



MÓDSZERTANI KIHÍVÁSOK A MOLEKULÁRIS PROFILIZÁLÁS KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI MODELLEZÉSE SORÁN

FÜLEKI GÁBOR

2019. 04. 24.

Med+Concept
www.mediconcept.hu

Agenda

- 1. A technológia bemutatása és a projekt háttere**
- 2. A technológia jellegéből fakadó módszertani kihívások**
- 3. Megoldási kísérletek az egyes módszertani kihívásokra**
- 4. Eredmények**
- 5. Konklúzió és tanulságok**

A technológiáról...

A molekuláris daganat-profilizálás segít megérteni a daganatok genetikai hátterét, ezáltal:

„támogatja az onkológus szakorvosok döntéseit a megfelelő, személyre szabott **terápia kiválasztása** során.”

„alkalmazásával azonosíthatók a adott beteg számára **legnagyobb potenciális klinikai előnnyel** járó kezelések.”

„a célzott terápia sikerének feltétele, hogy a **gyógyszert a megfelelő beteg kapja**: ennek eldöntéséhez szükségesek a daganatgének elemzésén alapuló vizsgálatok.,,

„segítségével meghatározható, hogy **rendelkezésre áll-e már olyan célzott készítmény**, amellyel nagy valószínűséggel sikeresen lehetne kezelni a daganatot. „

How Tumor Profiling Works

1 | Tumor Sample Sent to Caris Life Sciences®



2 | Biomarker Testing



3 | Perform Bioinformatics



4 | Caris Molecular Intelligence® Report Generated



5 | Physician Reviews Report





**FOUNDATION
MEDICINE**

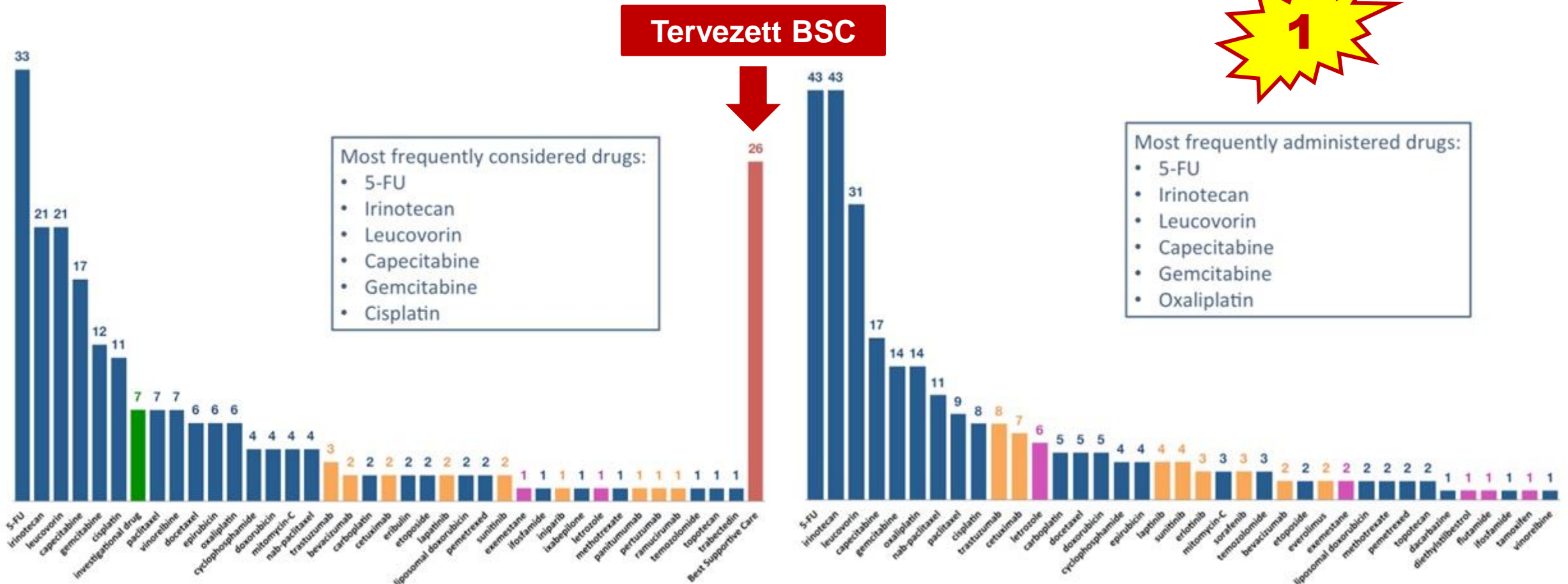




**A technológia jellegéből fakadó
módszertani kihívások**

A profilizálás hatása a terápiás döntésre

A kezelőorvos eredeti döntése alapján a betegek 19%-a számára kizárólag legjobb tüneti kezelés jött szóba, a molekuláris profil alapján azonban mind a 26 érintett beteg számára sikerült felelő aktív terápiás lehetőséget azonosítani.

