

A kemoterápiás protokollválasztás hatása az Oncotype DX® multigén assay költség-hatékonyságára

Madaras B,¹ Rózsa P,² Gerencsér Z,² Radovics T,³ Láng I,¹ Nagy Z,⁴ Horváth Zs,⁵

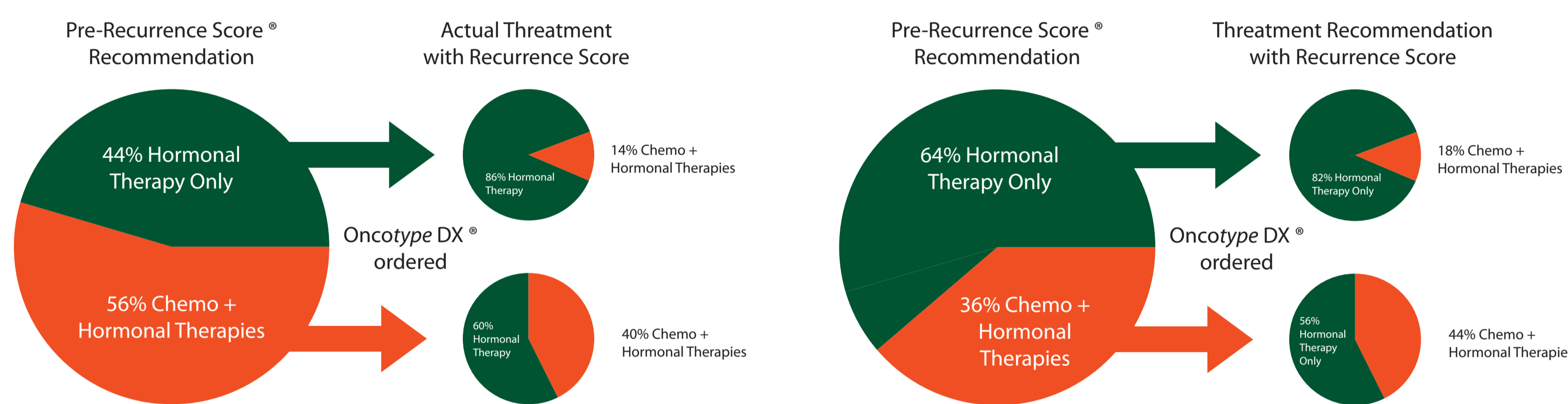
¹ B-Belgyógyászati, Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Országos Onkológiai Intézet,

² MediConcept Kft, ³ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ⁴ Med Gen-Sol Kft, ⁵ DEOEC Onkológiai Tanszék

Háttér:

A korai emlőrák (EBC) adjuváns terápiajának személyre szabása egyre komolyabb kérdéseket vet fel az ösztrogén receptor pozitív (ER+), HER2 negatív (HER2-) betegek körében: mely betegeknek van szükségük kemoterápiára (CT) és kiknél kerülhető az el és kezelhetőek endokrin terápiaival (ET).

