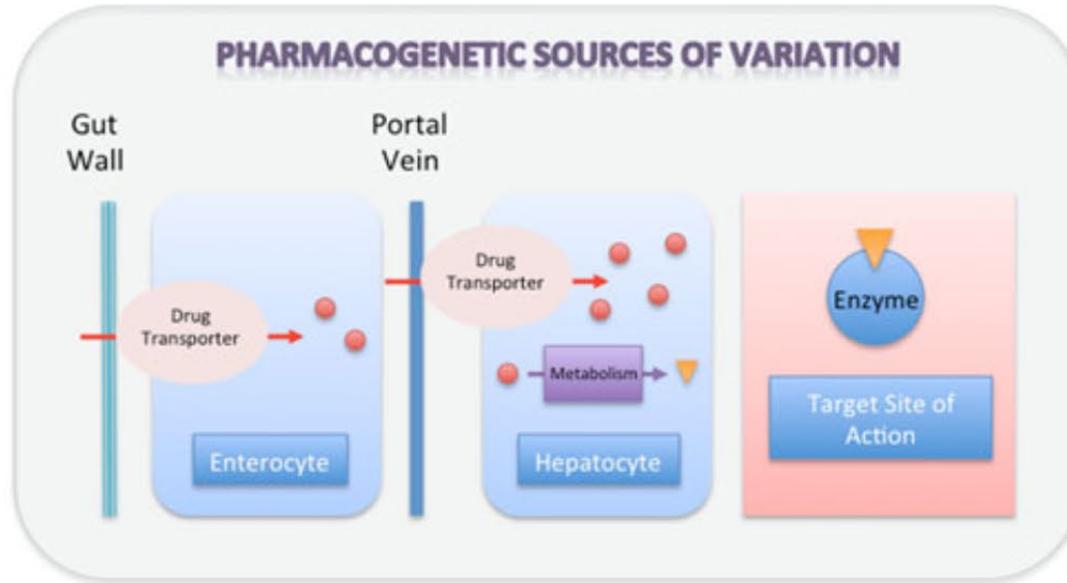


Pharmakogenetik - Definitionen

Die Untersuchung der **Unterschiede in der genetischen Ausstattung** von Patienten und deren **Wirkung auf Arzneimittel**.

→ Genetische **Polymorphismen (Genotyp)** welche zu einer sichtbar unterschiedlichen **Ausprägung (Phänotyp)** führen.

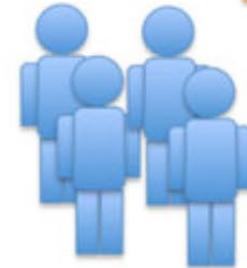




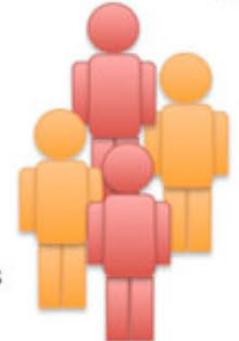
Non-Responders:
Increase dose or
alternative therapy



Responders



Adverse Drug Reactions:
Decrease dose or
alternative therapy



Genetische Varianten - Definitionen

Keimbahn-Varianten: durch die Eltern vererbte Varianten

Somatische-Varianten: im Verlauf des Lebens erworbene, nicht vererbliche Mutationen (i.d.R. durch Fehler im DNA-Replikationsprozess)

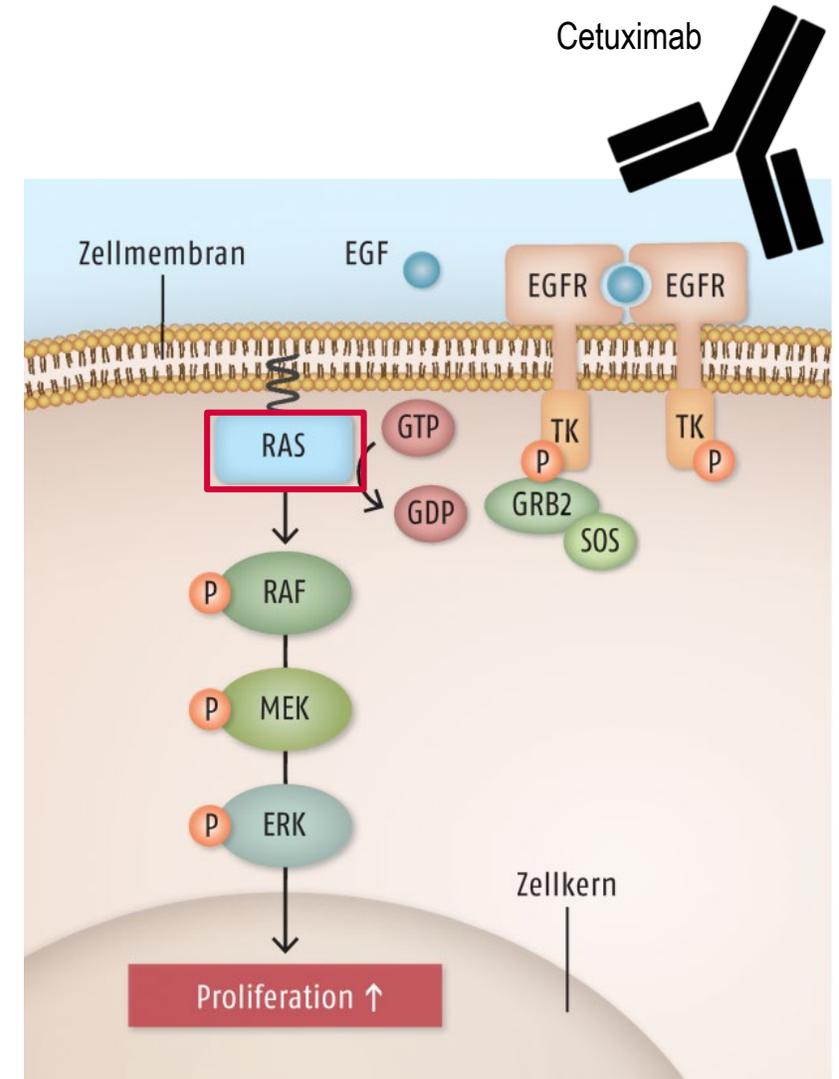
Somatische Varianten - Krebstherapie

Cetuximab (Erbix®)

Indikation Kolorektalkarzinom

Fachinformation: «*Der Nachweis des RAS Wildtypstatus (mit Ausschluss von Mutationen in KRAS und NRAS: Codon 12, 13 in Exon 2; Codon 59, 61 in Exon 3; Codon 117, 146 in Exon 4) muss vor Beginn der Cetuximab-Behandlung durchgeführt werden.*»

→ **Companion Diagnostic** = eine therapeutische Intervention (Bsp. *Erbix Behandlung*) muss zwingend in Kombination mit einem medizinischen Test (Bsp. *genetische Testung RAS*) durchgeführt werden.



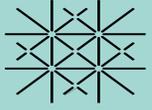
Somatische Varianten – Krebstherapie

-weitere Beispiele-

Table 1. Gene Interactions with FDA Approved Oncolytic Agents (11)*

Drug	Disease Indication (s)	Gene (s)
Level 1: Biomarker presence recognized by FDA as responsive to FDA-approved drugs for specified indication (s)		
Ado-trastuzumab emtansine	Breast cancer	ERBB2
Afatinib	Non-small cell lung cancer	EGFR
Alectinib	Non-small cell lung cancer	ALK
Binimetinib + encorafenib	Melanoma	BRAF
Brigatinib	Non-small cell lung cancer	ALK
Ceritinib	Non-small cell lung cancer	ALK
Cetuximab	Colorectal cancer	KRAS
Cobimetinib + vemurafenib	Melanoma	BRAF
Crizotinib	Non-small cell lung cancer	ALK, ROS1
Dabrafenib	Melanoma	BRAF
Dabrafenib + trametinib	Anaplastic thyroid cancer Non-small cell lung cancer Melanoma	BRAF
Dacomitinib	Non-small cell lung cancer	EGFR
Dasatinib	Acute lymphoid leukemia Chronic myelogenous leukemia	ABL1
Enasidenib	Acute myeloid leukemia	IDH2
Erlotinib	Non-small cell lung cancer	EGFR
Everolimus	CNS cancer	TSC1, TSC2
Gefitinib	Non-small cell lung cancer	EGFR
Imatinib	Acute lymphoid leukemia Chronic myelogenous leukemia Gastrointestinal stromal tumor Leukemia Myelodysplasia Myeloproliferative neoplasm Dermatofibrosarcoma protuberans	ABL1, KIT, PDGFRA, PDGFRB

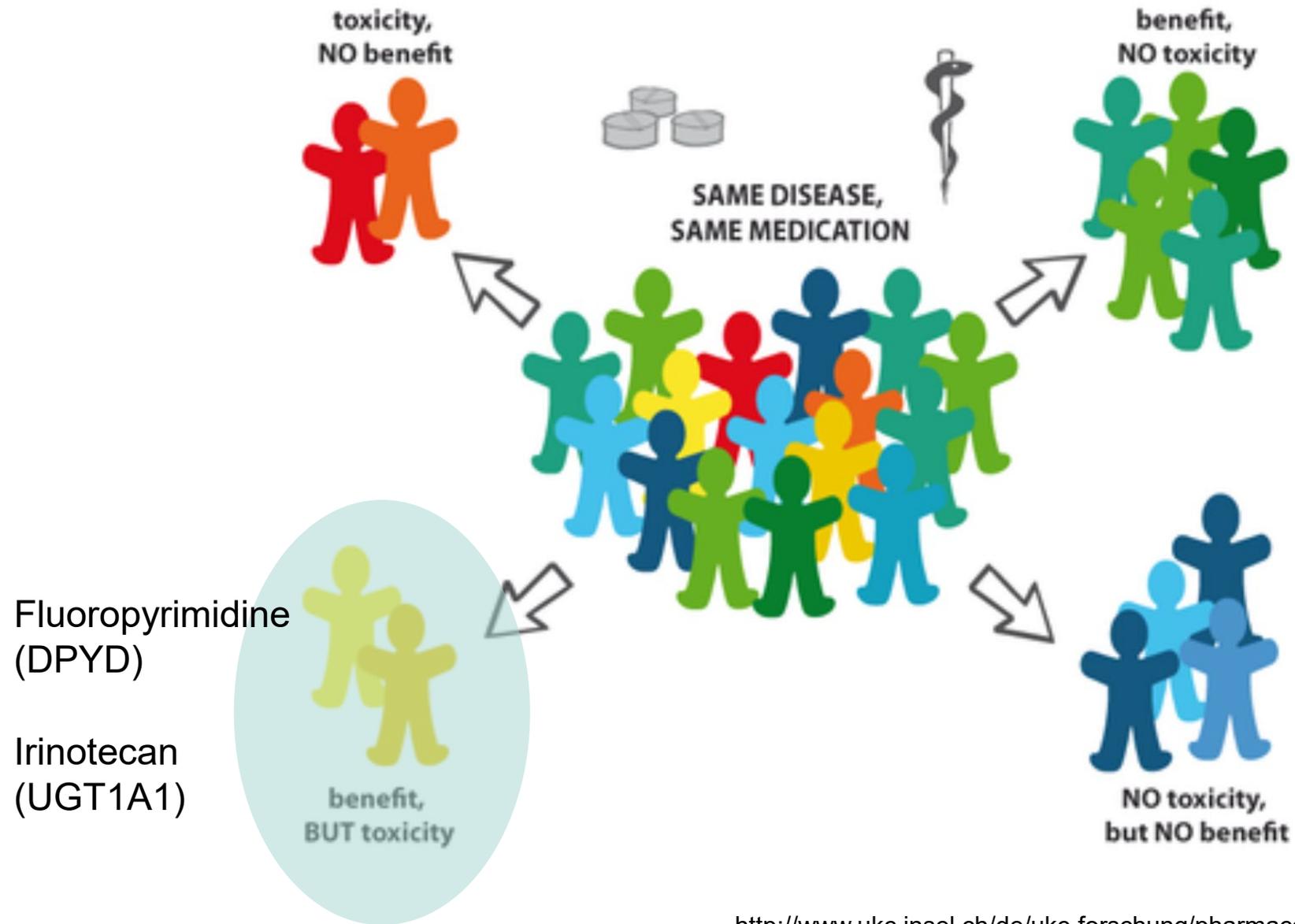
Ivosidenib	Acute myeloid leukemia	IDH1
Lapatinib	Breast cancer	ERBB2
Lapatinib + trastuzumab	Breast cancer	ERBB2
Neratinib	Breast cancer	ERBB2
Nilotinib	Chronic myelogenous leukemia	ABL1
Niraparib	Ovarian cancer	BRCA1, BRCA2
Nivolumab	Colorectal cancer	Microsatellite instability-high
Osimertinib	Non-small cell lung cancer	EGFR
Panitumumab	Colorectal cancer	KRAS
Pembrolizumab	All solid tumors	Microsatellite instability-high
Pertuzumab + trastuzumab	Breast cancer	ERBB2
Regorafenib	Gastrointestinal stromal tumor Colorectal cancer	KIT, KRAS
Rucaparib	Ovarian cancer	BRCA1, BRCA2
Sunitinib	Gastrointestinal stromal tumor	KIT
Trametinib	Melanoma	BRAF
Trastuzumab	Breast cancer, Esophagogastric cancer	ERBB2
Vemurafenib	Non-Langerhans cell histiocytosis/ Erdheim-Chester disease, Melanoma	BRAF



Pharmakogenetik in der onkologischen Therapie

Inhaltsübersicht

- I. Einleitende Bemerkungen und Definitionen
- II. Pharmakogenetik und Onkologika**
- III. Pharmakogenetik bei Supportivtherapien
- IV. Implementierung im klinischen Alltag
- V. Konklusion & Fragen



<http://www.ukc.insel.ch/de/ukc-forschung/pharmacogenomics-and-drug-metabolism/>

SwissMedic. Fluorouracil

Warnhinweise / Kontraindikationen:

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel

Seltene Fälle einer unerwarteten schweren Toxizität im Zusammenhang mit 5-Fluorouracil (z.B. Stomatitis, Diarrhö, Schleimhautentzündung, Neutropenie und Neurotoxizität) wurden einem Mangel an DPD-Aktivität zugeschrieben.