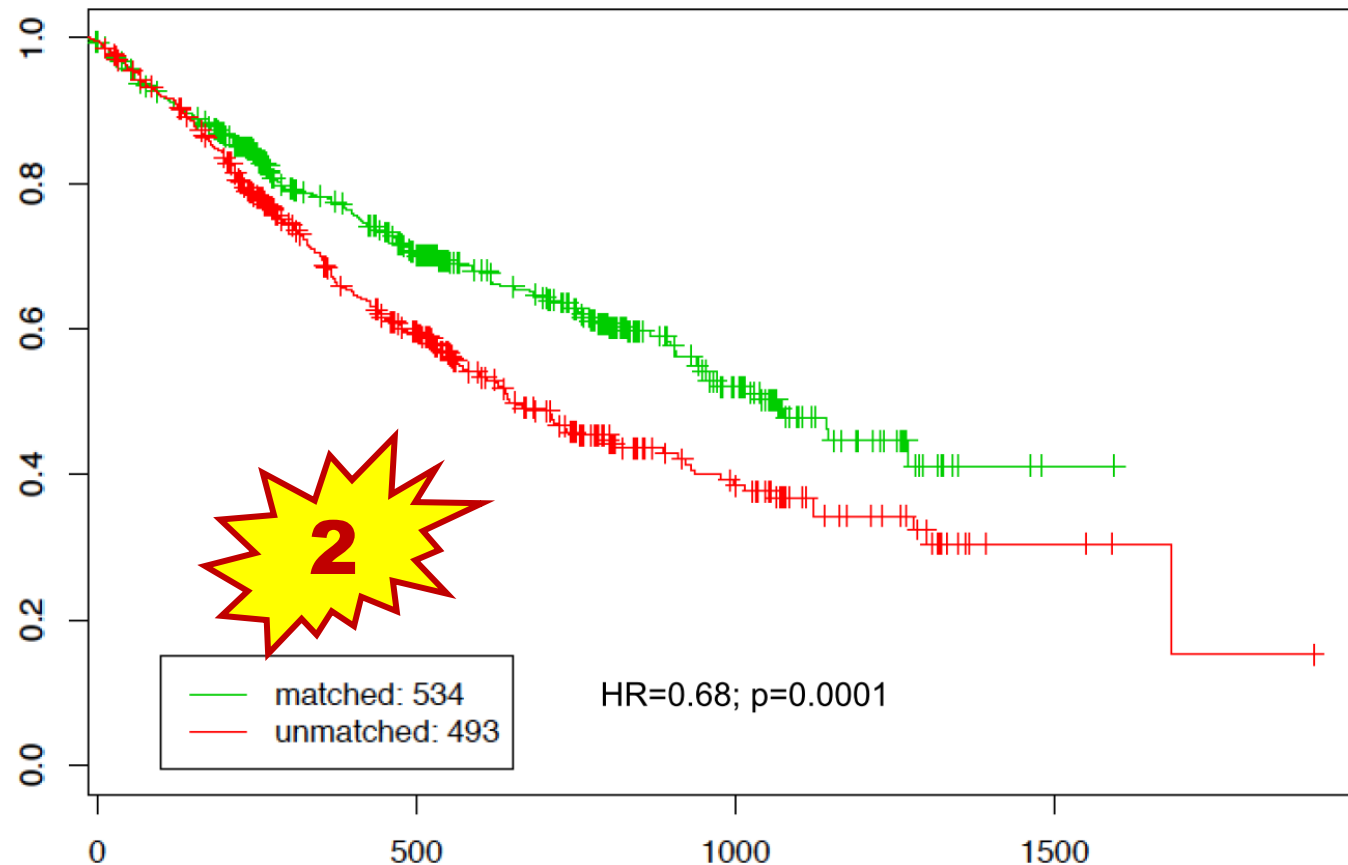


A profilizálás hatása a túlélésre - OS

Teljes túlélésre vonatkozó adatok a Caris regiszterbe 2009 és 2015 között bekerült 1 180 szolid tumorra diagnosztizált betegre vonatkozóan állnak rendelkezésre.