- A jelenlegi döntési modellek patológiai és klinikai paraméterek felhasználásán alapulnak: tumor méret, nyirokcsomó státusz, hormon receptor státusz, HER2 státusz, szövettani grade, proliferációs aktivitás (pl.: Ki67), perivasculáris invázió és beteg preferencia.⁽¹⁾
- Az Oncotype DX® emlőrák multigén teszt prognosztikus (számszerűsíti a távoli kiújulás valószínűségét) és prediktív (megjósolja a terápia várható hasznosságát) értékkel bír.⁽²⁻³⁾
 - A teszt alkalmas mind a pre-, mind a poszt-menopauzában lévő, korai emlőrákos (stádium I-II), nyirokcsomó negatív (N-), ösztrogén receptor pozitív (ER+), HER2 negatív (HER2-) és poszt-menopauzában lévő nyirokcsomó pozitív (N+), ösztrogén receptor pozitív (ER+), HER2 negatív (HER2-) invazív emlőrákok vizsgálatára.
- Napjainkban az Oncotype DX® az egyetlen multigén teszt amit az ASCO® és az NCCN® guideline-ok is tartalmaznak a prognózis és a predikció meghatározására. 4-5 Az Oncotype DX® az egyetlen multigén teszt, amit prediktív értéke miatt a legutóbbi StGallen-i és ESMO guideline-okba is beemelték.⁽⁶⁻⁷⁾
- Az Oncotype DX® teszt használatának eredményeként jelentősen csökkent az ER+ betegek körében javasolt és alkalmazott kemoterápia gyakorisága.
 - Hozzávetőlegesen a betegek harmadánál változott meg a terápiai javallat az Oncotype DX® teszt Recurrence Score® (RS) eredményének megismerését követően. A változás a legtöbb esetben a kemoterápia elhagyása volt.⁽⁸⁻¹⁰⁾
- A legújabb adatok alapján az Oncotype DX® teszt használata a CT használat csökkenését eredményezi (-25-46%, ER+, N- pts, ER+, N+ pts).^(11-15; 27)



1. Ábra: A terápis döntések változása Izraelben. Forrás: Klang et al 2011⁽¹¹⁾

2. Ábra: A terápis döntések változása Spanyolországban. Forrás: Albanell et al 2011⁽¹⁰⁾

Patients	N	Overall Change Rate Pre- to Post-Oncotype DX®	CHT to HT	HT to CHT	Other
All evaluable	366	33.1% (95% CI 28.3-38.1)	79	39	3
Node-negative	244	30.3% (95% CI 24.6-36.5)	45	28	1
Node-positive	122	38.5% (95% CI 29.9-47.8)	34	11	2

95% confidence intervals calculated using Clopper - Pearson method
 * Observation to CHT
 ** Observation to HT, CT to CHT

3. Ábra: A terápis döntések változása Nagy-Britanniában. Forrás: Holt et al 2011⁽¹²⁾

- A következő publikált vizsgálatokban demonstrálták az Oncotype DX® teszt klinikai alkalmazásának egészség-gazdaságosságát.^(11, 16-23)

Publicacion	Reported Findings (Cost per QALY gained with Oncotype DX®)	Country Threshold (Willingness to pay for 1 QALY (\$))	Country	Comment
Klang et al. 2010	USD 10,700	USD 35,000	Israel	Cost Effective
Tsol et al. 2010	USD 63,421	USD 75,000	Canada	Cost Effective
Paulden et al. 2011	> USD 29,000	USD 75,000	Canada	Cost Effective
Kondo et al. 2010	USD 3,848	USD 50,000	Japan	Cost Effective
Madaras et al. 2011	USD 14,110	USD 20,000	Hungary	Cost Effective
O'Leary et al. 2010	AUS 9,986	AUS 18,000	Australia	Cost Effective
de Lima Lopez et al. 2011			Singapore	Cost Savings
Hornberger et al. 2005	Improved outcomes (QALYs), reduced costs		USA	Cost Savings
Lyman et al. 2007			USA	Cost Savings