Patienten mit geringer oder fehlender DPD-Aktivität, einem am Abbau von Fluorouracil beteiligtem Enzym, tragen ein erhöhtes Risiko für schwere, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende, durch Fluorouracil verursachte unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Auch wenn DPD-Mangel nicht präzise definiert werden kann, ist bekannt, dass Patienten mit bestimmten homozygoten oder bestimmten gemischt-heterozygoten Mutationen am DPYD-Genlocus (z.B. die Varianten DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3), die ein vollständiges oder fast vollständiges Fehlen der Aktivität des DPD-Enzyms verursachen können (wie Labortests gezeigt haben), das höchste Risiko einer lebensbedrohlichen oder tödlichen Toxizität tragen und nicht mit 5-Fluorouracil behandelt werden dürfen (siehe unter «Kontraindikationen»). Bei Patienten mit vollständig fehlender DPD-Aktivität hat sich keine Dosis als sicher erwiesen.

Patienten mit bestimmten heterozygoten DPYD-Varianten (darunter die Varianten DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) weisen ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizität auf, wenn sie mit Fluoropyrimidinen behandelt werden.

2,6%–6,3% für die Variante c.1236G>A/HapB3 und bei 0,07% bis 0,1% für c.1679T>G. Die Genotypisierung auf diese Allele wird empfohlen, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Toxizität zu identifizieren. Es liegen nur wenige Daten zur Häufigkeit dieser DPYD-Varianten in anderen nicht kaukasischen Bevölkerungsgruppen vor. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere seltene Varianten möglicherweise ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere Toxizität verbunden sind.

Patienten mit partiellem DPD-Mangel (zum Beispiel Patienten mit heterozygoten Mutationen im DPYD-Gen), bei denen der Nutzen von 5-Fluorouracil gegenüber den Risiken überwiegt (unter Berücksichtigung der Eignung einer alternativen chemotherapeutischen Behandlung ohne Fluoropyrimidin), müssen mit höchster Vorsicht behandelt werden. Häufige Kontrollen mit Anpassung der Dosis je nach Toxizität sind erforderlich. Eine Senkung der Anfangsdosis kann bei diesen Patienten in

Die Häufigkeit des heterozygoten Genotyps DPYD*2A im DPYD-Gen von kaukasischen Patienten liegt bei ungefähr 1%, bei 1,1% für die Variante c.2846A>T, bei 2,6%–6,3% für die Variante c.1236G>A/HapB3 und bei 0,07% bis 0,1% für c.1679T>G. Die Genotypisierung auf diese Allele wird empfohlen, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Toxizität zu identifizieren. Es liegen nur wenige Daten zur Häufigkeit dieser DPYD-Varianten in anderen nicht kaukasischen

Bei Patienten, die auf die oben genannten Allele negativ getestet wurden, kann immer noch das Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestehen.

Bei Patienten mit unerkanntem DPD-Mangel, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, sowie bei Patienten, die negativ auf spezifische DPYD-Variationen getestet wurden, können lebensbedrohliche Toxizitäten auftreten, die sich in Form einer akuten Überdosierung manifestieren (siehe unter «Überdosierung»). Im Fall einer akuten Toxizität Grad 2–4 muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Ein dauerhafter Abbruch der Behandlung ist auf der Grundlage der klinischen Beurteilung von Beginn, Dauer und Schwere der beobachteten Toxizitäten in Betracht zu ziehen.

Fluorouracil. Rote Hand-Brief



04. Juni 2020

5-Fluorouracil- (i.v.), Capecitabin- und Tegafur-haltige Arzneimittel: Tests vor Behandlungsbeginn zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel, die ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizität haben

Sehr geehrte Angehörige der Gesundheitsberufe,

die Zulassungsinhaber von Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil i.v. (5-FU), Capecitabin oder Tegafur enthalten, möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über folgendes informieren:

Zusammenfassung

- **Patienten mit partiellem oder vollständigem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (DPD-Mangel) haben bei der Behandlung mit Fluoropyrimidinen (5-FU, Capecitabin, Tegafur) ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizität.**
- **Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Fluoropyrimidinen den Phänotyp und/oder Genotyp zu bestimmen.**
- **Die Behandlung mit 5-FU-, Capecitabin- oder Tegafur-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit bekanntem vollständigem DPD-Mangel kontraindiziert.**
- **Bei Patienten mit identifiziertem partiellem DPD-Mangel ist eine reduzierte Anfangsdosis in Betracht zu ziehen.**
- **Die therapeutische Arzneimittelüberwachung (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) von 5-Fluorouracil kann die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die kontinuierliche 5-Fluorouracil-Infusionen erhalten, verbessern.**

CPIC Guideline

Table 2 Recommended dosing of fluoropyrimidines^a by DPD phenotype

Phenotype	Implications for phenotypic measures	Dosing recommendations	Classification of recommendations ^b
<i>DPYD</i> normal metabolizer	Normal DPD activity and “normal” risk for fluoropyrimidine toxicity.	Based on genotype, there is no indication to change dose or therapy. Use label-recommended dosage and administration.	Strong
<i>DPYD</i> intermediate metabolizer	Decreased DPD activity (leukocyte DPD activity at 30% to 70% that of the normal population) and increased risk for severe or even fatal drug toxicity when treated with fluoropyrimidine drugs.	Reduce starting dose based on activity score followed by titration of dose based on toxicity ^c or therapeutic drug monitoring (if available). Activity score 1: Reduce dose by 50% Activity score 1.5: Reduce dose by 25% to 50%	Activity score 1: Strong Activity score 1.5: Moderate
<i>DPYD</i> poor metabolizer	Complete DPD deficiency and increased risk for severe or even fatal drug toxicity when treated with fluoropyrimidine drugs.	Activity score 0.5: Avoid use of 5-fluorouracil or 5-fluorouracil prodrug-based regimens. In the event, based on clinical advice, alternative agents are not considered a suitable therapeutic option, 5-fluorouracil should be administered at a strongly reduced dose ^d with early therapeutic drug monitoring. ^e Activity score 0: Avoid use of 5-fluorouracil or 5-fluorouracil prodrug-based regimens.	Strong

Machbarkeit und klinischer Nutzen?

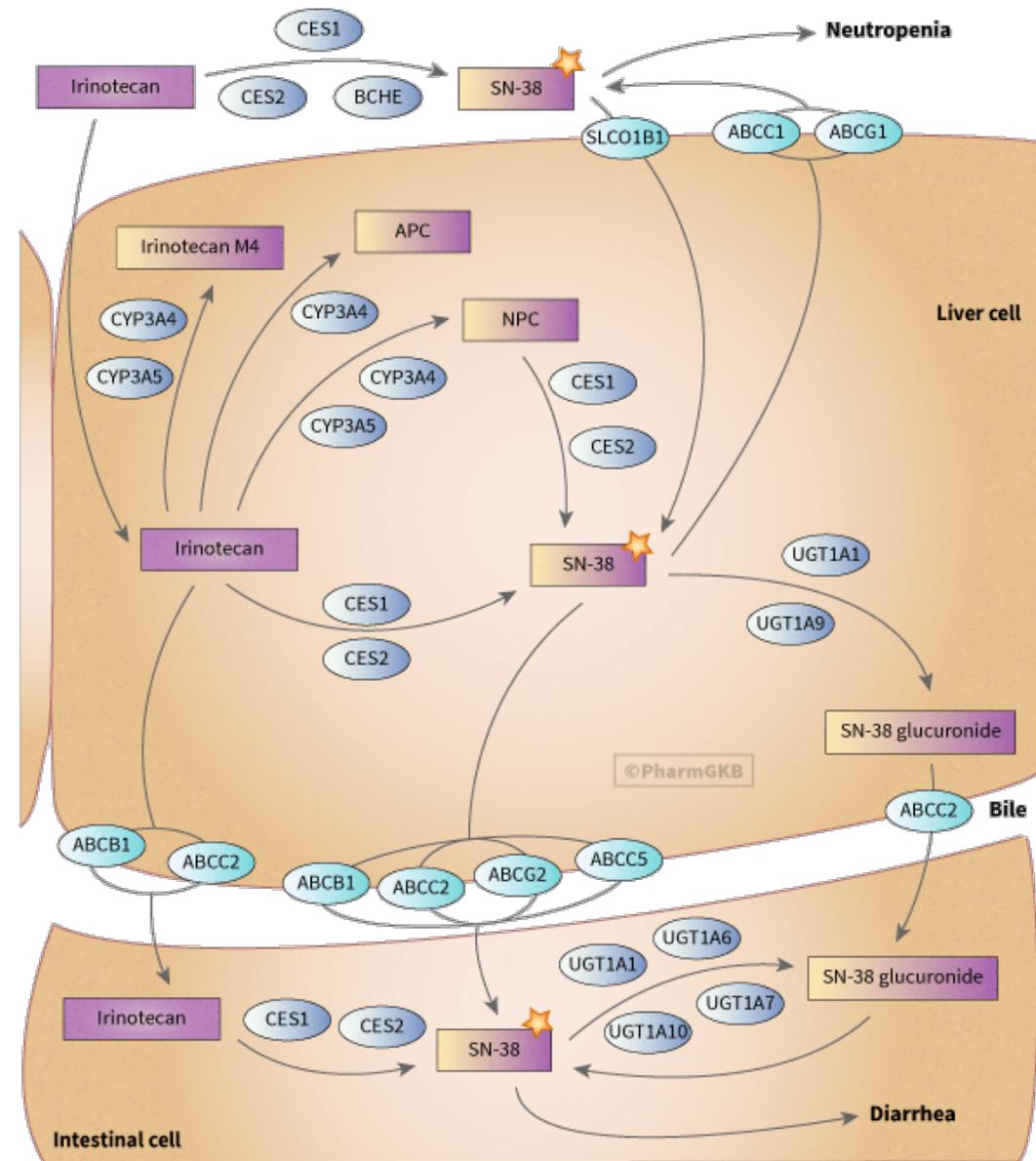
WHAT QUESTION DID THIS STUDY ADDRESS?

This study explored the feasibility of implementing a PGx screening program in Australia and evaluated whether *DPYD/UGT1A1* genotype-guided dosing could reduce severe fluoropyrimidine and irinotecan-related adverse events and hospitalizations, compared to standard body surface area dosing in historical controls.

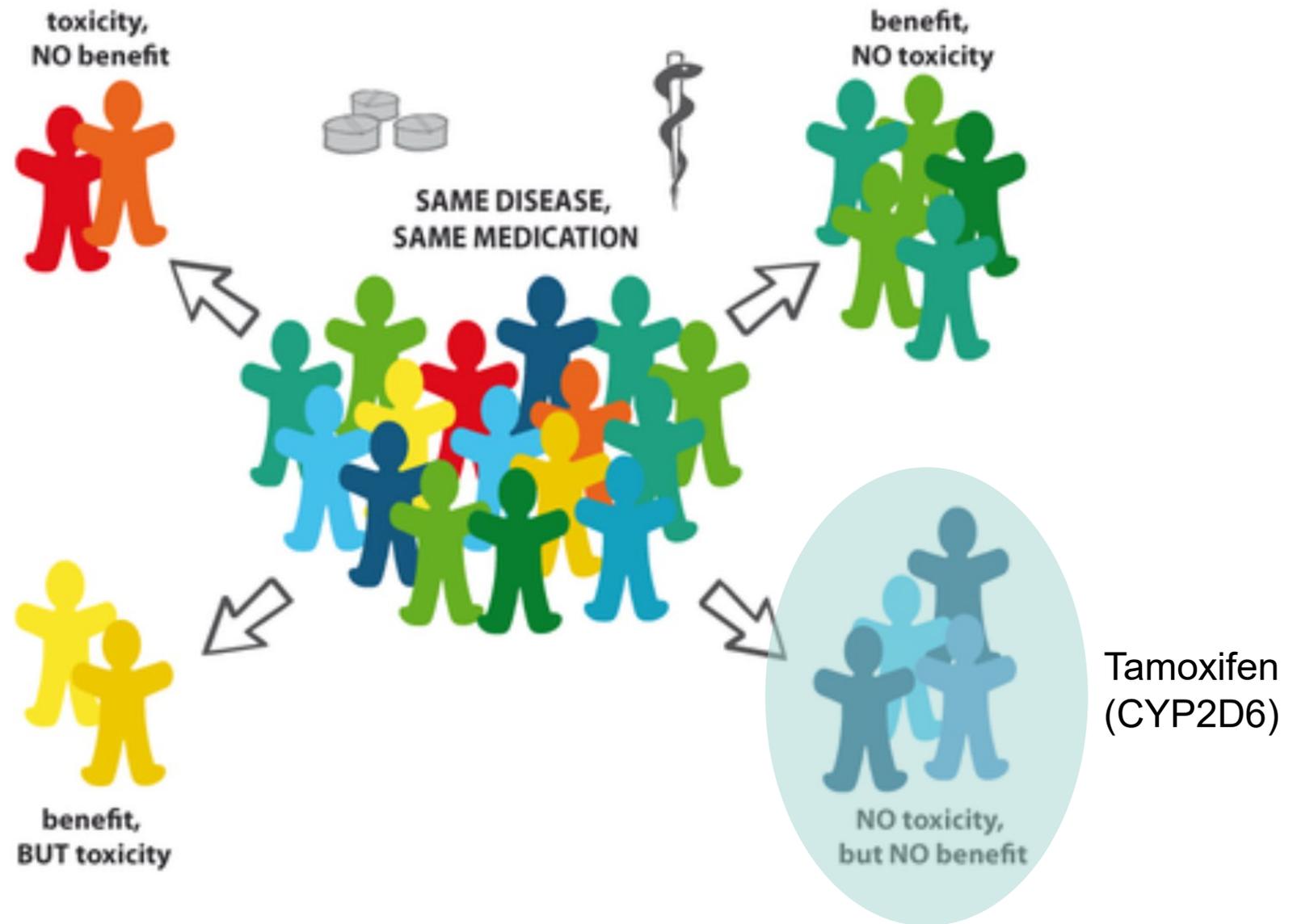
WHAT DOES THIS STUDY ADD TO OUR KNOWLEDGE?