A *matched* kohorsz betegeinél a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt, mint az *unmatched* kohorsz betegeinél (medián OS 1 068 nap vs. 648 nap, HR=0.68, p=0.0001). [Spetzler D, 2015]

Teljes túlélés eredmények

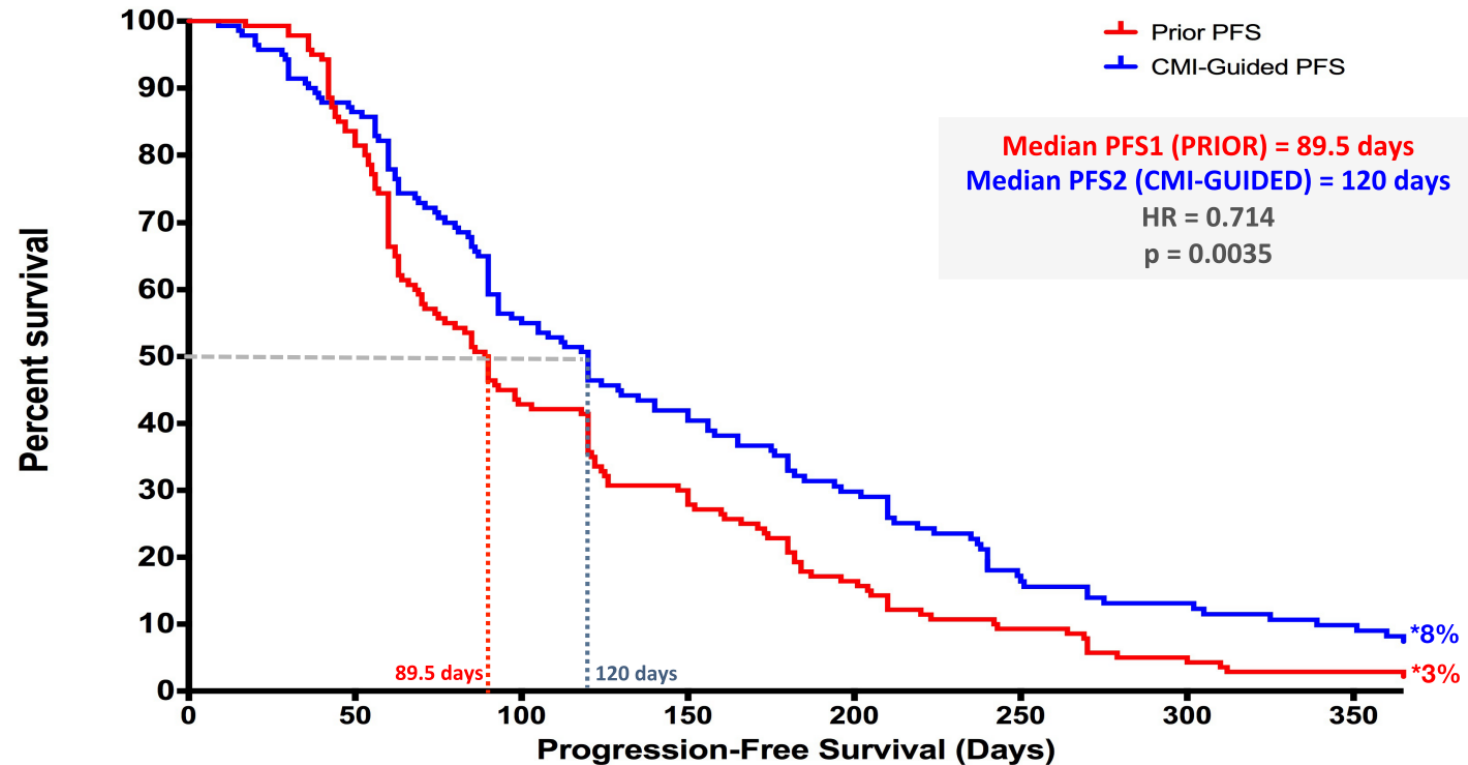


A profilizálás hatása a túlélésre - PFS

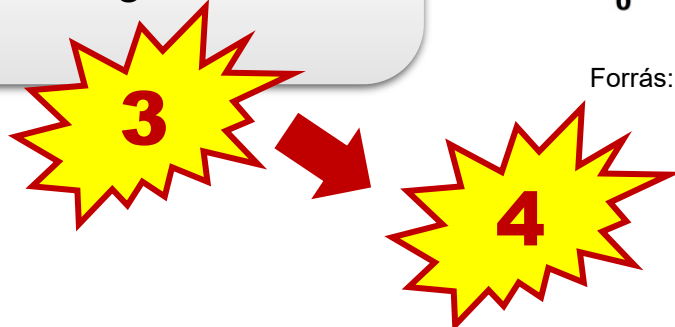
Egy 4 Caris tanulmány alapján végzett poolozott elemzés kimutatta, hogy a CMI alapján történt kezeléssel elért **PFS az adott vonalban szignifikánsan hosszabb volt, mint a korábbi vonalban elért PFS** ($p=0.0035$, $HR = 0.714$).