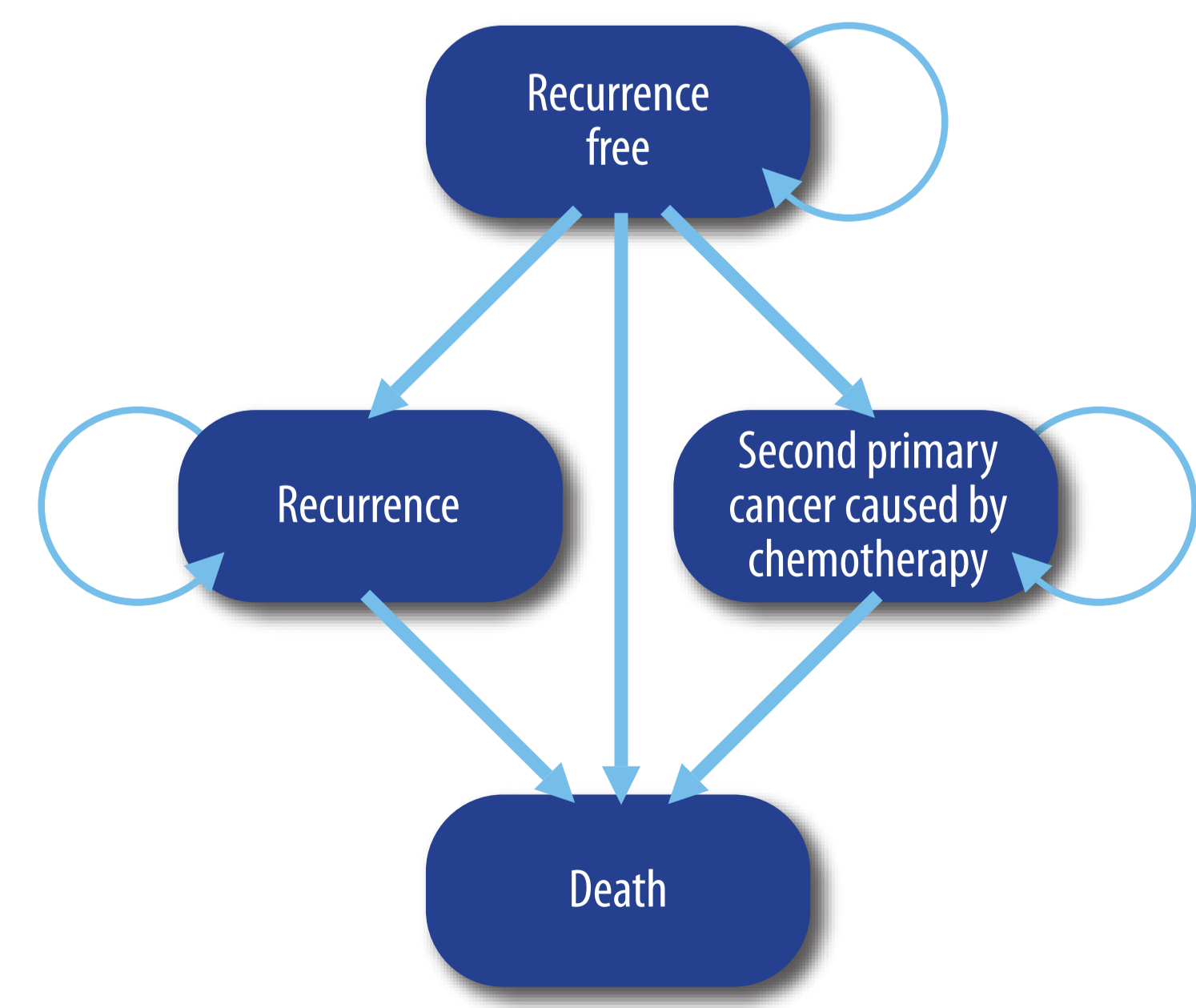
5. Ábra: Az Oncotype DX teszt költség hatékonysága különböző országokban.

Céltűzés:

- Az Oncotype DX® teszt költséghatékonyágának meghatározása a javasolt betegek körében az Országos Onkológiai Intézetben.
- A CT protokollok megválasztásának hatása Oncotype DX® teszt költséghatékonyágára.