We found that PGx screening was **feasible** in both metropolitan and regional Australian healthcare settings. The program efficiently collected patient genetic samples and delivered results **prior to planned treatment initiation**, enabling genotype-guided dosing. This approach **reduced severe toxicities**, hospitalizations, and **deaths** compared to historical controls.

Irinotecan Gastrointestinale Toxizität

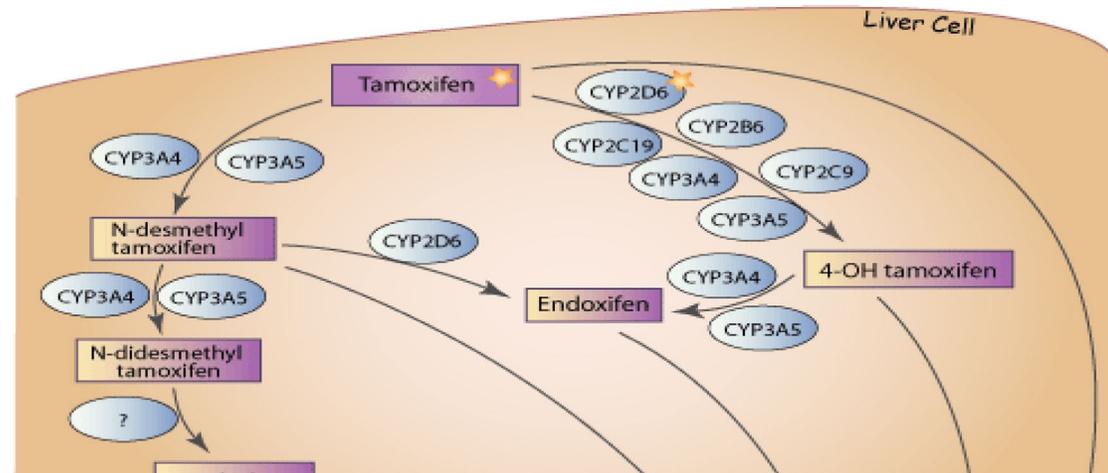


Michelle Whirl-Carrillo et al., "An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine," *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 110, no. 3 (2021): 563–572.



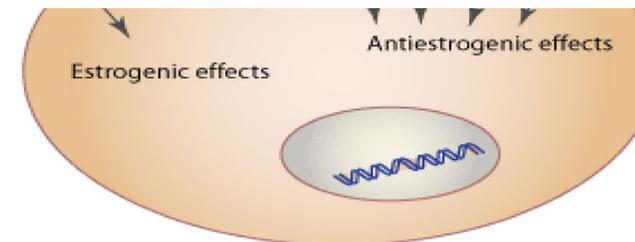
<http://www.ukc.insel.ch/de/ukc-forschung/pharmacogenomics-and-drug-metabolism/>

Tamoxifen



Metabolismus

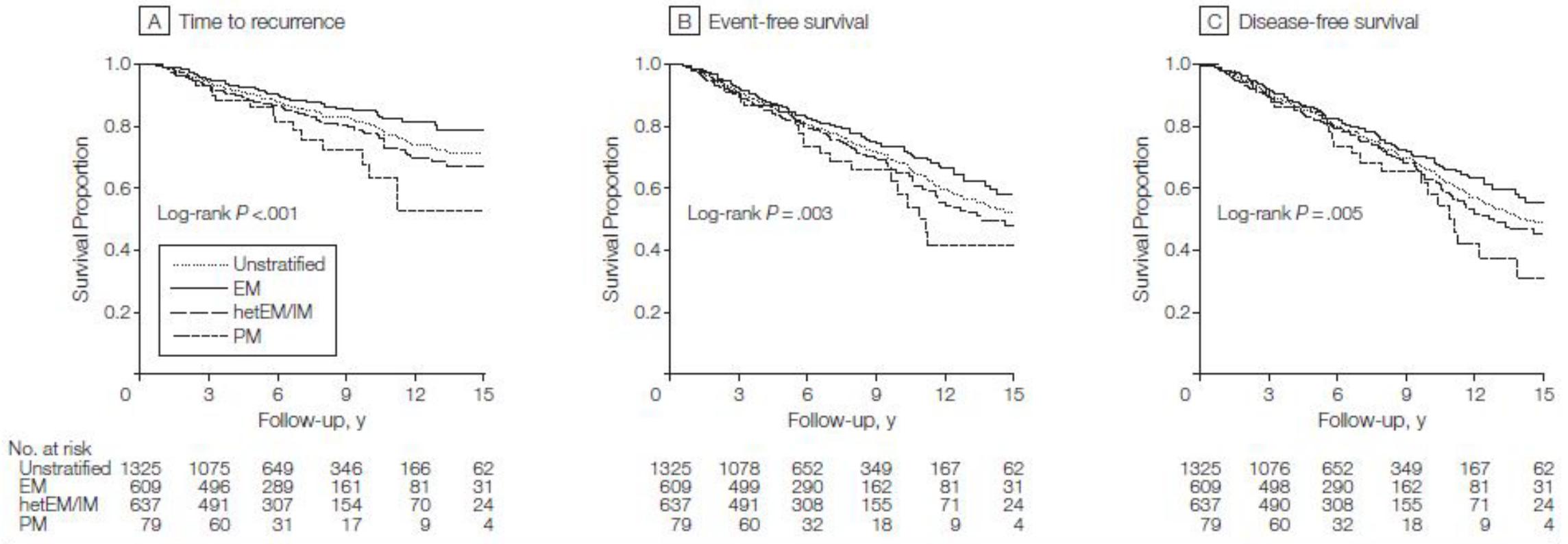
Tamoxifen wird unter Beteiligung des Cytochrom P450-Systems extensiv metabolisiert durch Hydroxylierung und Demethylierung sowie durch Konjugation. Die Bildung des Hauptmetaboliten N-Desmethyltamoxifen wird dabei hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. N-Desmethyltamoxifen wird dann durch CYP2D6 zu Endoxifen metabolisiert. Bei Patientinnen, welche einen Mangel an CYP2D6 aufweisen (sogenannte poor metaboliser), sind die Endoxifen-Konzentrationen etwa 75% tiefer als bei Patientinnen mit normaler CYP2D6-Aktivität (siehe auch «Eigenschaften/Wirkungen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).



Roberta Ferraldeschi and William G. Newman, "The Impact of CYP2D6 Genotyping on Tamoxifen Treatment," *Pharmaceuticals* 3, no. 4 (April 15, 2010): 1122–1138

CYP2D6-Genotyp und Wirksamkeit von Tamoxifen

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Time to Recurrence, Event-Free Survival, and Disease-Free Survival



EM indicates extensive metabolism (ie, patients with 2 functional *CYP2D6* alleles, including patients with ultrarapid metabolism); hetEM/IM, patients with intermediate or 1 poor metabolism allele; PM, patients homozygous for poor metabolism alleles. The curves were truncated at 15 years after diagnosis and calculations included overall time (median follow-up, 6.3 years). Percentage differences vs unstratified are as follows: for time to recurrence, at 9 years, 3.4% for EM and 10.7% for PM, and at 15 years, 7.2% for EM and 19.0% for PM; for event-free survival, at 9 years, 3.3% for EM and 6.4% for PM, and at 15 years, 5.7% for EM and 10.9% for PM; and for disease-free survival, at 9 years, 2.3% for EM and 4.5% for PM, and at 15 years, 6.4% for EM and 17.9% for PM.

Genotypisierung



metabolizer, UM). Liegen keine Polymorphismen vor, spricht man von einem schnellen Metabolisierer oder „ultra-rapid extensive metabolizer“ (EM). Die Allele CYP2D6*1, *3, *4, *5, *6 und MxN wurden durch eine Amplifikation des jeweiligen Genabschnittes mit Hilfe der PCR-Technik und gegebenenfalls anschließender Sequenzanalyse untersucht. Zur Abklärung einer exonübergreifenden Deletion oder Duplikation im CYP2D6-Gen wurde eine MLPA-Analyse durchgeführt (P128-B2, MRC-Holland).

Ergebnis: auffälliger Befund--

liegt bezüglich des hier untersuchten Enzyms der Genotyp **CYP2D6*4/*5** vor. Dies entspricht einem **CYP2D6-Poor Metabolizer-Status**.

Beurteilung:

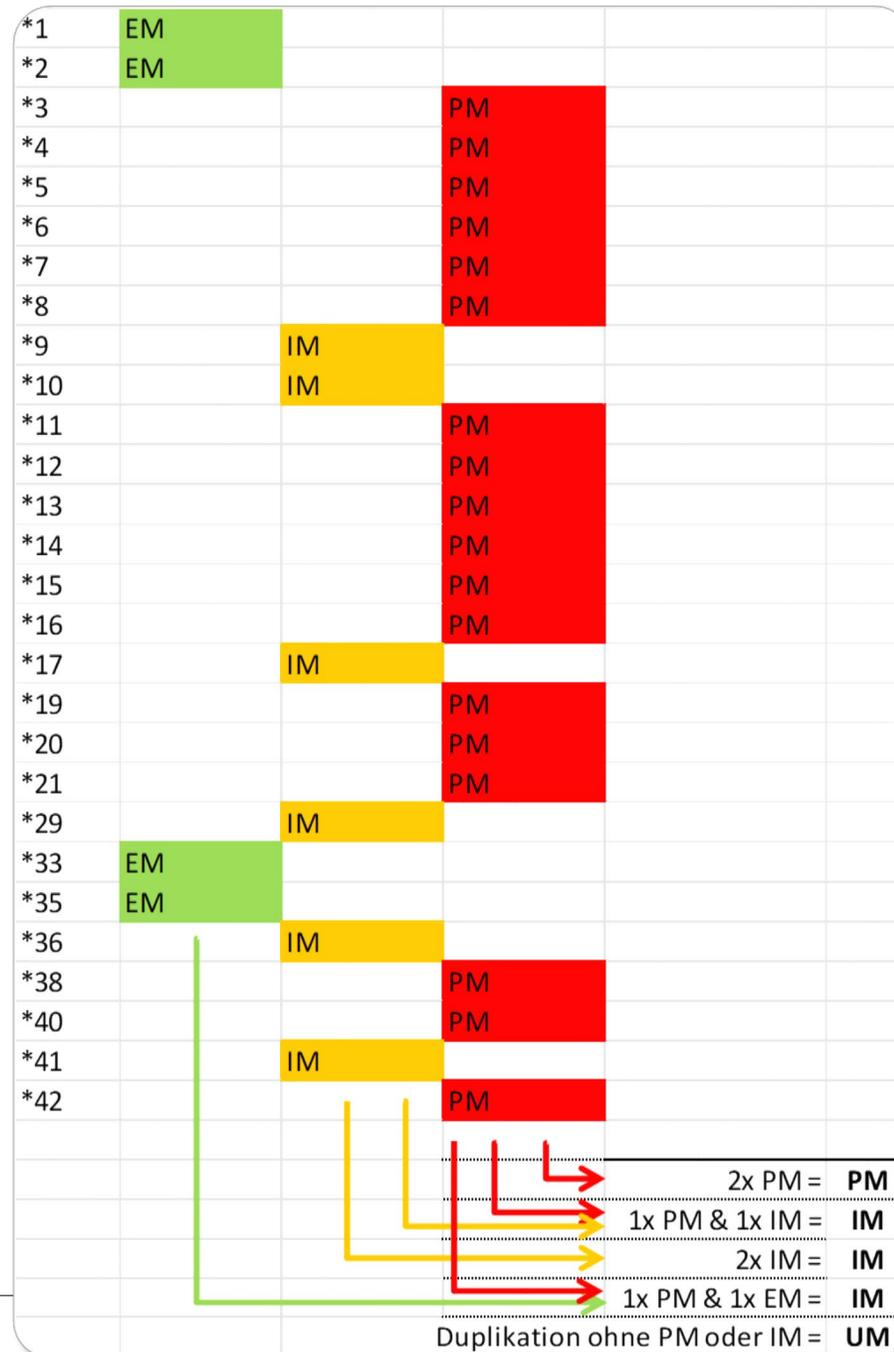
Tamoxifen-Wirksamkeit

CYP2D6-Allele *4 und *5

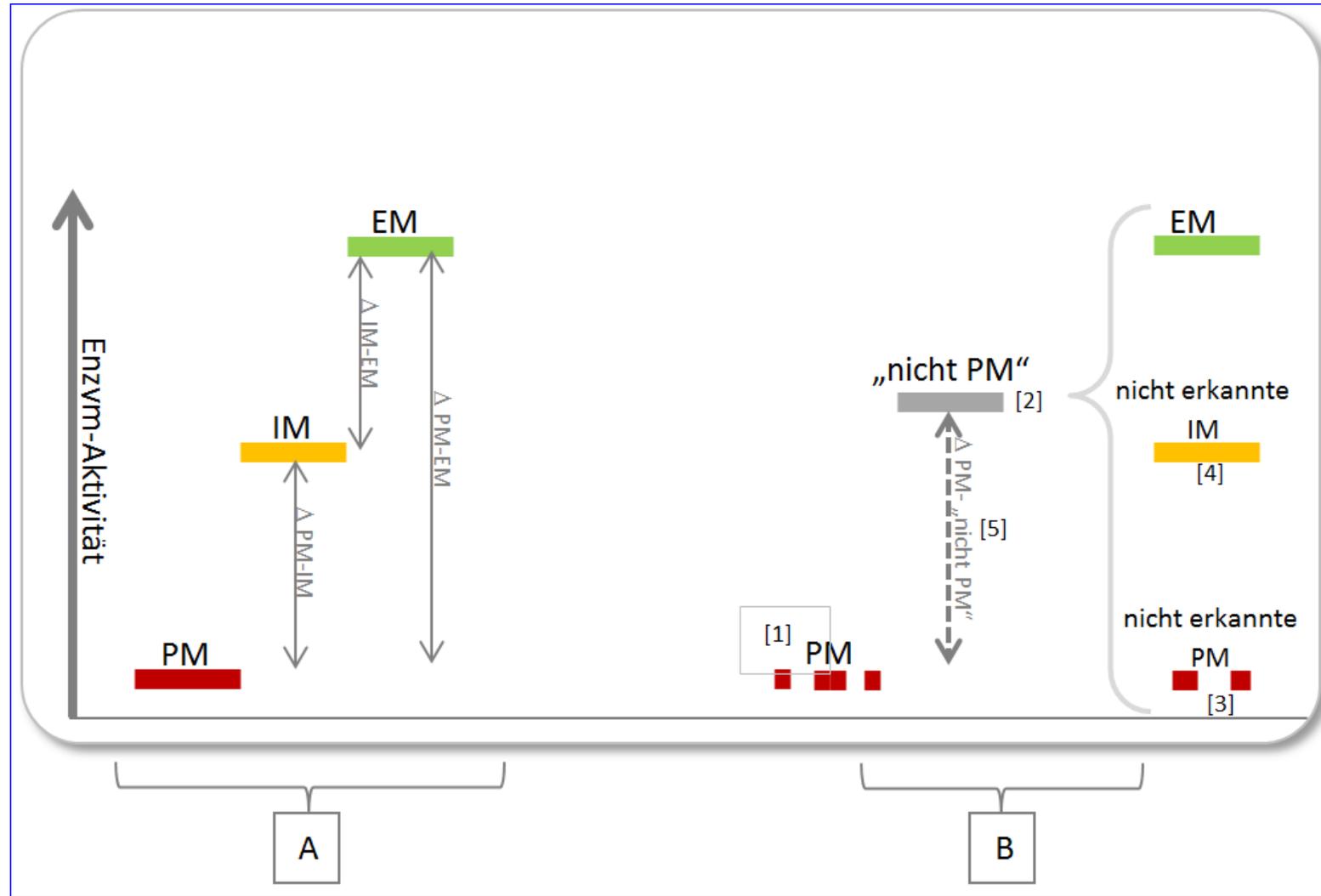
METHODE: realtime PCR mit Schmelzpunktanalyse; Nachweis von CYP2D6*4, *5

Testung Qualität CYP2D6.

Allele:

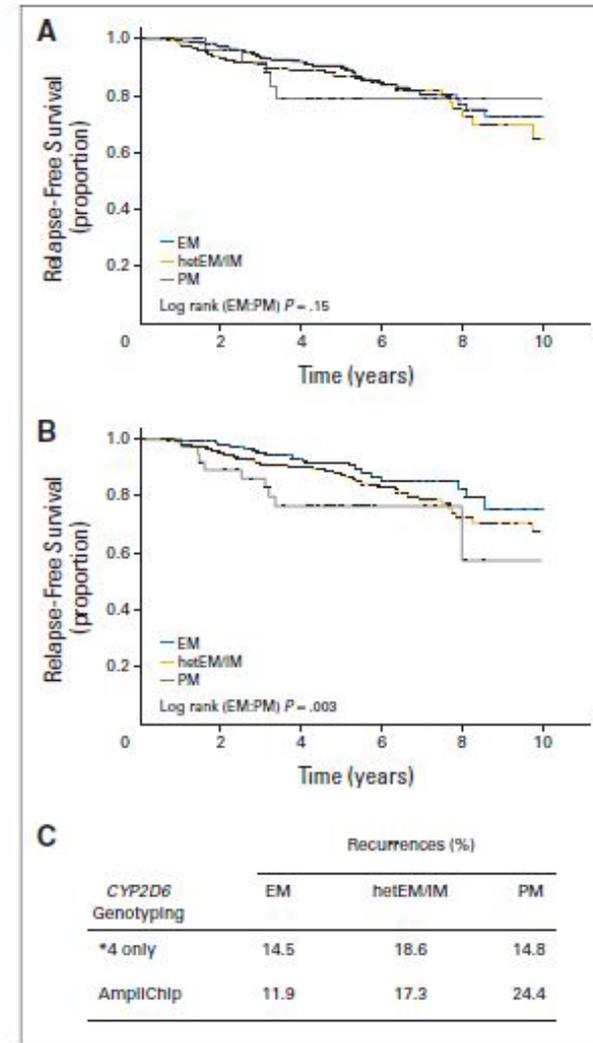


Unterschiede in der Auflösung



Brauch *et al.* – CYP2D6 matters

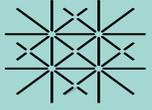
- Studie bereitet diese Kontroverse noch einmal umfassend auf und würdigt sie sehr umfassend
- Studie zeigt u.a. auf, welchen Effekt eine unzureichende Einbeziehung sämtlicher PM-Allele in die Interpretation der Daten haben kann
- Studie kommt zu dem Schluss, dass CYP2D6 Status therapieentscheidend sein sollte.



nur *4 Allel

alle PM Allele

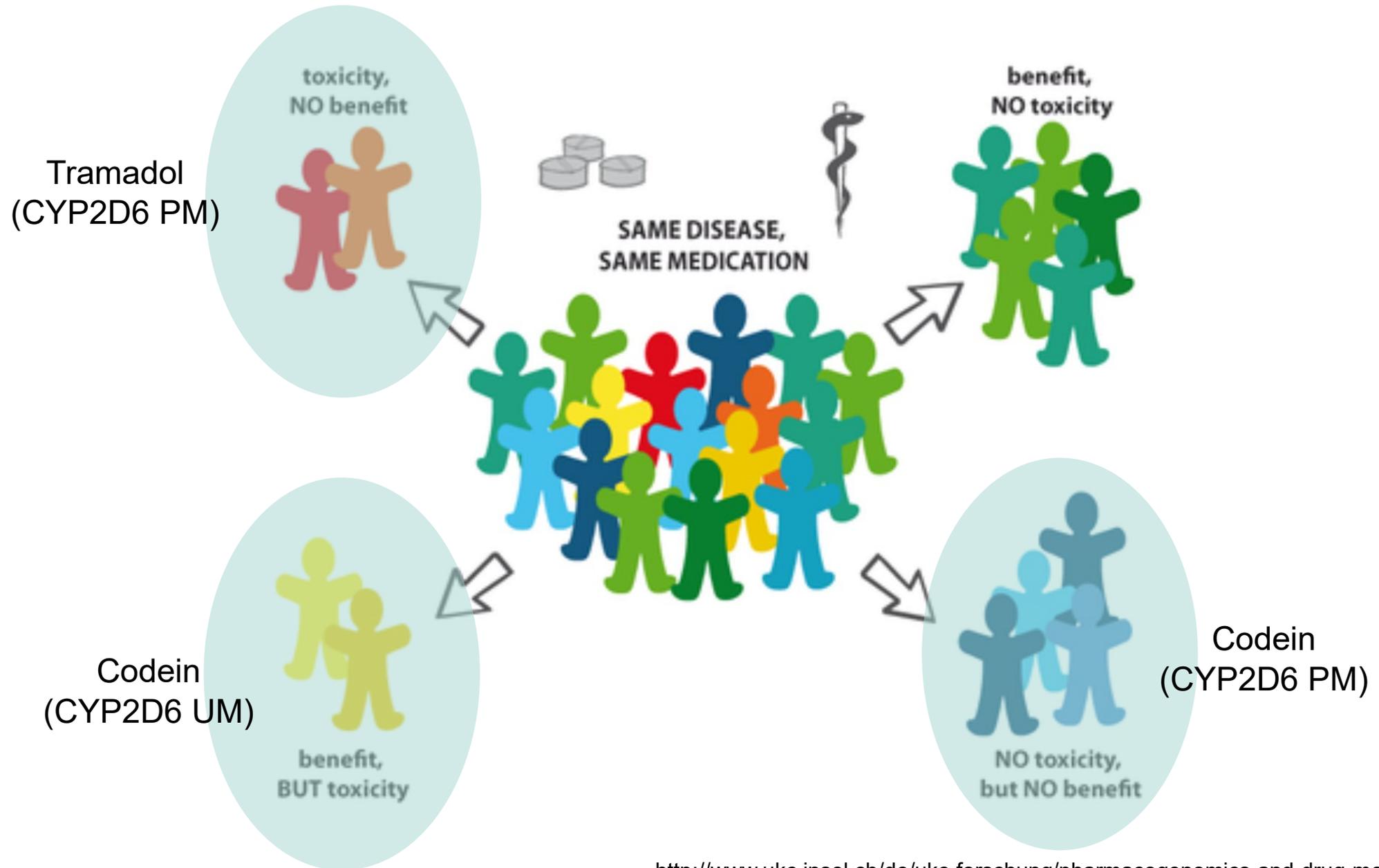
Fig A1. Kaplan-Meier distribution and recurrence rates for time-to-breast cancer recurrence in 492 patients with breast cancer treated with tamoxifen. (A) Outcome stratification between CYP2D6 phenotypes extensive metabolizer (EM), heterozygous EM/intermediate metabolizer (hetEM/IM), and poor metabolizer (PM) by *4 only. (B) Outcome stratification between CYP2D6 phenotypes by comprehensive allele genotyping (AmplChip; Roche Diagnostics, Pleasanton, CA). (C) Comparison of recurrence rates between CYP2D6 metabolizer subgroups indicating a shift to higher recurrence rates in PM on the basis of comprehensive genotyping for correct phenotype assessment.