A vizsgálat 140 refrakter szolid tumoros beteg bevonásával készült, a leggyakoribb daganattípusok az emlő-, a kolorektális-, illetve a nem-kissejtes tüdődaganat voltak.

Progressziómentes túlélés eredmények



Forrás: Seeber A, 2017



A módszertani kihívások összegzése

1

Nehezen definiálható az intervenció

2

A rendelkezésre álló relatív PFS és OS eredmények eltérő összehasonlításra vonatkoznak

3

Széles a vizsgált indikációk köre, illetve vitatott a molekuláris diagnosztika terápiás vonalak közötti pontos helye

4

A kapcsolódó költségek és hasznok azonosításához a gyakorlatban gyakran alkalmazott *mikro-input* jellegű módszerek nem alkalmasak



Megoldási kísérletek az egyes módszertani kihívásokra

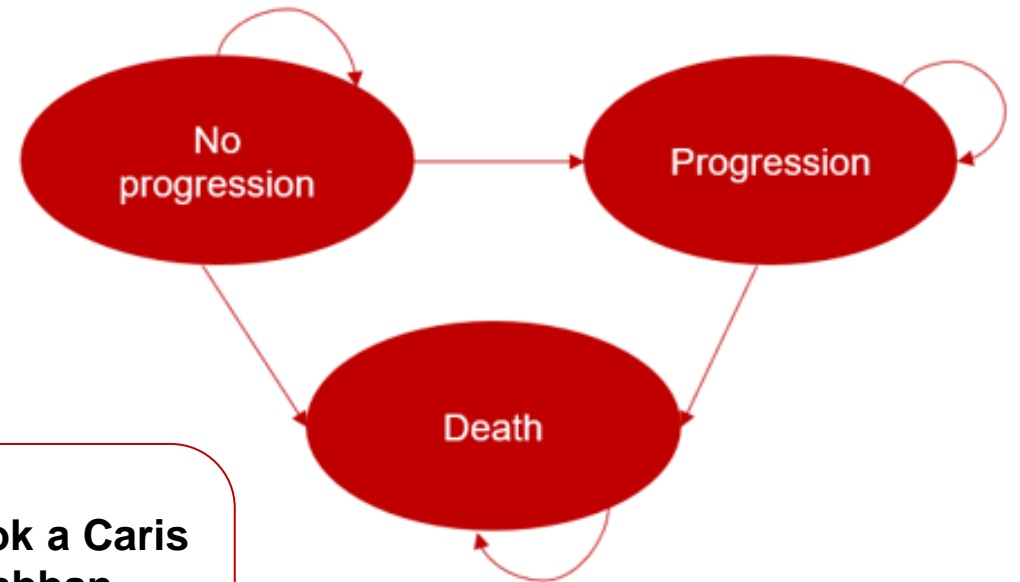
Modellezési megközelítés

1

Elemzésünk célja a CMI technológia költséghatékonyságának vizsgálata a jelenlegi klinikai gyakorlattal (standard of care - SOC), azaz a „profilizálás nélküli terápiás döntéssel” összehasonlítva.

Tervezett modellstruktúra

Markov model
(cycle length: 1 month)



Elemzési típus: *cost-utility*

Nézőpont: finanszírozói

Időtáv: 10 év

Vizsgált indikációk:

- Tüdődaganat
- Kolorektális daganatok
- Emlődaganat
- Petefészek daganat

3

A kiválasztott daganattípusok a Caris vizsgálataiban leggyakrabban megjelenő kórképek, illetve hazai epidemiológiai adatok alapján lefedik a szolid tumorok egy nagy csoportját.

Hatásossági inputok

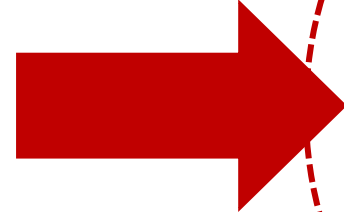
A 4 kiválasztott indikációban szisztematikus irodalomkeresést végeztünk, mely olyan klinikai publikációkat kerestünk az egyes daganattípusokra vonatkozóan, melyekből a információt nyerhetünk a **standard kezeléssel elérhető túlélési adatokra** vonatkozóan.