Metódika:

- 2009 október 1. és 2010 október 1. között 410 adjuváns terápiaiban részesülő, korai (stádium I-II) ER+ és HER2- beteget regisztrált az Országos Onkológiai Intézet B-Belgyógyászati osztályán:
 - A betegeket nyirokcsomó státuszuk alapján két csoportba soroltuk: nyirokcsomó negatív és nyirokcsomó pozitív (1-3 pozitív nyirokcsomó) csoportokba.
 - A betegek a következő kemoterápiás protokollokba részesültek: CMF/MMM, TE/TEC, FAC/FEC, vagy AC/EC.
- Markov modellt használtunk kalkulációkban, melyben az Oncotype DX® teszt hazai klinikai használatából adódó költséget, illetve a lehetséges kimeneteket vizsgálatuk (a mérés QALY-ban, illetve euroban történt). A model felépítését és leírását a 6. ábra mutatja be.



6. Ábra: Modell struktúra.

- A modellben 22,7% netto CT használat csökkenéssel számoltunk a nyirokcsomó negatív, míg 13,8% csökkenéssel a nyirokcsomó pozitív betegeknél az Oncotype DX® teszt alkalmazásának köszönhetően. (A felhasznált CT várható csökkenésének mértékét az irodalmi áttekintés alapján, a közölt vizsgálatok súlyozott átlagából kaptuk. A CT csökkenése az Oncotype DX® teszt használatát követően -30.2% volt, de magas RS előfordulása miatt további +7.5% emelkedéssel kellett számolnunk. A nyirokcsomó pozitív betegek esetén a csökkenés -23.3%, a növekedés a magas RS miatt +9.5% volt.)^(11,12,27)
- A Quality Adjusted Life Years (QALYs) változással kapcsolatos értékeket szintén irodalmi gyűjtésből származtattuk le.⁽²⁵⁾
- A CT és a kiújulás költségeit az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) hivatalos adatai alapján számoltuk.⁽²⁶⁾ Modellünk csak a CT-val kapcsolatos direkt költségekkel számolt (gyógyszer, szupportáció és mellékhatás kezelés). A követéssel, adminisztrációval kapcsolatos indirekt költségeket a modell nem tartalmazta.
- 30 éves időtávval és 3%-os diszkontráttal számoltunk. A kemoterápiás protokoll választás hatásának vizsgálatára két különböző döntési modellel dolgoztunk:
 - A jelenlegi hazai kezelési gyakorlat (gyakorlati döntési modell).
 - Az elérhető leghatékonyabb - 3. generációs CT az arra alkalmas betegek részére (feltételes döntési modell) Ebben a hipotetikus helyzetben feltételezésünk szerint több beteg részesült CT+ET kezelésben. Minden nyirokcsomó negatív beteg FE(100)C, és minden nyirokcsomó pozitív beteg TEC kezelést kapott, függetlenül a klinikai összképtől, stádiumtól.

Betegek	NO n=306	NT a-c n=104
Átlag életkor (év)	60,8	60,9
	n (%)	n (%)
Menopauzális státusz		
Premenopauza	60 (19,6)	23 (22,1)
Postmenopauza	246 (80,4)	81 (77,9)
Alacsony	161 (52,6)	82 (50)
Közepes	41 (13,4)	18 (17,3)
Magas	15 (4,9)	10 (9,6)
Ismeretlen	89 (29)	24 (23)
Hisztológiai Grade		
I	94 (30,7)	27 (25,9)
II	138 (45)	50 (48)
III	61 (19,9)	26 (25)
Ismeretlen	13 (4,3)	1 (1)
Terápia (gyakorlati döntési modell)		
CT + ET	23 (7,5)	39 (37,5)
ET	283 (92,5)	65 (62,5)
Terápia (hipotetikus döntési modell)		
CT + ET	36 (11,8)	48 (46,2)
ET	270 (88,2)	56 (53,8)
CT Protokollok (gyakorlati döntési modell)		
AC / EC	10 (43)	8 (21)
FAC / FEC	6 (26)	23 (59)
TE / TEC	0 (0)	2 (5)
CMF / MMM	2 (9)	0 (0)
Ismeretlen	5 (22)	6 (15)
CT Protokollok (hipotetikus döntési modell)		
FE (100) C	36 (100)	0 (0)
TEC	0 (0)	48 (100)