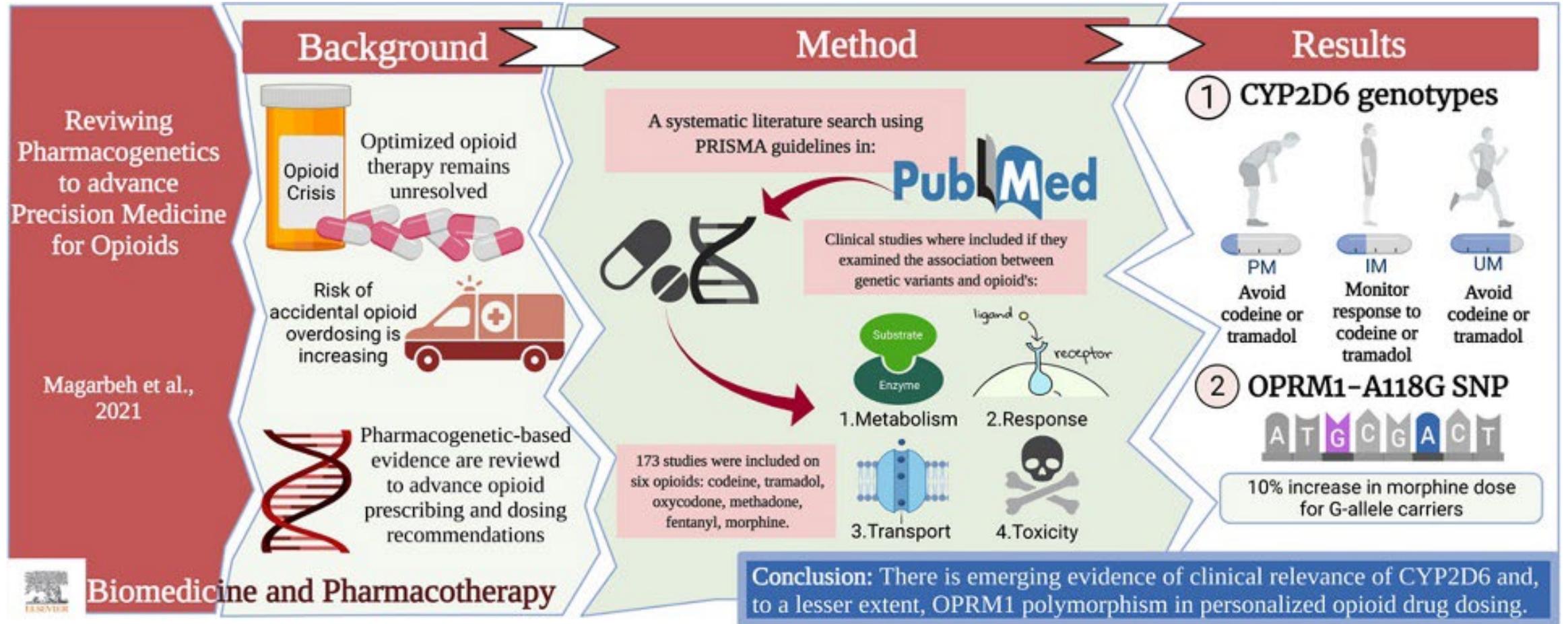
Pharmakogenetik in der onkologischen Therapie

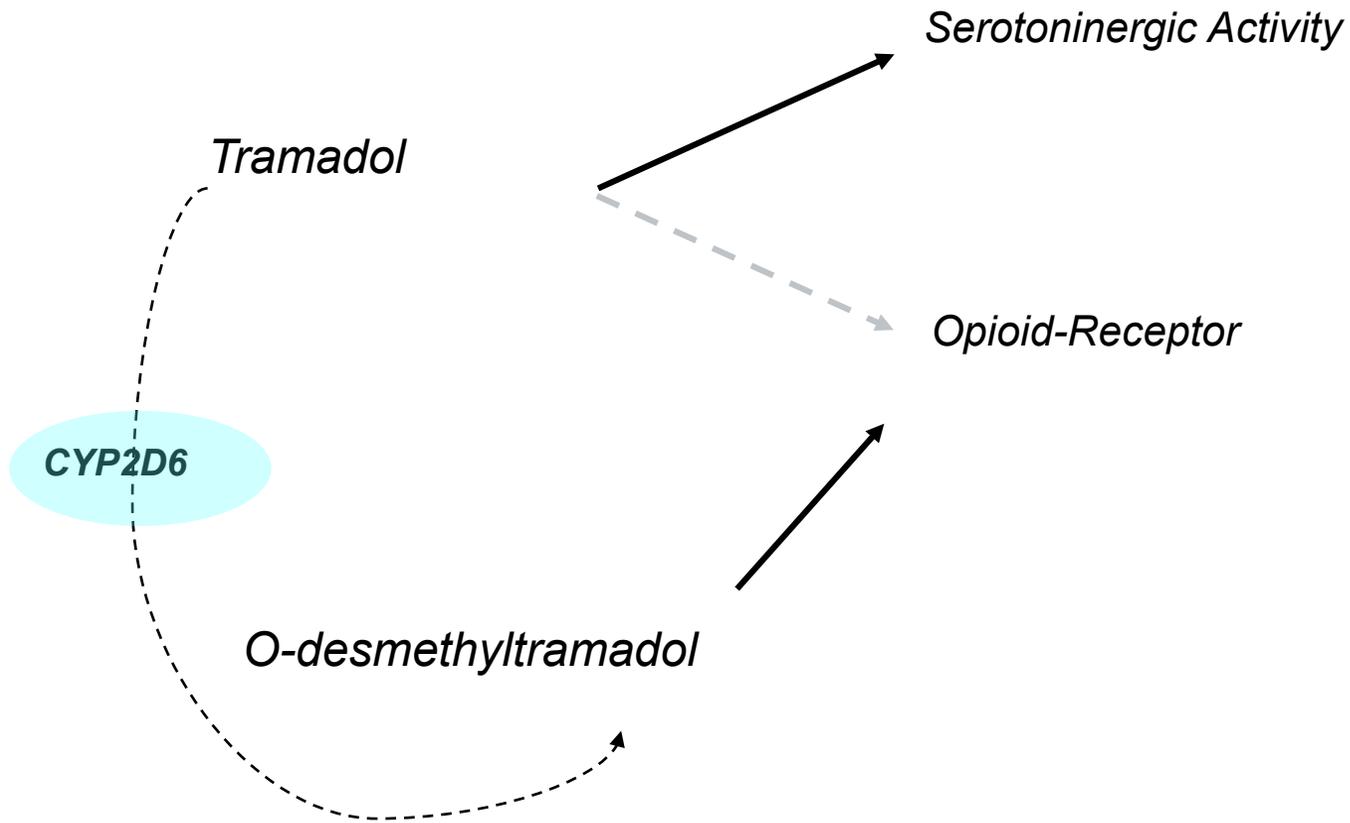
Inhaltsübersicht

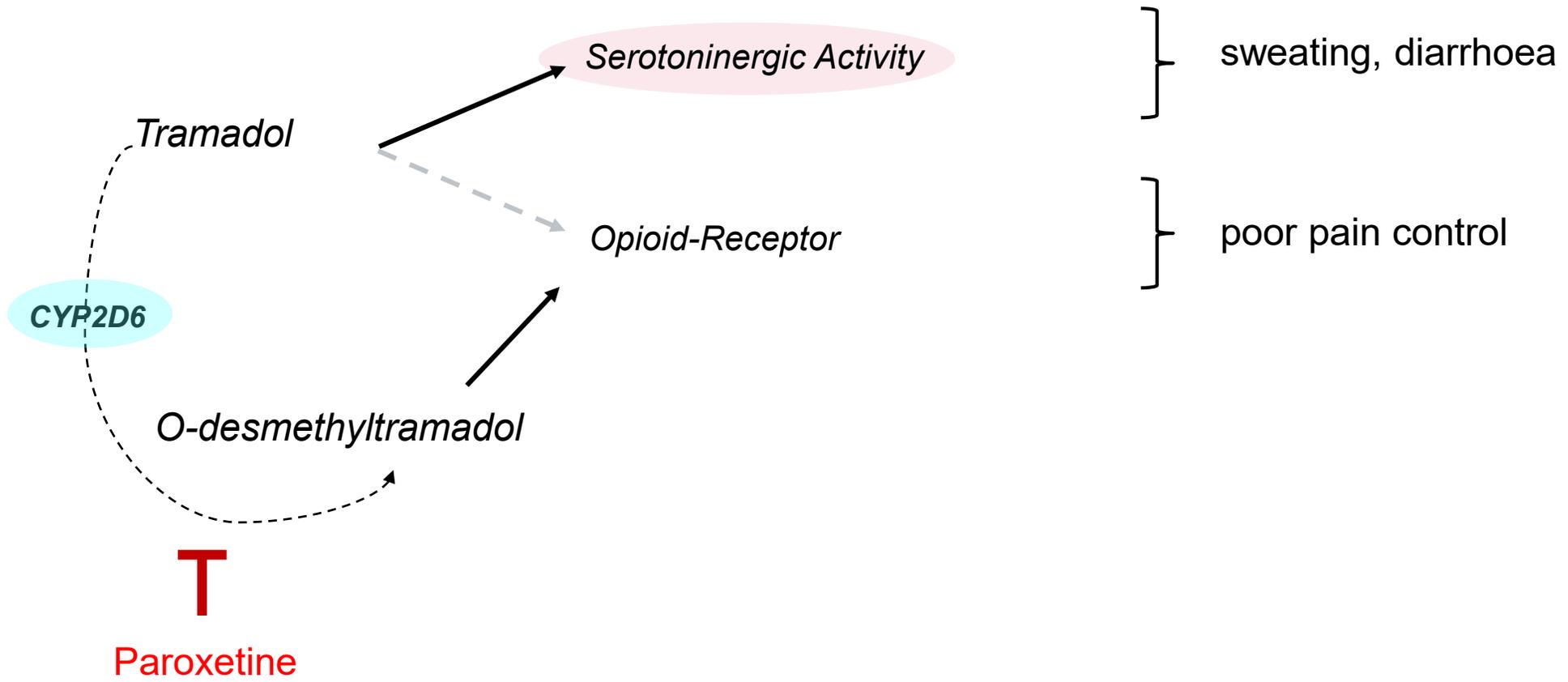
- I. Einleitende Bemerkungen und Definitionen
- II. Pharmakogenetik und Onkologika
- III. Pharmakogenetik bei Supportivtherapien**
- IV. Implementierung im klinischen Alltag
- V. Konklusion & Fragen



