

EUROPLAN program Nemzeti Konferenciája

Budapest, 2011. november 17.

Az egészség-gazdaságtani szempontok megjelenése a személyre szabott orvoslás

Dr. Boncz Imre

PTE Egészségbiztosítási Intézet

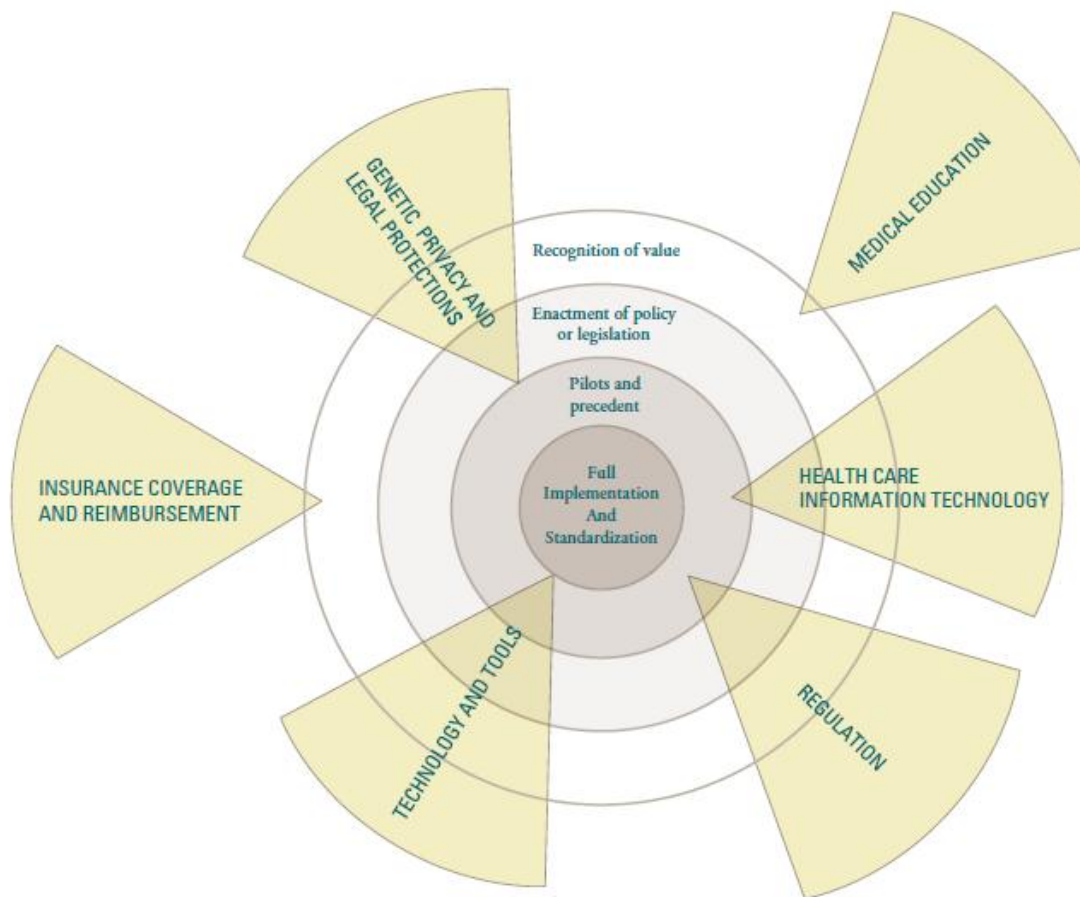


Az egészség-gazdaságtan kulcskérdései

- **Klinikai hatásosság**
 - **Túlélés (megmentett életévek száma)**
 - **Életminőség (quality adjusted life years, QALY)**
- **Gazdasági vonatkozások**
 - **Közvetlen egészségügyi költségek (direct medical cost)**
 - **Közvetlen nem egészségügyi költségek (direct non-medical cost)**
 - **Változás a munka termelékenységében, a betegség miatt kiesett idő (productivity cost, indirect cost)**
 - **Informális ellátás (informal cost)**
- **Költség-hatékonyság /hasznosság**