1. Táblázat: A betegek jellemzői és a CT protokollok listája.

Modél input	Value
CT felhasználás változása a modellben	NO: csoport: -22,7% 30,2% CT+ET, helyett ET 7,5% ET helyett CT+ET
QALY veszteségek:	Kemoterápia mellett: 0,5 Kiújulás esetén: 7,9 CT indukálta második tumor: 7,9
Átlagos költségek/beteg	
CT	NO: 1 923.66 € N1 a-c: 9 725.76 €
Szupportív terápia	1 344.8 € 2 542.78 €
Mellékhatás kezelés	124.77 € 195.5 €
Oncotype DX® ára	3180 €

II. Táblázat: A modell paraméterei.

Eredmények:

A részletes eredményeket a 3. táblázat tartalmazza. A jelenlegi hazai gyakorlat alapjára az inkrementális költséghatékonyági ráta (ICER) 13 894 €/QALY. Amennyiben a nemzetközi trendeknek megfelelően a modernebb protokollok felé toljuk el a kezeléseket, és feltételezzük, hogy a kemoterápia változása megfelel a nemzetközi értékeknek, az ICER 2 939 €/QALY-nak adódna. A betegenkénti inkrementális költség 1 053.92 €, míg a QALY nyereség 0.3586. (1 € = 300 HUF)

Költségek betegenként (€)	Gyakorlati döntési modell	Hipotetikus döntési modell
Oncotype DX®	3180	3180
CT költségcsökkentés		
-CT gyógyszerek	-390.64	-1438.43
-Szupportív kezelés	-349.86	-528.59
-Mellékhatások kezelése	-32.93	-44.51
Kiújulás kezelése	-31.02	-334.97
Összesen	2 375.55	833.49
QALY nyereség		
CT elhagyásával	0.099	0.147
Kiújulás elkerülésével	0.028	0.158
CT mellett második tumor elmaradásával	0.045	0.066
Összesen	0.171	0.371
Költséghatékonyság / QALY nyereség (ICER)	13 893.67 €	2248.25 €

III. Táblázat: Eredmények

Konklúzió:

Az Oncotype DX® teszt jelen terápiai körülmények közötti használatával az ICER 13 894 €/ QALY. Ez az érték elfogadható és támogatandó a jelenleg Magyarországon az onkológiai gyakorlatban használt QALY-ért fizetendő határok figyelembevételével (12 600 – 25 300 €/ QALY). Ennek megfelelően az Oncotype DX® teszt használata költség hatékony a jelenlegi hazai viszonyok között. Amennyiben minden beteg a leghatékonyabb, 3. generációs CT-t kapná (mint a hipotetikus döntési modellben) az Oncotype DX® tesztrel kapcsolatos ICER 2 939 €/ QALY-nak adódna. Ezen eredmények alapján kimondhatjuk, hogy az Oncotype DX® teszt magyarországi használata esetén a költség hatékonyság javítható azzal, ha az összes terápiaira alkalmas beteg a leghatékonyabb terápiait kapja. Jól megválasztott (magas RS) betegcsoport esetén a megfelelő beteget hatékonyabban tudnánk kezelni. Minél agresszívbebb a választott kemoterápia, az ODX annál költséghatékonyabb.