Median progressziómentes túlélés

Median teljes túlélés– a progressziót megelőzően

Median teljes túlélés– a progressziót követően

A túlélési adatokból havi átmeneti valószínűségeket kalkuláltunk



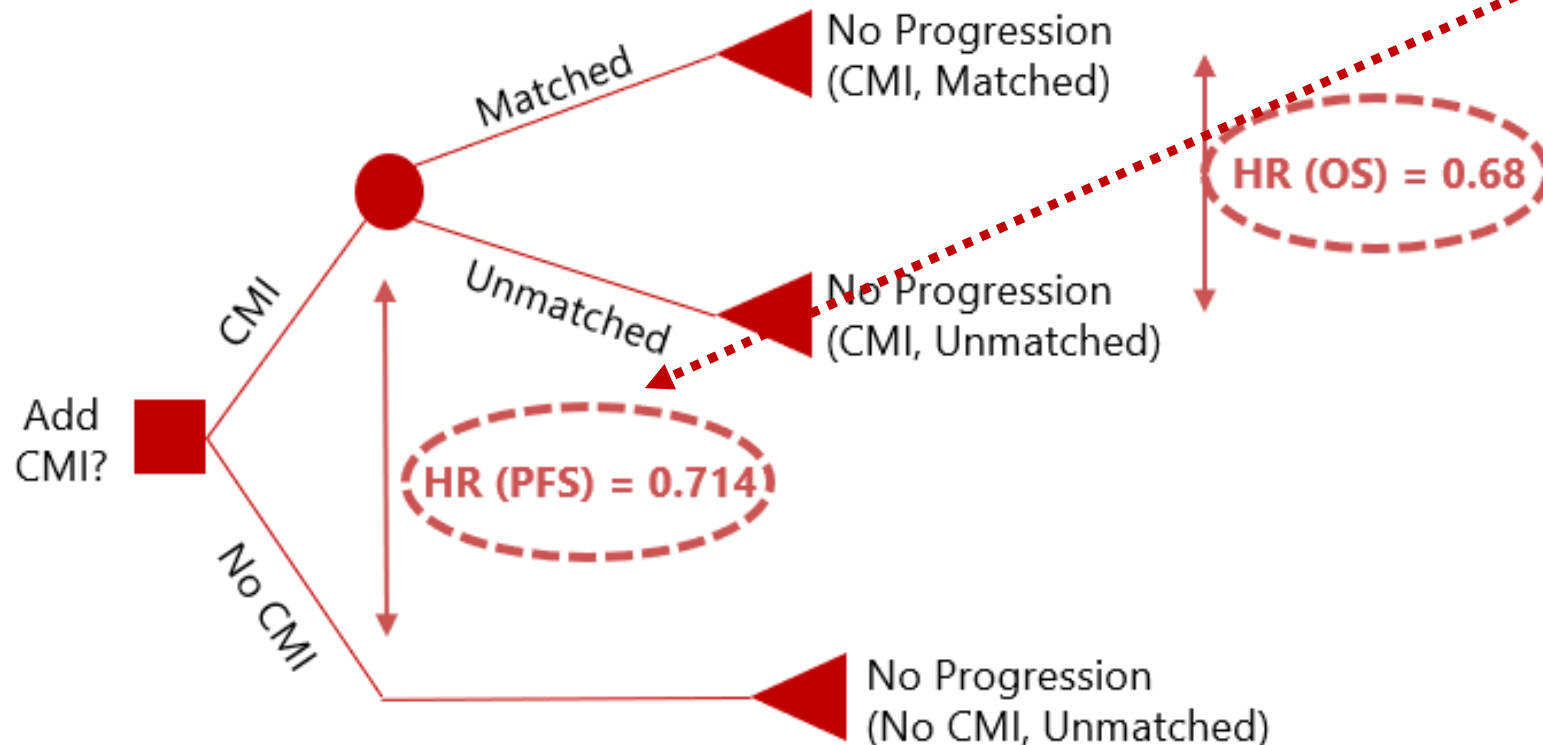
... melyeket a rendelkezésre álló relatív hatásossági adatokkal korrigáltunk

2

Transition probabilities					
		No progression	Progression	Death	Check
No CMI, Unmatched	No progression	90,61%	5,92%	3,47%	100,00%
	Progression	0,00%	94,88%	5,12%	100,00%
	Death	0,00%	0,00%	100,00%	100,00%
CMI - Unmatched	No progression	92,27%	4,26%	3,47%	100,00%
	Progression	0,00%	94,88%	5,12%	100,00%
	Death	0,00%	0,00%	100,00%	100,00%
CMI - Matched	No progression	94,47%	4,26%	1,27%	100,00%
	Progression	0,00%	96,49%	3,51%	100,00%
	Death	0,00%	0,00%	100,00%	100,00%