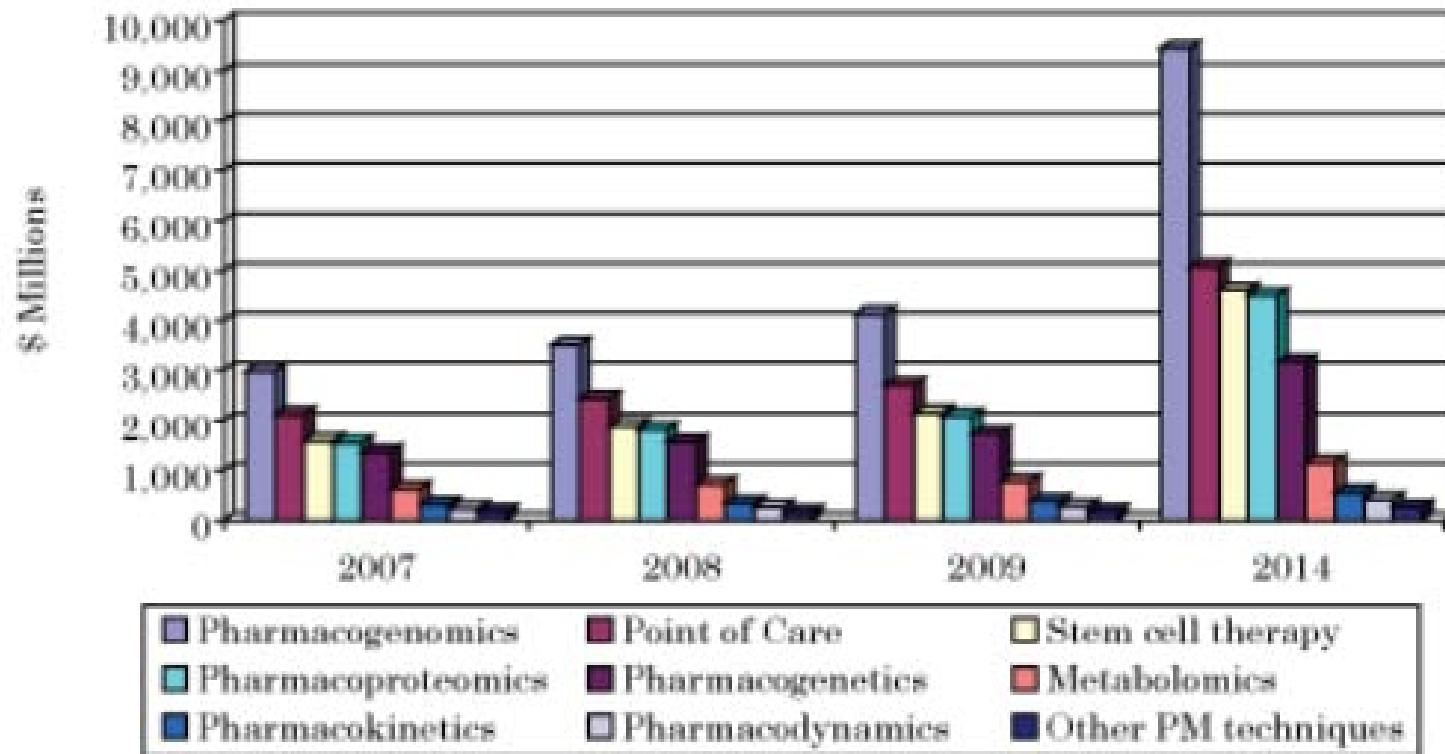
A gazdasági kérdések helye a személyre szabott orvoslás koncepciójában

Figure 3: State of Personalized Medicine Adoption



Piaci kitekintés

SUMMARY FIGURE
GLOBAL MARKET FORECAST FOR PERSONALIZED MEDICINE, BY TECHNOLOGY,
2007-2014
(\$ MILLIONS)