Irodalomjegyzék

- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1319-29.
- Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817-26.
- Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(23):3726-34.
- Harris JR, Fritzsche K, Iljina G, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):5287-5312.
- National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. www.nccn.org, v2.2011.
- Aebi S, Davidson T, Guber G, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v9-v14.
- Michael Gnant M, Haidich A, Harbeck B, et al. Summary of the Consensus Discussion Breast Care (Basel). 2011;4(2):136-141.
- Albanell J, Colomer R, Raza-Borrego M, et al. Prospective trans-GeneCAM study of Oncotype DX® in clinical decision making in estrogen receptor-positive node-negative breast cancer women. Poster presented at: Annual European Society for Medical Oncology Congress, October 2010; Milan, Italy.
- Lo S, Norton J, Mumby P, et al. Prospective multi-center study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol.* 2010;28:1671-6.
- Hornberger J, Collier L, Lyman G. Economic analysis of targeting chemotherapy decisions in women with early breast cancer: a cost effectiveness analysis of 1000 strategies for the provision of Adjuvant Online, Oncotype DX and adjuvant chemotherapy. Oral presentation presented at the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Symposium, April 2011; Vancouver, British Columbia.
- Klang SH, Hammeman A, Lieberman N, et al. Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli managed healthcare organization. *Value in Health.* 2010;13(4):381-7.
- Albanell J, Colomer R, Raza-Borrego M, et al. Prospective trans-GeneCAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinico-pathological factors on clinical decision making in women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer. Presented at: St. Gallen International Breast Cancer Conference, March 2011; St. Gallen, Switzerland.
- Holt SDH, Padney D, Rolles M, et al. Results from a prospective clinical study on the impact of Oncotype DX® on adjuvant treatment decision and risk classification by Nottingham Prognostic Index(NPI) and Recurrence Score (RS). Presented at: St. Gallen International Breast Cancer Conference, March 2011; St. Gallen, Switzerland.
- Lo SS, Mumby PB, Norton J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1671-6.
- Blohmer JU, Ataseven B, Kuhn T, et al. German multicenter decision impact study of Oncotype DX® Recurrence Score® (RS) on adjuvant treatment in estrogen receptor-positive (ER+) node-negative (NO) and node-positive (N+) early breast cancer. Presented at: St. Gallen International Breast Cancer Conference, March 2011; St. Gallen, Switzerland.
- Lyman G, Collier L, Kuderer N, et al. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer. *Cancer.* 2007; 109:1011-1018.
- Hornberger J, Collier L, Lyman G. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care.* 2005;11:313-324.
- Kondo M, Hoshi S, Yamana K, et al. Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype DX) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese validation study (UBCRG-TR03). *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(3):739-49.
- Tsai DJ, Inoue M, Kelly CM, et al. Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist.* 2010;15(5):457-65.
- Madaras B, Rózsa P, Gerencsér Z, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of the Oncotype DX® multigene assay in Hungary. Poster presented at the 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference, March, 2011; St. Gallen, Switzerland.
- de Lima Lopez G, Chien R, Hornberger J. Cost effectiveness analysis of the 21-gene Recurrence Score® for early stage breast cancer in Singapore. Poster presented at the 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference, March, 2011; St. Gallen, Switzerland.
- Paulden M, Framek J, Khan M. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: a cost effectiveness analysis of 1000 strategies for the provision of Adjuvant Online, Oncotype DX and adjuvant chemotherapy. Oral presentation presented at the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Symposium, April 2011; Vancouver, British Columbia.
- O'Leary B, Yoshizawa C, Foteff C, et al. Cost effectiveness of the Oncotype DX assay in Australia: an exploratory analysis. Poster presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes, May 2010; Atlanta.
- Prinzotto P, Flum-Faravou J. Is the 21-gene breast cancer test (Oncotype DX) good value for money? *SARCS.* 2011.
- Simoes B and Coates AS. Patient preferences for adjuvant breast cancer: How much benefit is needed? *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;30:146-52.
- Országos Egészségbiztosítási Pénztár. <http://www.ogp.hu> and <http://www.gyogyinfok.hu>. Accessed January 14, 2011.
- Rezaei M, Eiermann W, Kimmels S, Kühne T, Warm M, Friedrichs K, Schneeweiss A, Markmann S, Eggemann H, Hilfrich J, Jackisch C, Witzel J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer J. Impact of the Recurrence Score on adjuvant decision-making in ER-positive early breast cancer - results of a large prospective multicenter decision impact study in node-negative and node-positive disease. *San Antonio Breast Cancer Symposium - December 6-10, 2011*