A relatív hatásosság beépítése

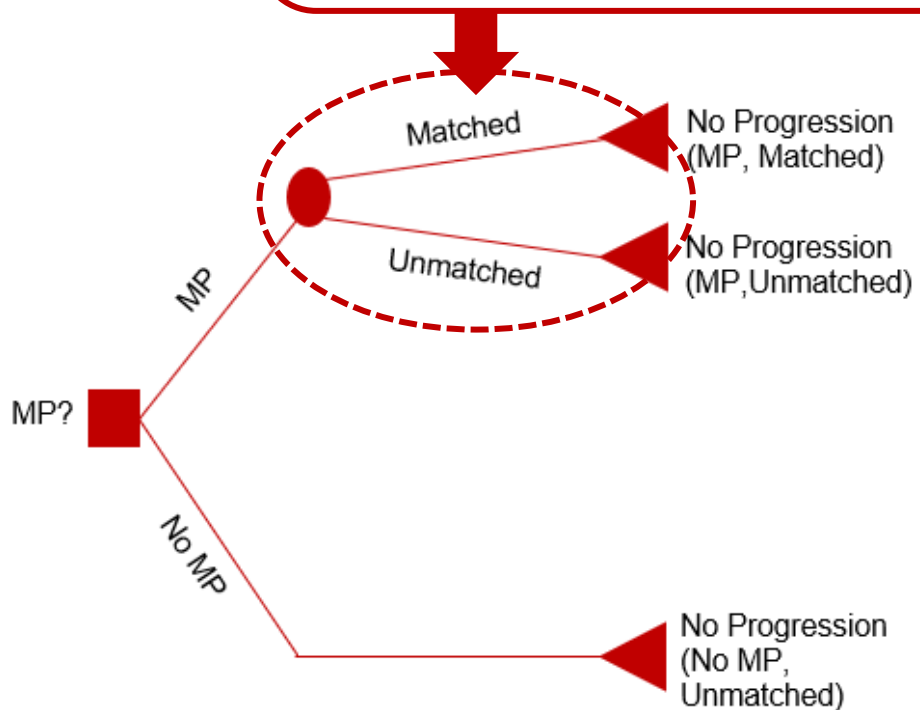
A rendelkezésre álló relatív veszély adatok arról szolgáltatnak információt, hogy a CMI profilizálás milyen hatással van a progressziómentes túlélésre (HR: **0,714**), illetve, hogy a CMI vezérelt terápia mennyiben javítja a teljes túlélést (HR: **0,680**). [Seeber A, 2017; Spetzler D, 2015]