Source: BCC Research

Hatásosság, hatástalanság és káros hatások

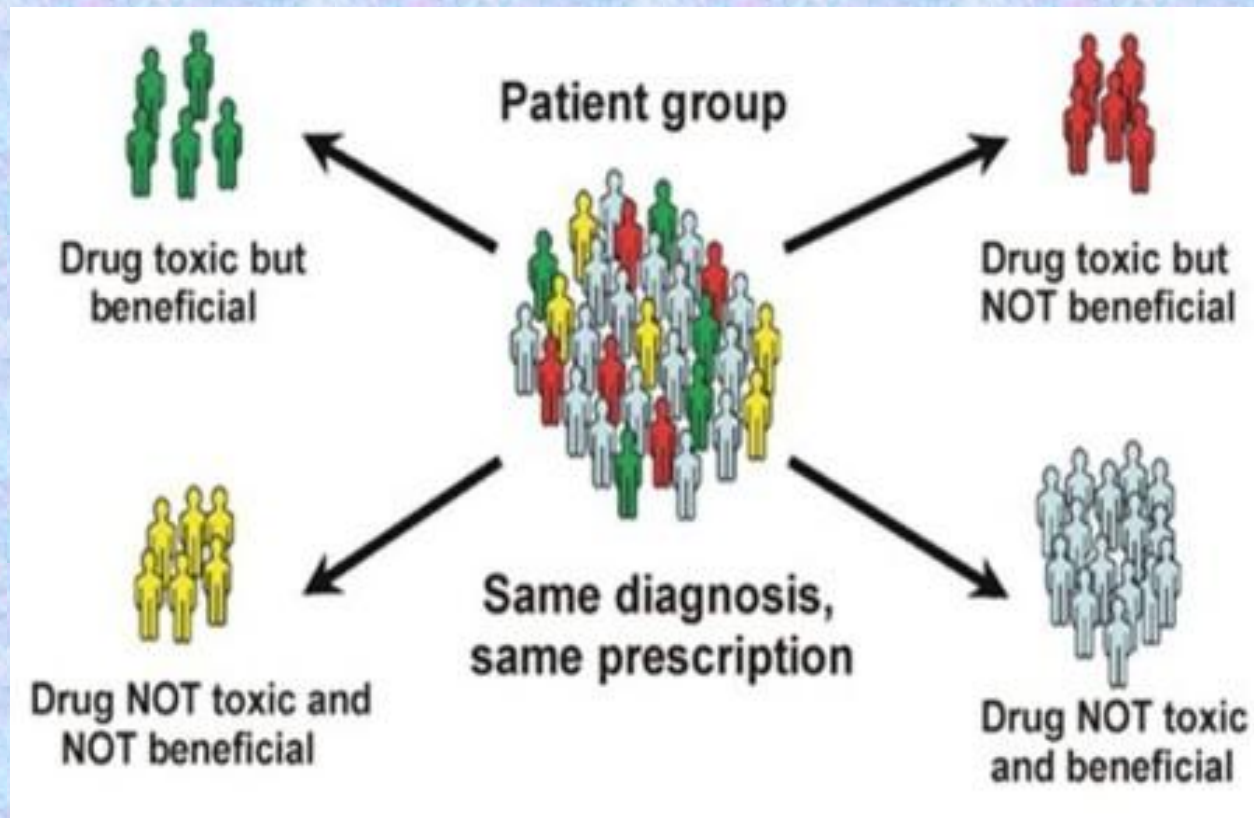


Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels (FDA, November 2011) [1]

Drug	Therapeutic Area	Biomarker
Abacavir	Antivirals	HLA-B*5701
Aripiprazole	Psychiatry	CYP2D6
Arsenic Trioxide	Oncology	PML/RAR α
Atomoxetine	Psychiatry	CYP2D6
Atorvastatin	Metabolic and Endocrinology	LDL receptor
Azathioprine	Rheumatology	TPMT
Boceprevir	Antivirals	IL28B
Brentuximab Vedotin	Oncology	CD30
Busulfan	Oncology	Ph Chromosome
Capecitabine	Oncology	DPD
Carbamazepine	Neurology	HLA-B*1502
Carisoprodol	Musculoskeletal	CYP2C9
Carvedilol	Cardiovascular	CYP2D6
Celecoxib	Analgesics	CYP2C9
Cetuximab (1)	Oncology	EGFR
Cetuximab (2)	Oncology	KRAS
Cevimeline	Dermatology and Dental	CYP2D6
Chlordiazepoxide and Amitriptyline	Psychiatry	CYP2D6
Chloroquine	Antiinfectives	G6PD
Citalopram (1)	Psychiatry	CYP2C19
Citalopram (2)	Psychiatry	CYP2D6
Clobazam	Neurology	CYP2C19
Clomiphene	Reproductive and Urologic	Rh genotype
Clomipramine	Psychiatry	CYP2D6
Clopidogrel	Cardiovascular	CYP2C19
Clozapine	Psychiatry	CYP2D6
Codeine	Analgesics	CYP2D6
Crizotinib	Oncology	ALK

Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels (FDA, November 2011) [2]

Drug	Therapeutic Area	Biomarker
Dapsone	Dermatology and Dental	G6PD
Dasatinib	Oncology	Ph Chromosome
Desipramine	Psychiatry	CYP2D6
Desloratadine and Pseudoephedrine	Allergy	CYP2D6
Dexlansoprazole (1)	Gastroenterology	CYP2C19
Dexlansoprazole (2)	Gastroenterology	CYP1A2
Dextromethorphan and Quinidine	Neurology	CYP2D6
Diazepam	Psychiatry	CYP2C19
Doxepin	Psychiatry	CYP2D6
Drospirenone and Ethinyl Estradiol	Reproductive	CYP2C19
Erlotinib	Oncology	EGFR
Esomeprazole	Gastroenterology	CYP2C19
Fluorouracil	Dermatology and Dental	DPD
Fluoxetine and Olanzapine	Psychiatry	CYP2D6
Fluoxetine	Psychiatry	CYP2D6
Flurbiprofen	Rheumatology	CYP2C9
Fluvoxamine (1)	Psychiatry	CYP2C9
Fluvoxamine (2)	Psychiatry	CYP2C19
Fluvoxamine (3)	Psychiatry	CYP2D6
Fulvestrant	Oncology	ER receptor
Galantamine	Neurology	CYP2D6
Gefitinib (1)	Oncology	CYP2D6
Gefitinib (2)	Oncology	EGFR
Iloperidone	Psychiatry	CYP2D6
Imatinib (1)	Oncology	C-Kit
Imatinib (2)	Oncology	Ph Chromosome
Imatinib (3)	Oncology	PDGFR
Imatinib (4)	Oncology	FIP1L1-PDGFR α

Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels (FDA, November 2011) [3]

Drug	Therapeutic Area	Biomarker
Imipramine	Psychiatry	CYP2D6
Irinotecan	Oncology	UGT1A1
Isosorbide and Hydralazine	Cardiovascular	NAT1; NAT2
Lapatinib	Oncology	Her2/neu
Lenalidomide	Hematology	5q Chromosome
Maraviroc	Antivirals	CCR5
Mercaptopurine	Oncology	TPMT
Metoprolol	Cardiovascular	CYP2D6
Mivacurium	Musculoskeletal	Cholinesterase gene
Modafinil (1)	Psychiatry	CYP2C19
Modafinil (2)	Psychiatry	CYP2D6
Nefazodone	Psychiatry	CYP2D6
Nelfinavir	Antivirals	CYP2C19
Nilotinib (1)	Oncology	Ph Chromosome
Nilotinib (2)	Oncology	UGT1A1
Nortriptyline	Psychiatry	CYP2D6
Panitumumab (1)	Oncology	EGFR
Panitumumab (2)	Oncology	KRAS
Pantoprazole	Gastroenterology	CYP2C19
Paroxetine	Psychiatry	CYP2D6
Peginterferon alfa-2b	Antivirals	IL28B
Perphenazine	Psychiatry	CYP2D6
Pimozide	Psychiatry	CYP2D6
Prasugrel	Cardiovascular	CYP2C19
Pravastatin	Cardiovascular	Genotype E2/E2 and Fredrickson Type III dysbetalipoproteinemia
Propafenone	Cardiovascular	CYP2D6
Propranolol	Cardiovascular	CYP2D6
Protriptyline	Psychiatry	CYP2D6

Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels (FDA, November 2011) [4]