Opioide und Pharmakogenetik

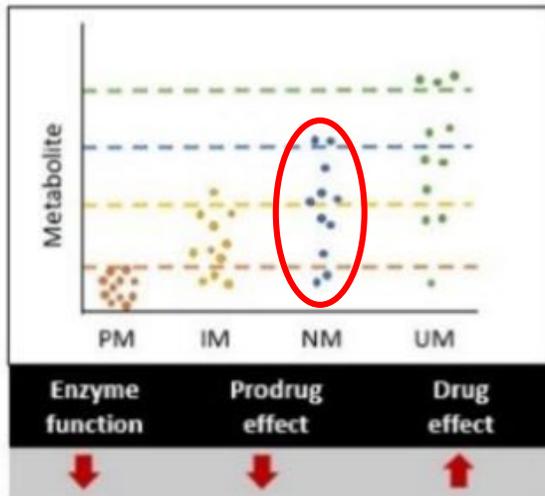






Phänokonversion

Inhibited cytochrome P450

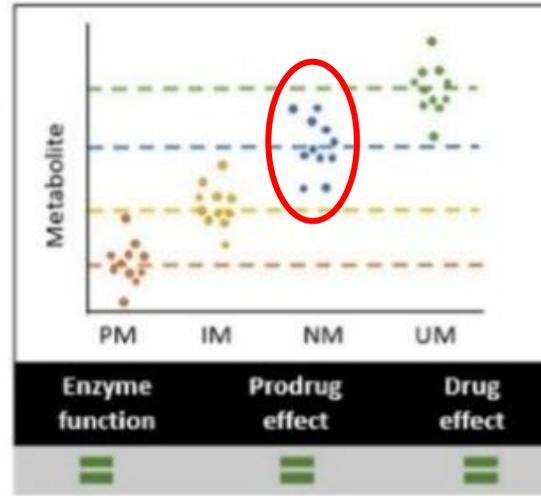


Cytochrome P450 inhibitors
Age
Inflammation
Cancer



Paroxetine

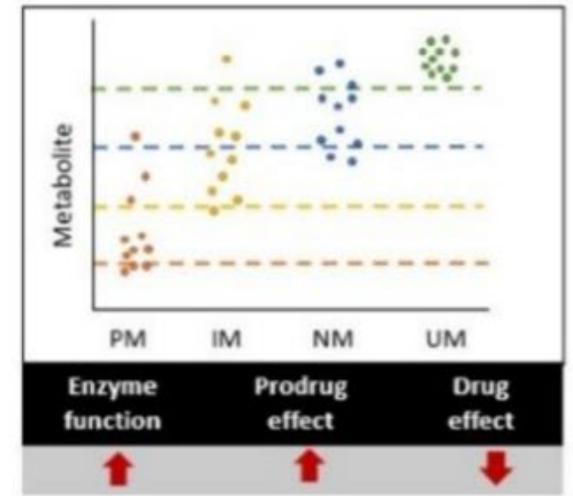
Normal



Cytochrome P450 inducers
Smoking



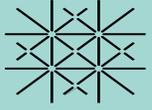
Induced cytochrome P450



— UM — NM — IM — PM

Weitere mögliche Beispiele

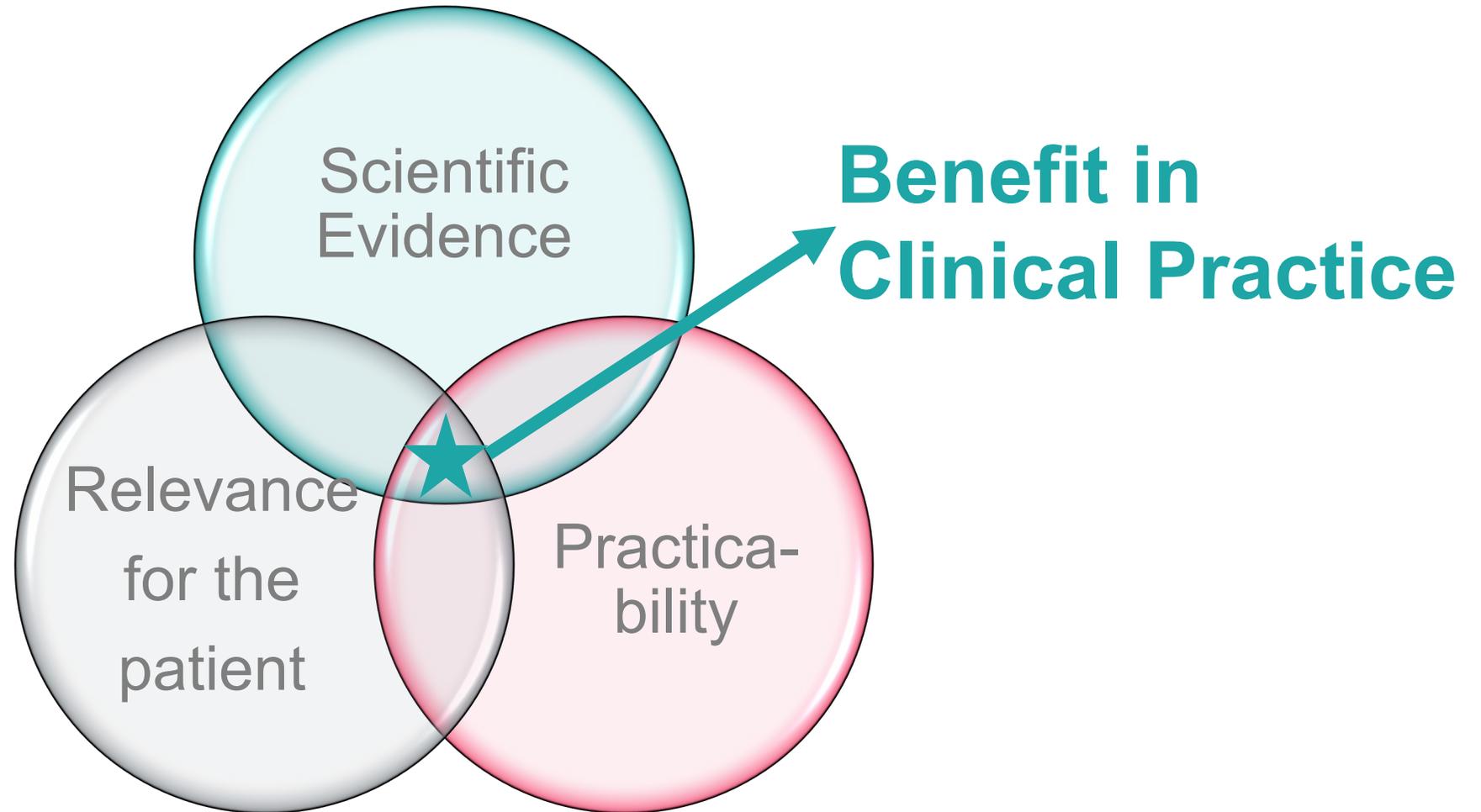
- NSAR (CYP2C9) Verträglichkeit
- Co-Analgetika (Antidepressiva) (div. CYPs) Wirksamkeit, Verträglichkeit
- Antiemetika (5HT3-Antagonisten) (CYP2D6, 1A2) Wirksamkeit



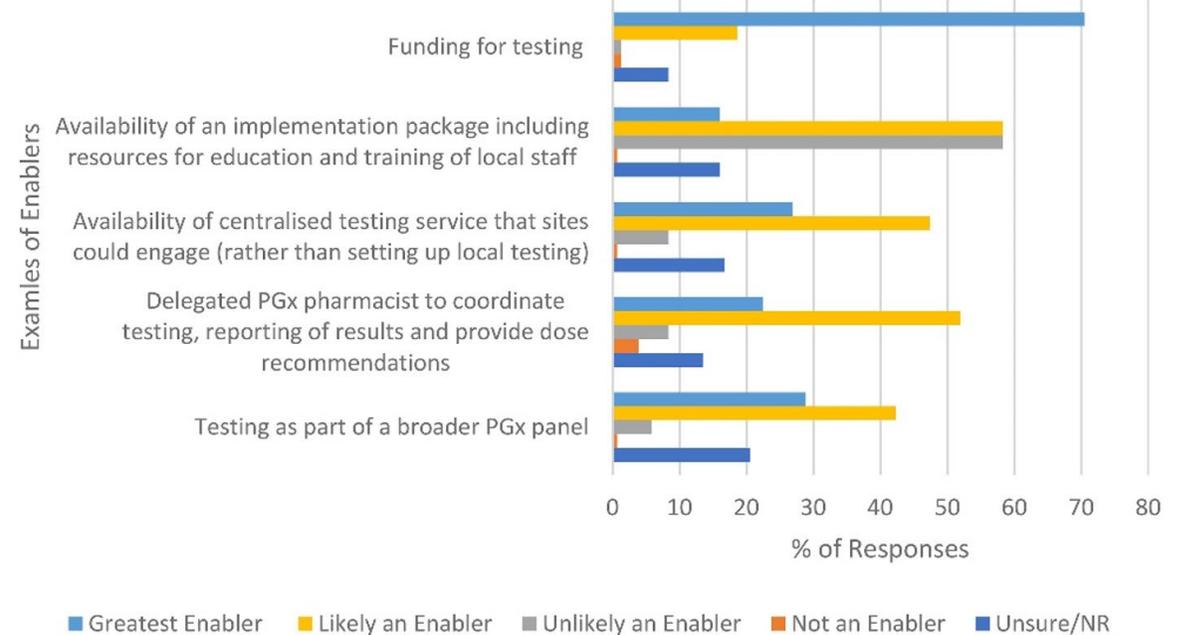
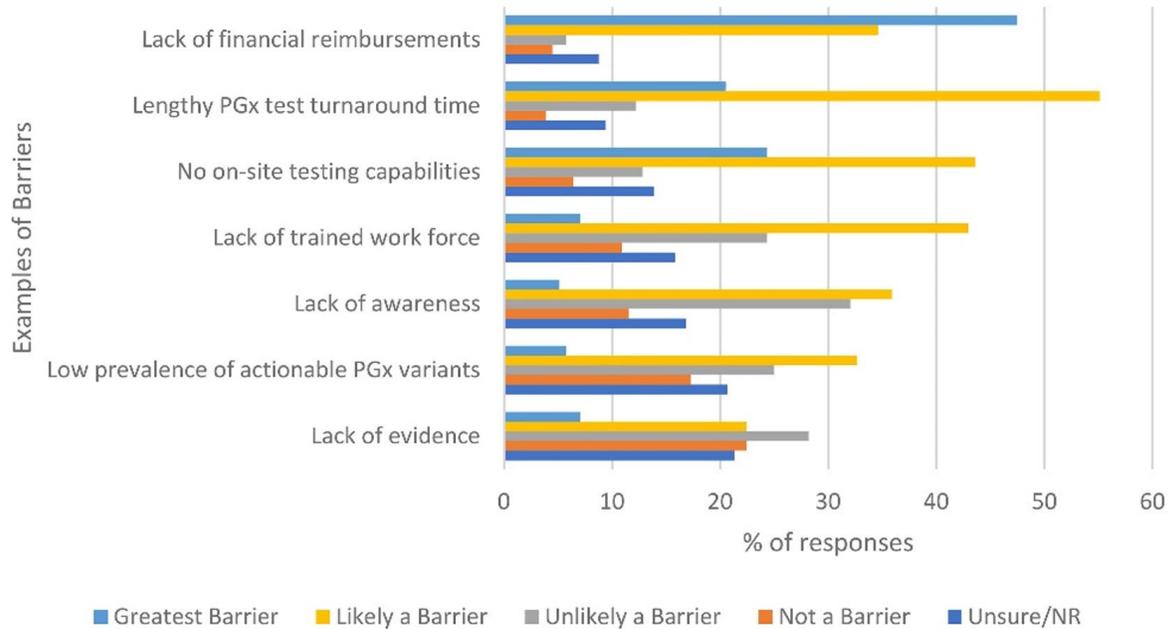
Pharmakogenetik in der onkologischen Therapie

Inhaltsübersicht

- I. Einleitende Bemerkungen und Definitionen
- II. Pharmakogenetik und Onkologika
- III. Pharmakogenetik bei Supportivtherapien
- IV. Implementierung im klinischen Alltag**
- V. Konklusion & Fragen



Was fördert, was behindert Implementierung?



Sarah Glewis et al., "Pharmacogenetics Testing (DPYD and UGT1A1) for Fluoropyrimidine and Irinotecan in Routine Clinical Care: Perspectives of Medical Oncologists and Oncology Pharmacists," *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 30, no. 1 (2024): 30–37.

Rechtlicher Rahmen: Bundesgesetz über die genetischen Untersuchungen beim Menschen (GUMG), Revision vom 1.12.2022

Art. 20

Veranlassung der genetischen Untersuchungen

³ Bei genetischen Untersuchungen, die keine besonderen Anforderungen stellen, kann der Bundesrat nach Anhörung der Kommission die Veranlassung zusätzlich folgenden Personen erlauben:

- a. Ärztinnen und Ärzten, welche die Anforderungen nach Absatz 1 nicht erfüllen;
- b. weiteren Fachpersonen, die zur Ausübung eines Medizinal-, Psychologie- oder Gesundheitsberufes in eigener fachlicher Verantwortung befugt sind.

² Sie dürfen Untersuchungen nach Absatz 1 Buchstaben a–c nur veranlassen, wenn:

- a. eine bestimmte Auswahl an genetischen Varianten untersucht wird;
- b. Ergebnisse mit bekannter klinischer Bedeutung zu erwarten sind; und
- c. nach aktuellem Stand der Wissenschaft und Praxis präventive oder therapeutische Massnahmen zur Verfügung stehen.

Verordnung über die genetischen Untersuchungen am Menschen: Revision per 1.12.2022

Art. 7 Im Bereich der Pharmazie

¹ Apothekerinnen und Apotheker, die zur Berufsausübung in eigener fachlicher Verantwortung befugt sind, dürfen pharmakogenetische Untersuchungen veranlassen, wenn die Voraussetzungen nach Artikel 5 Absatz 2 erfüllt sind.

³ Die Durchführung der mündlichen Aufklärung sowie die Mitteilung des Ergebnisses müssen in einem abgetrennten Beratungsbereich erfolgen.

⁴ Das Ergebnis der genetischen Untersuchung muss der betroffenen Person von einer Apothekerin oder einem Apotheker mitgeteilt werden, die oder der zur Veranlassung befugt ist. Sie oder er darf der betroffenen Person nur Ergebnisse mitteilen, die dem Zweck der Untersuchung entsprechen.

Pharmakogenetik in der Praxis

Interprofessionalität



Physician

- Diagnosis and medical treatment



Laboratory

- Genetic laboratory analysis



Pharmacist

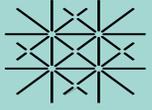
- Pharmacist-led medication review

Kostenübernahme

- **Veranlassung genügt nicht** für Kostenübernahme durch die Krankenversicherung
- **Kostenübernahme durch Grundversicherung** in bestimmten Fällen:
 - Verordnung durch **klinischen Pharmakologen**
 - Ärztliche Verordnung unabhängig vom Fachtitel für **wenige Varianten**

Medikament	Gen
Abacavir	HLA-B*5701
Carbamazepin	HLA-A*3101 und HLA-B*1502
6-Mercaptopurin, Azathioprin	TPMT
5-Fluoruracil, Capecitabin	DPYD
Irinotecan	UGT1A1*28





Pharmakogenetik in der onkologischen Therapie

Inhaltsübersicht

- I. Einleitende Bemerkungen und Definitionen
- II. Pharmakogenetik und Onkologika
- III. Pharmakogenetik bei Supportivtherapien
- IV. Implementierung im klinischen Alltag
- V. Konklusion & Fragen**



Universität
Basel

solothurner
spitäler **so** **H**

Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit.

Der Onkologe, der neben der Kaffeemaschine wohnte

Adhärenz an Therapie oder Krankheit?

Symposium der Pharmazeutischen Gesellschaft Basel, 20. Mai 2025



Martin Kälin

stClaraspital
In besten Händen.

Inhalt

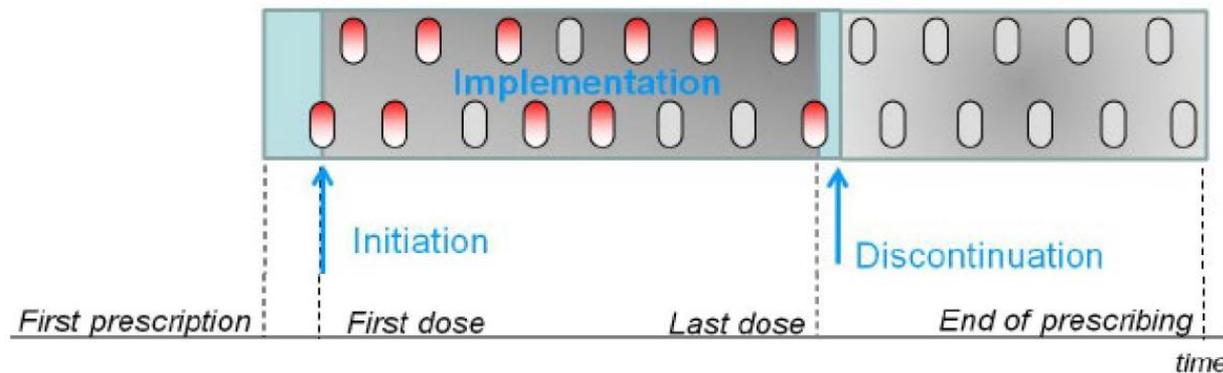
- Adhärenz
- Frau S., die Musterpatientin
- Metastatic Survivorship
- Unheilbarkeit als Selbsttechnologie
- Frau Z., Revolte im palliativen Krankheitsstadium
- Die Glorie der Passivität: „Now we’re talking“
- Herr B. ein topisches Leben im Jetzt
- Empathie bedeutet nicht „nett Sein“

Adhärenz, technisch

Neue Taxonomie mit 3 Phasen

Medikamenten-Adhärenz: Möglichkeiten und Grenzen ihrer Messung

PD Dr. Isabelle Arnet
Pharmaceutical Care Research Group
Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50
4056 Basel



Haag et al. The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German.
Br J Clin Pharmacol 2020; 86: 734

Medikamenten-Adhärenz: Möglichkeiten und Grenzen ihrer Messung

PD Dr. Isabelle Arnet
Pharmaceutical Care Research Group
Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50
4056 Basel

Schlussfolgerung

- Die Medikamenten-Anwendung ist komplex
- Sie besteht aus 3 Phasen der Initiation, Implementation und Ausdauer
- Keine Messmethode ist perfekt (auch e-Monitoring nicht)
- Nur was **gemessen** wurde, kann analysiert werden
- Nur was analysiert wurde, kann **optimiert** werden
- Die Messmethode sollte auf die mögliche Intervention abgestimmt werden

Adhärenz semantische Hintergründe (Unmessbares)

- Untersuchungen zur Adhärenz weisen darauf hin, dass Medikamente eine **stigmatisierende** Wirkung ausüben können.
- Ein wichtiger Grund für die Nicht-Einnahme der Medikamente sind **fehlende Krankheitssymptome**. Betroffene, die keinen Unterschied spüren, ob sie die Medikamente nehmen oder nicht, zeigen grundsätzlich weniger Adhärenz als Menschen mit symptomatischer Erkrankung.