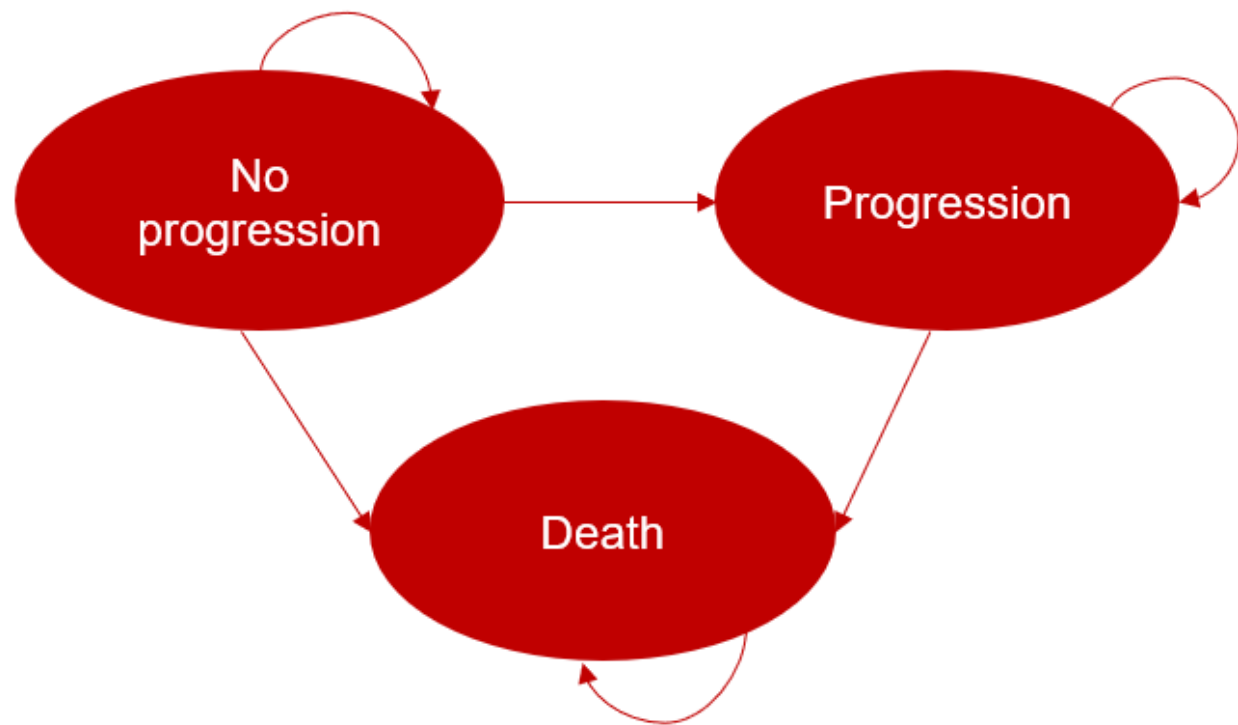
Végső modellstruktúra

A *matched* és *unmatched* betegek aránya rendre 52% és 48% volt.*

Decision tree
(1 month)



Model
th: 1 month)



Életminőség inputok

A modellben alkalmazott életminőség paraméterek azonosítására fókuszált irodalomkeresést alkalmaztunk. A modellben alkalmazott hasznosság értékek kiválasztása onkológus orvosszakértő közreműködésével történt.

Daganattípus	Egészségi állapot	Hasznosság érték	Forrás
Tüdő	Progressziómentes (PFS)	0,740	<i>Chouaid C, 2013</i>
	Progrediált (PD)	0,590	<i>Chouaid C, 2013</i>
Kolorektális	Progressziómentes (PFS)	0,730	<i>Grothey A, 2013</i>
	Progrediált (PD)	0,590	<i>Grothey A, 2013</i>
Emlő	Progressziómentes (PFS)	0,781	<i>Shiroiwa T, 2016</i>
	Progrediált (PD)	0,721	<i>Shiroiwa T, 2016</i>
Ovárium	Progressziómentes (PFS)	0,725	<i>Duong M, 2016</i>
	Progrediált (PD)	0,640	<i>Duong M, 2016</i>

Költség inputok

A profilizálás költsége

A modellben a profilizált betegek (matched és unmatched) esetében egyszeri profilizálási költséget számoltunk el, a modell első ciklusában.

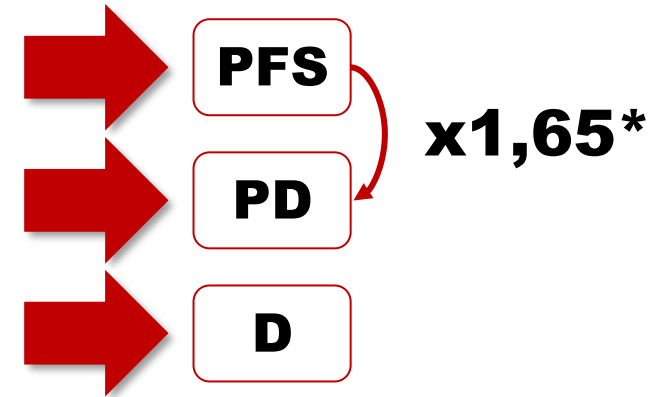
4

Egészségi állapotok költsége

Az éves átlagos költségek kiszámítása során a NEAK által közölt éves költség kiáramlást vettük figyelembe. Az éves költségeket ezt követően elosztottuk az adott évben adott BNO-val jelentett betegszámmal, melyet a GYEMSZI TEA adatbázisából nyertünk ki.