Drug	Therapeutic Area	Biomarker
Quinidine	Antiarrhythmics	CYP2D6
Rabeprazole	Gastroenterology	CYP2C19
Rasburicase	Oncology	G6PD
Rifampin, Isoniazid, and Pyrazinamide	Antiinfectives	NAT1; NAT2
Risperidone	Psychiatry	CYP2D6
Sodium Phenylacetate and Sodium Benzoate	Gastroenterology	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)
Sodium Phenylbutyrate	Gastroenterology	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)
Tamoxifen	Oncology	ER receptor
Telaprevir	Antivirals	IL28B
Terbinafine	Antifungals	CYP2D6
Tetrabenazine	Neurology	CYP2D6
Thioguanine	Oncology	TPMT
Thioridazine	Psychiatry	CYP2D6
Ticagrelor	Cardiovascular	CYP2C19
Timolol	Ophthalmology	CYP2D6
Tiotropium	Pulmonary	CYP2D6
Tolterodine	Reproductive and Urologic	CYP2D6
Tositumomab	Oncology	CD20 antigen
Tramadol and Acetaminophen	Analgesics	CYP2D6
Trastuzumab	Oncology	Her2/neu
Tretinoin	Dermatology and Dental	PML/RAR α
Trimipramine	Psychiatry	CYP2D6
Valproic Acid	Psychiatry	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)
Vemurafenib	Oncology	BRAF
Venlafaxine	Psychiatry	CYP2D6
Voriconazole	Antifungals	CYP2C19
Warfarin (1)	Hematology	CYP2C9
Warfarin (2)	Hematology	VKORC1

Orvosszakmai kihívások

A KRAS MUTÁCIÓJÁNAK HAZAI KÖRVIZSGÁLATA („VALIDÁLÁSI” VIZSGÁLAT) VASTAGBÉLRÁKBAN

Kopper László¹, Tímár József²

¹Patológiai Szakmai Kollégium elnöke, Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,

²Magyar Patológusok Társasága elnöke, Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

Az összes mintát tekintve teljes egyetértés 11 minta esetében történt. Ha a 23 mintát tekintjük, akkor 3 olyan laboratórium volt, akik a mintákat egyformán értékelték, a másik 3 laboratórium véleménye 2–3 esetben eltért. (A 7. laboratórium sok eltérése tapasztalatlanságuknak köszönhető, ami egyben a tapasztalat fontosságára is felhívja a figyelmet.) A 25 mintát tekintve csak 1 laboratórium érte el az európai ajánlást, azaz a korrekt tesztelést (97%). (Egy hiba esetén is csak 96%-ot lehet teljesíteni.)

Ma már nem kétséges, hogy a klinikai onkológiában egyre nagyobb szerepet játszanak a molekuláris célpontok elleni gyógyszerek. Ezek hatásának előrejelzésében, az individuális kezelés kialakításában, a betegek pozitív vagy negatív szelekciójában segítenek a célpontokkal kapcsolatos markerek. Ilyen marker a KRAS, amelynek mutációja megakadályozza, hogy pl. előrehaladott vagy metasztatikus vastagbélrákban eredményesek legyenek az EGFR elleni monoklonális antitestek. A KRAS mutációinak meghatározására különböző módszerek állnak rendelkezésre. Az önkéntes „validálás” ezek hatékonyságának le mérésére szolgált. A hét résztvevő molekuláris diagnosztikai laboratórium csak megközelíteni tudta (egy kivétellel) az európai javaslatban foglaltakat. Az eredmények megbeszélése számos technikai és finanszírozási problémára hívta fel a figyelmet. A KRAS mutációjának és hasonló molekuláris eltérések pontos kimutatásának elengedhetetlen feltétele a hitelesített labor és módszer. Mindezek fontosságát jelzi, hogy egyre több daganatellenes gyógyszer törzskönyvében szerepel, és várhatóan fog szerepelni a molekuláris markerek kötelező vizsgálata. Magyar Onkológia 53:361–366, 2009

Gazdasági akadályok (1)