Frau S., die
Musterpatientin

Frau S., *1945: Metastase eines Okkulten Mammakarzinoms

- 27.3.2018: Exzision eines Lymphknotenkomglomerats Inguina rechts
- Histologie: Panzytokeratin pos., Oestrogenrezeptor 100%, Progesteronrezeptor 100%, Her-2-negativ
- CT Hals-Becken, Ganzkörperskelettszintigraphie: kein Hinweis für weitere Metastasen
- Mammographie und Mamma-MR: keine Hinweise für Primarius bei Involutionmamma bds.
- Es handelt sich am ehesten um die Metastasierung eines Mammakarzinoms, das offensichtlich mit Mamma involutiert ist

Frau S.: Endokriner Dauerlauf

- 23.05.2018: Da der Tumor eine sehr hormonsensitive Biologie hat, beginnen wir eine Therapie mit dem Aromatasehemmer **Letrozol** 2.5mg/die
- Gute Verträglichkeit, minime Hitzewallungen, keinerlei Arthralgien, minim Xerodermie
- Klinisch und bildgebend finden sich keine Hinweise für eine Tumordynamik im Verlauf, das LET wird weiter eingenommen
- 14.4.25: aktuelle Kontrolle ohne Hinweise für Rezidiv oder Metastasierung, Patientin in bestem AZ, läuft in meinem Tempo vom Wartezimmer ins Sprechzimmer, hüpfert quasi auf die Untersuchungsliege, weil sie anschliessend verabredet ist.
- Indem zu der Situation keine klaren Daten bestehen, wird die Situation in Absetzung gegen eine lokale Situation der Brust **‚unheilbar‘** oder **‚palliativ‘** genannt

Health Literacy...

- Die Patientin hat eine sehr gut ausgebildete Adhärenz zu der Therapie
- Sie nimmt die Tablette jeden morgen, nachdem sie die Kaffeemaschine eingeschaltet hat
- Ihre Implementation, die bisher **7 Jahre** (!) dauert, läuft exakt nach der Verschreibung ab. Sie kontrolliert anhand er jeweils leeren Packungen, ob sie alle Tabletten eingenommen hat (*pill count*)
- Der **palliative Charakter** ihrer Therapie und das Prinzip der Abgabe bis Progress oder intolerable Toxizität ist ihr im Gegensatz zu der Mehrheit unheilbarer Patient:innen bekannt
- Sie hat dies einer Freundin erklärt, die das Medikament adjuvant einnimmt, also 5 Jahre, dass es bei ihr „eine ganz andere Geschichte sei“.
- Die Freundin hat hervorgehoben, sie sei körperlich aber viel weniger fit. Frau S. hat geantwortet, das täusche, sie sehe nur von aussen wie gesund aus, **in Wahrheit** sei sie unheilbar krank.

Oder Illness Literacy?

- Die Patientin berichtet, wie sie sich jeweils der Medikamentenschachtel neben der Kaffeemaschine morgens zuwende und sie mit „**Guten Morgen, Dr. Kälin!**“ begrüße
- Frau S. nennt den Arzt in der Sprechstunde nie ‚Dr. Kälin‘, sie nennt ihn ‚Herr Kälin‘
- Es ist also nicht der Arzt, den sie begrüsst, nicht ein Akteur, sondern sondern ein **Aktant** (Latour)
- Aktanten können auch Gegenstände sein, sie können Affekte vermitteln (Reckwitz): „Affektgeneratoren“.
- Durch die Medikamentenschachtel hat sich die onkologische Klinik in die Wohnung von Frau Z. hinein ausgeweitet und dann wohnt auch noch ihr Onkologe neben der Kaffeemaschine

Lebensweltliche Kollateralschäden

- Der Morgenkaffee ist Startpunkt des Tages. Indem die Krebstablette neben dem Kaffee wohnt, ist sie Startpunkt jedes unheilbaren Tages
- Der Morgen ist eine symbolische Form mit körperlichen Facetten: Die Beine aus dem Bett schwingen, loslaufen, Gesicht waschen, Kaffeemaschine anmachen
- Indem der Krebs Teil dieser körperlichen Routine wird, wird er auch körperlich oder leiblich, obwohl er vollkommen asymptomatisch ist!
- Ein lebensweltlicher Kollateralschaden der Adhärenz
- Dieser Kollateralschaden ist nur für eine mündige Patientin möglich

Cassirer, Ernst: *Philosophie der symbolischen Formen. Dritter Teil, Phänomenologie der Erkenntnis*, Hamburg 2010

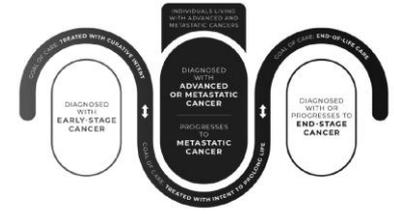
Bourdieu, Pierre: „La noblesse d'état“, Paris 1989, 12, zit. n. der Übersetzung in: Mauger, Gérard.: „Über symbolische Gewalt“, in: Catherine Colliot-Thélène et al. (Hg.): *Pierre Bourdieu: Deutsch-französische Perspektiven*, Frankfurt am Main 2005

Metastatic Survivorship

Die sich öffnende Schere der Unheilbarkeit

- Metastatische Stadien werden immer früher erkannt
- PET-CT, MRI, Circulating Tumor Cells etc.
- Die gleiche Krankheit, die 2003 lokal war, ist heute eventuell Metastasiert
- Gleichzeitig werden die Therapie im palliativen Bereich immer besser
- **Immer mehr Lebensjahre von immer mehr Menschen in Unheilbarkeit verbracht**
- Extremfall Oligometastasis: Die Therapie ist aufwändiger als eine kurative Therapie des lokalisierten Stadiums, die Legitimität des Begriffs ‚geheilt‘ jedoch völlig unklar

Metastatic Survivorship



- NCI-Meeting 2021 zu Belangen von Menschen, die mit fortgeschrittenen und metastasierten Tumorerkrankungen leben
- Fehlende Evidenz für eine wachsende Population zwischen Early Palliative Care und Survivorship
- **Psychosoziale existenzielle Fragen**
- **Keine Einheitlichkeit** in der Diskussion um **prognostische Elemente**

JNCI J Natl Cancer Inst (2022) 114(4): djab223

Survivorship for Individuals Living With Advanced and Metastatic Cancers: National Cancer Institute Meeting Report

Michelle A. Mollica, PhD, MPH, RN, OCN  Ashley Wilder Smith, PhD, MPH  Emily Tonorez, MD, MPH 
Kathleen Castro, RN, MS, AOCN  Kelly K. Filipski, PhD, MPH  Jennifer Guida, PhD, MPH 
Frank Perma, EdD, PhD, Paige Green, PhD, MPH, FABMR  Paul B. Jacobsen, PhD, Angela Mariotto, PhD 
Gina Tesaro, MSW, Lisa Gallicchio, PhD 

Unheilbarkeit:
Do It Yourself

Frau S.: Wirkmacht des Medikamentes

- Ein Medikament, das ich einnehme, um eine Beschwerde zu lindern, hat eine symbolische Wirkung, die sich beispielsweise im **Placebo-Effekt** vermittelt
- Wenn das Medikament in einem asymptomatischen Stadium eingenommen wird, hat es dann eine gegenteilige symbolische Wirkung?
- Das Medikament ist die einzige Manifestation der Krankheit im Leben von Frau S.
- Das Medikament löst nicht einen Nocebo-Effekt aus, es verursacht keine somatischen Symptome
- Was löst das Medikament aus. Welche Wirkmacht hat es?
- Vielleicht wirkt das Medikament als Zünglein an der Waage zwischen zwei verschiedenen **Wahrheiten**

„Schonen Sie mich nicht, Frau Doktor, sagen Sie mir Wahrheit!“

- Was ist die Wahrheit, und wenn ja, wie viele?
- A: Eine Frau, die fitter ist als ihre Kolleginnen im gleichen Alter, die weder von ihrer Krankheit körperliche Symptome verspürt noch Nebenwirkungen von der Therapie und die von der Untersuchungsliege aufspringt, weil sie zum Mittagessen verabredet ist
- B: Eine Tumorpatientin im metastasierten Stadium, für deren Situation keine kurative Therapie definiert ist und die eine palliative Dauertherapie einnimmt bis zum Progress oder bis zur intolerablen Toxizität
- Die Frage nach der Wahrheit ist nie eine psychologische Frage, sondern immer eine philosophische

Health Literacy / Illness Literacy

- Frau S. überwindet durch ihre kognitive Anpassung an die unsichtbare und unfühlbare Krankheit wichtige Hürden, die sich einer Adhärenz entgegenstellen
- Ein wichtiger Grund für die mangelnde Einnahme sind fehlende Krankheitssymptome (Ich bin ja gar nicht krank)
- Eine sehr lange Implementation ist problematisch (Soll ich denn das Medikament lebenslänglich nehmen?)
- Gerade in langen Implementationen ist das Monitoring ausschlaggebend (Ich habe ja schon so viele Medikamente)

Frau Z., Revolte im
palliativen
Krankheitsstadium

Frau Z. *1969: Die Unheilbarkeit wegoperieren

- 11/2016: Metastasiertes ALK1+ Adenokarzinom des linken Unterlappens, T1b N3 cM1b (Rippe), Stadium IV
- 23.12.2016: Beginn einer TKI-Therapie mit Alectinib (Alecensa), gute Verträglichkeit, stabile Tumorsituation
- 01/18: Patientin will das Medikament nicht mehr nehmen, sie sei ja nicht krank
- 11.1.18 PET-CT: Metabolische Remission, Residuum UL links
- Patientin will eine Operation, cMRI: keine Metastasen
- 1.2.2018: Resektion Lingula und Exzision Lymphknoten
- Histologie tumorfrei
- Kommt mit Arzt überein, das Medikament trotzdem weiter zu nehmen, Diskussionen

Frau Z. Weitere Beweisführung der Tumorfreiheit

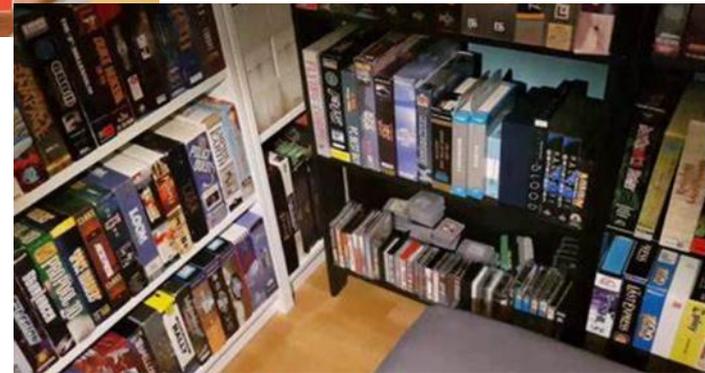
- Bis 02/2023 gute Verträglichkeit und stabile komplette Remission in CT und MRI
- Die Pat. führt mit ihrem Arzt lange Gespräche, will das Medikament absetzen, sie sei ja nicht krank, die Operation habe es bewiesen. Sie fühle sich Tag für Tag krank durch das Medikament
- 24.3.23 Absetzen von Alectinib
- 16.8.23 MRI Schädel: multiple zerebrale Metastasen, grosse zentral nekrotische Raumforderung parietooccipital links
- 30.8.23 Tumorresektion occipital links
- 17.8.23 bis dato: Wiederaufnahme Alectinib, zerebrale Metastasen rückläufig, in Thorax und Abdomen tumorfrei

Frau Z.: Mehrfach unheilbar!