Mellékhatások kezelési költsége ✘

Halálozás költsége ✘



Egészségi állapotok költségei

Egy betegre eső éves költségek, indikációk és egészségi állapotok szerint

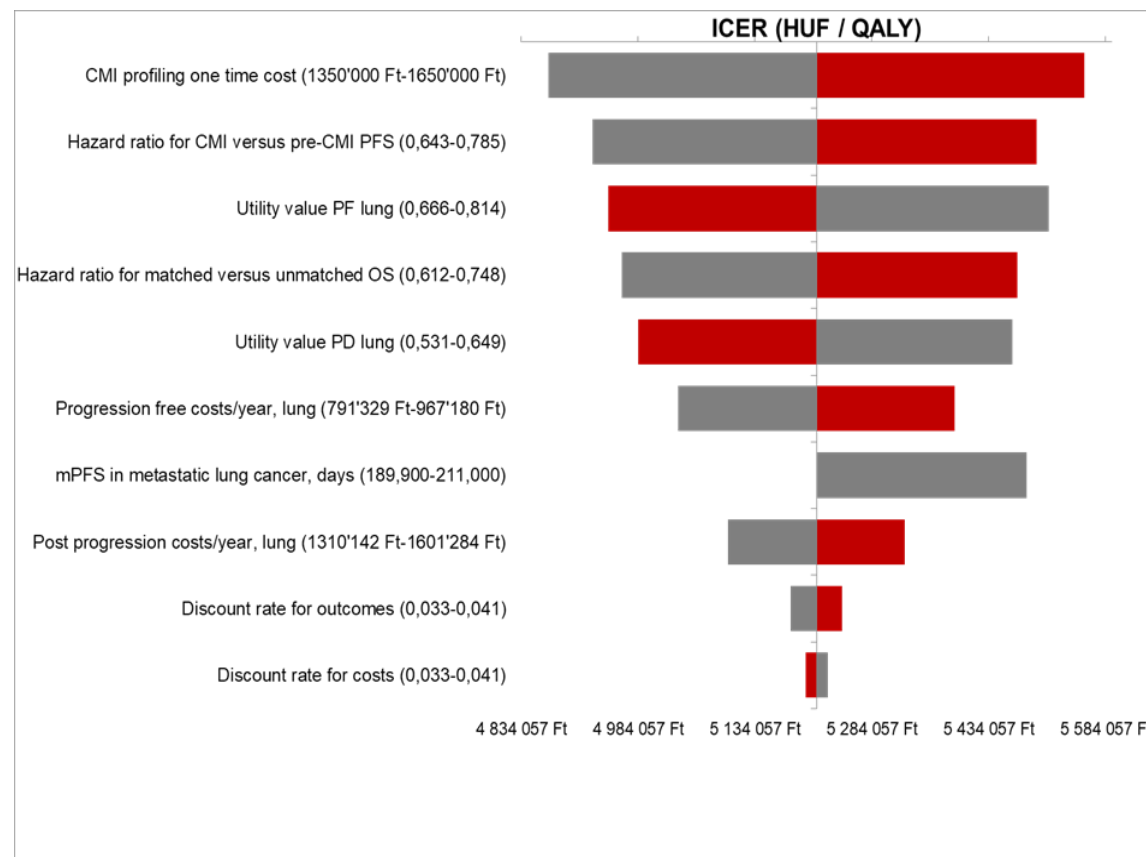
Daganattípus	Progressziómentes állapot	Progressziót követő állapot	Halál
Tüdő	1 242 071 Ft	1 455 713 Ft	0 Ft
Kolorektális	879 254 Ft	1 712 654 Ft	
Emlő	1 034 448 Ft	2 056 401 Ft	
Ovárium	1 268 672 Ft	2 100 440 Ft	

Költség-hasznossági eredmények

ICER értékek vizsgált indikációk szerint

Daganattípus	ICER (CMI vs. SOC)
Tüdő	5 213 057 Ft/QALY
Kolorektális	7 760 594 Ft/QALY
Emlő	7 175 023 Ft/QALY
Ovárium	6 482 474 Ft/QALY

Tornádó diagram (tüdődaganat)



Konklúzió és tanulságok

Egy nehezen megfogható, pontos szerepét és jelentőségét tekintve a szakorvosok körében is megosztó technológia költséghatékonyságának értékelése számos kihívást hordoz magában.

A daganat-profilizálás költséghatékonyságának modellezése egy új megközelítést igényelt.



A bemutatott limitációk mellett sikerült egy **széles körben adaptálható** modellkonceptiót kialakítani, mely a bővülő molekuláris diagnosztikai piacon megjelenő technológiák értékelését segítheti.

Elemzésünk eredményei alapján a CMI technológia költséghatékonynak bizonyult.



Az eredmények értelmezését nehezíti első sorban a **hatásossági és költség input adatokhoz kapcsolódó bizonytalanság.**

*A jövőben **beteg szintű adatok elemzésével** és szimulációs modellezésével pontosabb képet kaphatunk a technológia költséghatékonyságáról.*



**Köszönöm a megtisztelő
figyelmet!**

Med+Concept
www.mediconcept.hu

Matched és unmatched betegek

Egy 2009-ben indult, prospektív obszervációs kutatásban [Spetzler D, 2015], melyben a CMI túlélésre és a klinikusok döntésére gyakorolt hatását vizsgálták, külön elemezték a profilizált betegeken belül azokat, akiket a CMI riport alapján kezeltek, és azokat, akik nem a CMI alapján kapták a kezelést (standard of care).

Összesen 1 027 beteg került bevonásra, közülük 534 a matched, 493 pedig az unmatched csoportba került, ennek megfelelően elemzésünkben is ezzel a megoszlással kalkuláltunk.

A betegek megoszlása

Profilizált betegek	Betegszám	Betegek aránya
Matched	534	52%
Unmatched	493	48%