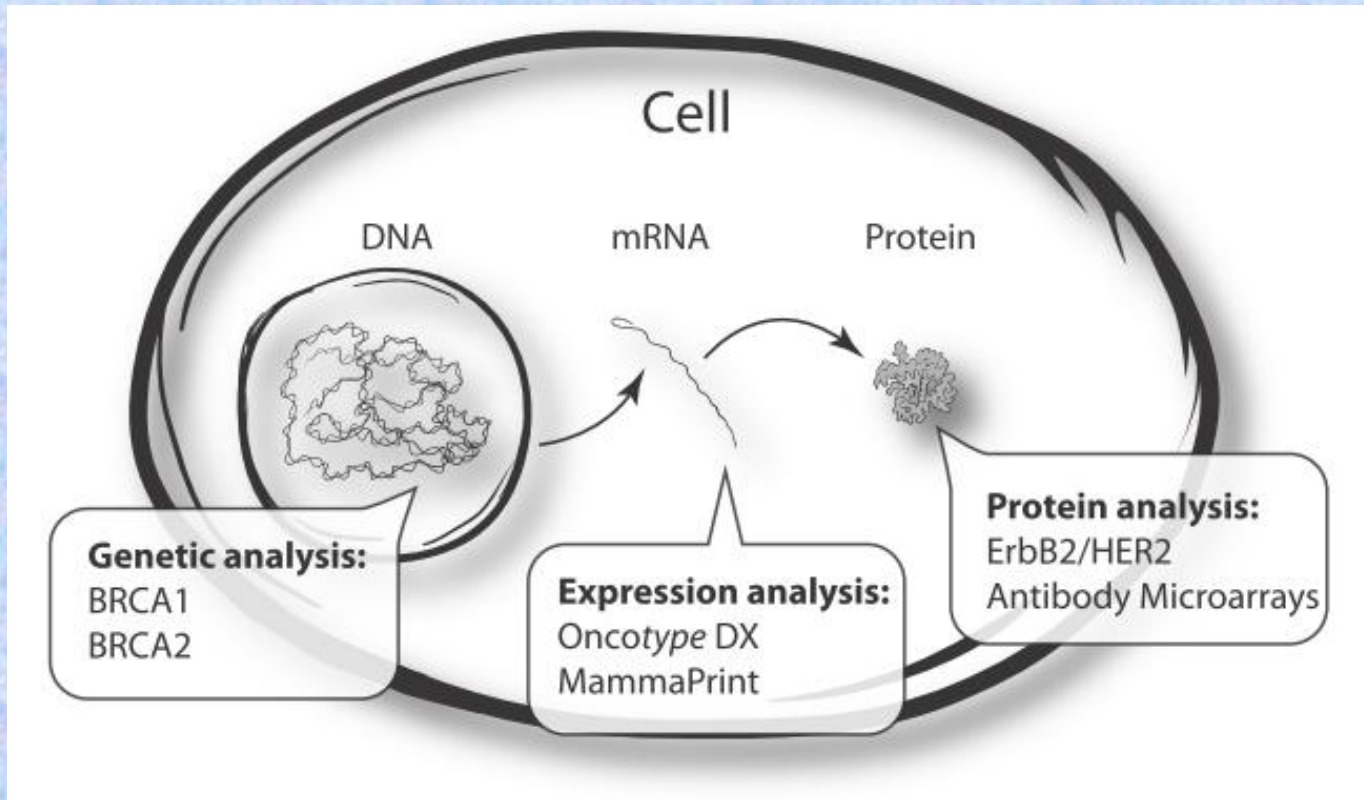
- **Kisebb piacméret => alacsonyabb bevételi potenciál => mérsékelt K+F motiváció**
- **A gyógyszerköltség mellett a diagnosztikus vizsgálat költsége**
- **Költségvetési hatás**
- **Álpozitív / álnegatív teszteredmény gazdasági hatásai**

Gazdasági akadályok (2)