- Bereits 1994 (mit 25 Jahren) wird eine schubförmige multiple Sklerose diagnostiziert
- Frau Z. benötigt immer wieder Therapien, die im Gegensatz zur onkologischen Therapie zahlreiche UNW aufweisen.
- Trotzdem nimmt sie MS-Therapien viel gelassener entgegen
- Sonderstatus von Krebs-Krankheit und Krebs-Medizin
- *„Ehemaliger Schwingerkönig an Bluthochdruck im Palliativstadium erkrankt: Heilung nicht mehr möglich.“*

Krebsmedikamente oder normale?

- „Wir gehen noch die Medikamente für Ihre Herzkrankheit durch.“
- „Ich habe keine Herzkrankheit.“
- „Dann ist die Liste von der Station falsch?“
- „Zeigen Sie ... aha, nein, die sind nur vom Hausarzt.“



Old School and New School



„So eine riesige
Pralinenschachtel für die
paar Tabletten. Das ist ja
absurd.“

Die zufällige Begegnung
von Nähmaschine und
Regenschirm auf einem
Seziertisch.

(André Breton)

Das Absurde

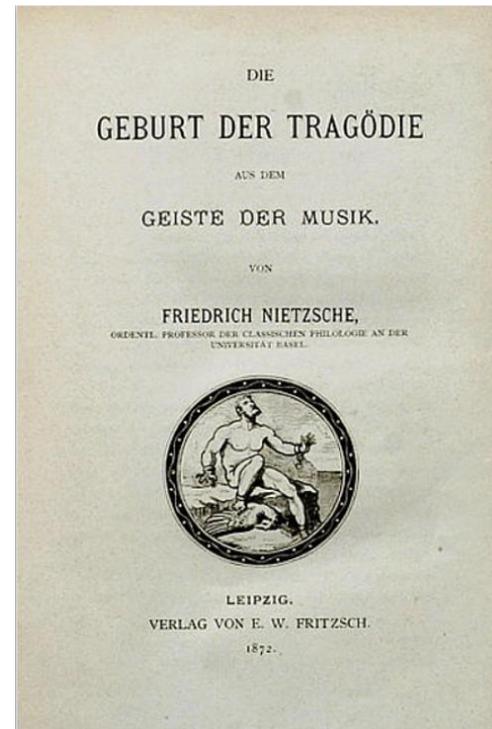
- Das Absurde verbindet die beiden Fälle
- Frau Z. muss Medikamente nehmen, obwohl nicht einmal PET oder Histologie die Krankheit finden
- Frau S. grüsst morgens den Onkologen, der neben der Kaffeemaschine wohnt.
- Albert Camus: „*Die erste und einzige Gewissheit, die mir so im Innern der absurden Erfahrung gegeben ist, ist die **Revolte** [...] Die Revolte keimt auf beim Anblick der Unvernunft, vor einem ungerechten und unverständlichen Leben.*“
- **Auch die elaborierteste Pathophysiologie erklärt nicht, warum ICH, gerade ICH, die doch gestern noch gesund war, plötzlich todkrank sein soll und nicht einmal etwas spüre davon**

Finde den Unterschied

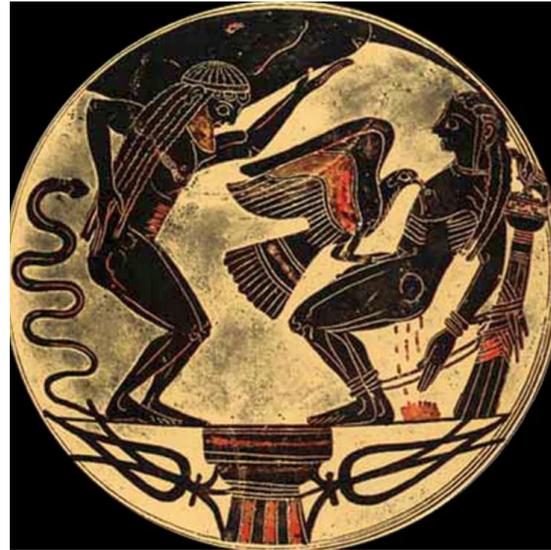
- Frau S. und Frau Z. sind beide mündige Patientinnen. Sie sind emotional stabil. Sie sind kognitiv in der Lage, ihre Situation zu verstehen. Sie würden auf QoL-Bögen und psychologischen Assessment-Bögen ähnlich abschneiden.
- ABER: Frau S. verwaltet die Einnahme ihrer Krebstabletten akribisch, Frau Z. will ihre nicht nehmen.
- Wo liegt der Unterschied?
- Wir rufen einen zwar gelegentlich umstrittenen, aber global renommierten **Wissenschaftler der Universität Basel** zu Hilfe.

Special Effects Department?

- Ob Griechische Tragödie, Medikamentenabgabe in der Publikumsapotheke, ambulante medizinische Therapie: **Die massgeblichen Handlungen finden abseits der Bühne statt**



Prometheus



- Der Prometheus des Aischylos
- Als Titan kann er Menschen erschaffen und die olympischen Götter vernichten
- Goethe: „Hier sitz ich, forme Menschen / Nach meinem Bilde, / Ein Geschlecht, das mir gleich sei, / Zu leiden, zu weinen, / zu genießen und zu freuen sich, / Und dein nicht zu achten, / Wie ich!“
- Die todbringende Krankheit nicht zu achten und den Körper im kurativen Sinn zu formen, Stahl und Strahl
- Die **Glorie der Aktivität**: SURVIVORSHIP

Oedipus

- Hereditäre Prädisposition (Z83.x)
- Hochbegabung
- Gewalttätiges Benehmen (R45.6)
- Sexuelle Komplikation (F65.0)
- Absichtliche Selbstschädigung (X84.9)
- Hospiz @Kolonos bei Theseus (Sophokles)
- Hätte er mehr Awareness gehabt, wäre das alles nicht passiert. Erst als er sich dem Schicksal ergibt, findet er Frieden
- Die **Glorie Der Passivität**: PALLIATIVSTADIUM



Glorie der Passivität und Glorie der Aktivität

- Frau S. hat sich in die Rolle der unheilbar erkrankten gefunden und arbeitet diese täglich ab, wenn sie den Onkologen neben der Kaffemaschine grüsst
- Frau Z. Wehrt sich gegen das gegebene Schicksal der Unheilbarkeit. Aus der Ausschliesslichkeit der Konzepte Kurativ vs. Palliativ steht ihr dazu nur ein **äusseres** Repertoire zur Verfügung: Wegoperieren (Stahl und Strahl), in der Therapie eine **Discontinuation** anstreben, die den **Geheilten** zusteht
- Frau Z. bricht die Therapie aus einem programmatischen Aspekt heraus ab: Das System, die Dichotomie kurativ/palliativ bietet keine dritte Kategorie und die Kategorie palliativ kann sie nicht wählen
- Frau Z. bricht ihre Therapie also aus einem inneren Grund ab, einem symbolischen, der mit Nebenwirkungen oder non compliance nichts zu tun hat.
- Existiert etwas **zwischen** Glorie der Aktivität und Glorie der Passivität?

Herr B. ein **topisches**
Leben im Jetzt

Herr B. *1949 : Ich forme (einen) Menschen nach meinem eigenen Bild

- 08/2021: **Metastasiertes Prostatakarzinom**, Gleason Score 7b
- Lymphatisch metastasiert, vollständig asymptomatisch
- 10/2021: Beginn Antihormotherapie mit GNRH-Analagon und endokrine Therapie mit Apalutamid
- Seither PSA konstant $<0.01 \mu\text{g/l}$, bildgebend stabil

Unheilbar im Schweinestall

- Herr B. leitet einen landwirtschaftlichen Betrieb mit unter anderem 400 Mastschweinen
- Er steht ab morgens 4 Uhr im Stall
- Am nächsten eidgenössischen Schwingerfest achtet er darauf, nicht wieder Sitze im obersten Tribünenabschnitt zu buchen, weil er beim Bier Holen einen wichtigen Gang verpasst hat
- Wenn sein Sohn in die Ferien fährt, betreut er auch noch dessen Biogasanlage

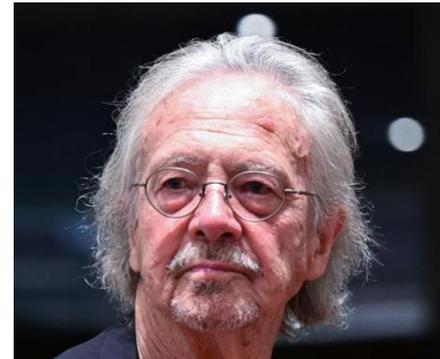
Lohnt sich so eine Knie-TP noch?

- Unterricht mit der Blockpraktikum-Studentin
- S: Was bedeutet die Krankheit für Sie, Herr B.?
- Herr B: „Ich kam vor 4 Jahren zu Herrn Kälin. Konnte kaum laufen. Knie kaputt, Arthrose, hatte nichts mit dem Krebs zu tun. Lohnt sich das noch mit der Prothese, habe ich gefragt, jetzt mit dem Krebs. Ja, sagte Herr Kälin und gab mir Tabletten. Die nehme ich täglich. Einmal im Monat komme ich zu Kontrolle und Herr Kälin sagt mir, ob es gut ist. Dann gehe ich zurück an die Arbeit.“

Herr B.: Ein topisches Leben im Jetzt

- Herr H., wie gehen Sie mit all den Hiobsbotschaften aus der Welt um? Bleibt da nur die Utopie?
- „Für mich ist die Welt etwas anderes. Ich lebe für eine andere Welt. Keine utopische, aber für die Welt, die da ist. Die **topische** Welt, die vorhandene Welt. Was die Politik heute macht, ist eine antitopische Welt. Eine Art der Weltzerstörung.“
- Herr B.: „Ich forme EINEN Menschen nach meinem eigenen Bild.“

Peter Handke, Interview in der NZZ, 8.4.25

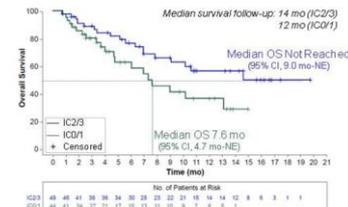


Liberty und Freedom

- Freiheit **von**: Durch Information (Zweit-, Drittmeinung) sich vom System der Medizin und seinen Zwängen unabhängig machen, Autonomie von äusseren Zwängen. Liberty kann aber auch Freiheit vom Medikament bedeuten!!! (Frau Z.)
- Freiheit **zu**: Sich unabhängig von der Vorgabe des Systems (kurativ vs palliativ) als Mitten im Leben zu empfinden (unheilbar im Schweinestall) statt als Noch nicht tot: pill count(down) zum Exitus im Schnittpunkt der Prognosekurve (Herr B.)
- Durch die innere Freiheit **zu** einer selbstgewählten lebensbejahenden Interpretation der unheilbaren Krankheit, wird der Zwang hinfällig, sich durch die Freiheit **von** Medikamenten als gesund zu beweisen

Berlin, Isaiah: *Four Essays on Liberty*, Oxford 1969

Genius, Quentin I.T.: „A Genealogy of Autonomy: Freedom, Paternalism, and the Future of the Doctor–Patient Relationship”, *The Journal of Medicine and Philosophy* 2021, 46: 330-49, doi:10.1093/jmp/jhab004



Was heisst das für uns, die
Medikamente verordnen
und abgeben?

Empathie heisst nicht „nett Sein“

- Für die meisten Menschen, insbesondere in der Notlage einer Krankheit, ist verstehen wichtig. Noch wichtiger ist aber **verstanden werden**.
- Die schlussendlich absurde Situation, dass eine unfühlbare Krankheit aufwändig medikamentös behandelt wird, kann **angesprochen** werden.
- Durch das Verständnis der Medikamente abgebenden Seite für die diese Schieflage wird der Verdacht der Medikamente empfangenden Seite gezähmt, dass die Situation einem **systemischen Fehler** unterliege, welcher der abgebenden Seite nicht klar sei. (*Aber mein Blutdruck ist normal, nachdem ich die Tabletten genommen habe, wozu soll ich sie weiternehmen?*)

Und was jetzt?

- Wir haben es selten nur mit einem Medikament zu tun. Meist geht es um eine **Geschichte**. Eine Geschichte, die wir als Verabreichende der Medikamente höchstens fragmentarisch kennen.
- Wenn wir diese Geschichte respektieren, ohne sie in Frage zu stellen, verschaffen wir den Menschen **Freiheit zu** ihrem selbstgewählten Krankheits- und Gesundheitsverständnis und müssen nicht eine **Freiheit von** der Therapie anstreben
- Schon dieser Respekt allein kann bewirken, dass die Menschen ihre **Autonomie** weniger in der Freiheit von den Medikamenten suchen, weil sie die Medikamente und damit uns nicht als feindliche Affektgeneratoren wahrnehmen, sondern als Verbündete.

Fragen, die bleiben

- Die Glorie der Passivität stellt sich (siehe Frau S.) als hilfreich in der Adhärenz heraus. Aber birgt sie nicht auch eine Verletzlichkeit in sich, eine **Vulnerabilität**?
- Schutzbedürftig sind auch diejenigen, die sich zu bereitwillig in unsere Konzepte einpassen, eine zu gute Adhärenz zeigen. Wie damit umgehen? Was tun wir für diese Menschen?
- 2 Minuten zuhören kann gewinnbringender sein als 10 Minuten erklären. Ausser, wir hören uns selbst lieber zu als dem Gegenüber?

Danke!