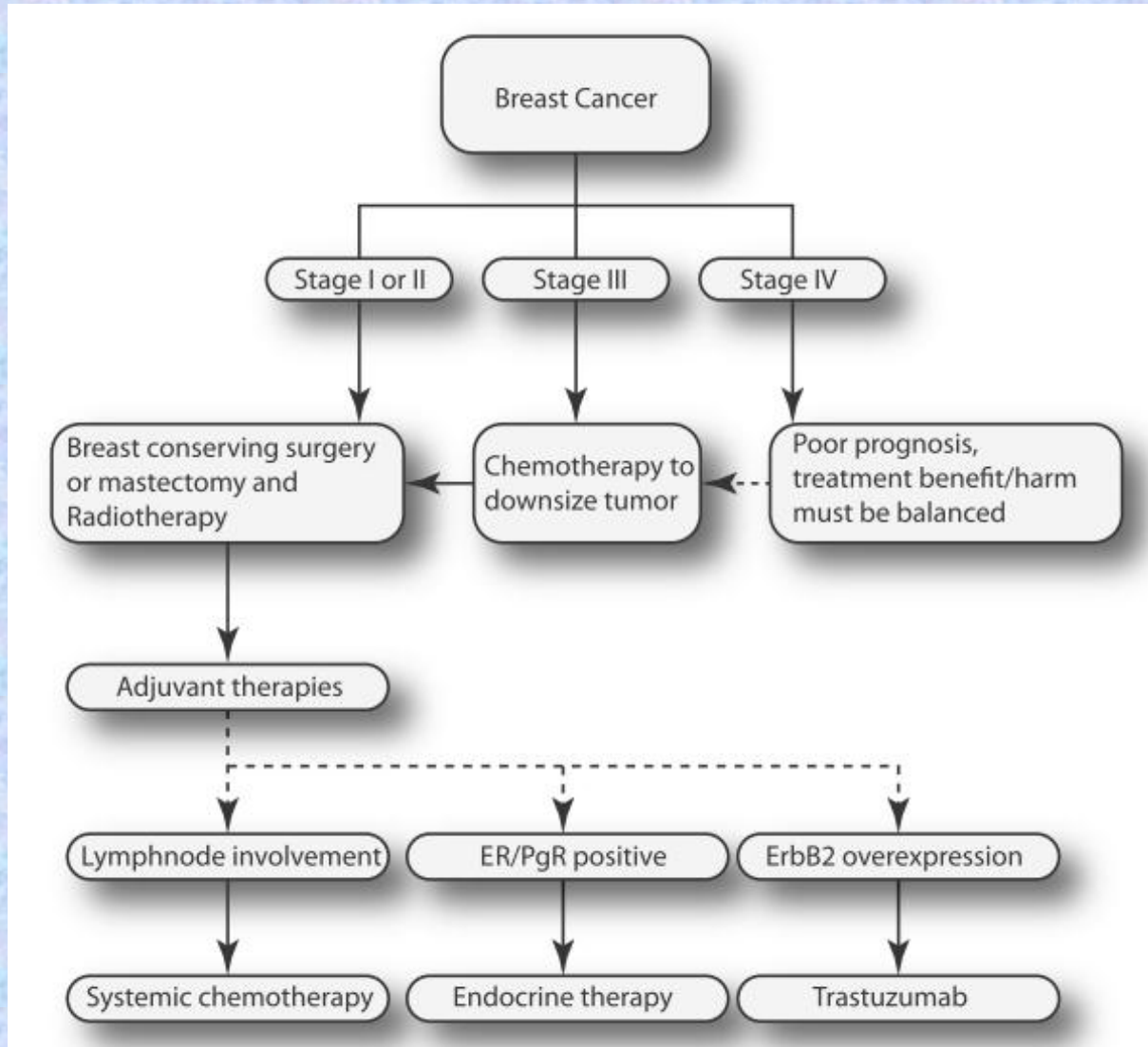
(Source: Narayanan Iyer, Health Canada, 2010)

- **Cost-effectiveness ratios for currently approved personalised medicine drugs are high ranging from \$43,000-\$170,000/Quality Adjusted Life Years (QALY).**
 - **Commonly cited threshold is \$50,000/QALY**
 - **Testing can be cost-effective when performed on a patient with a family history of a particular disease (i.e., BRCA 1 testing is only cost-effective when used on patients with family history of breast cancer).**
- **Personalised medicine also incorporates expensive genetic testing (\$150-\$4000/per patient – depending on the test).**
 - **The costs of personalised medicine also include visits to physicians and genetic counsellors, provider education, and the creation and maintenance of electronic health records.**

Az emlőrák típusainak elkülönítése



Emlőrák példa: a kezelés klinikai döntéshozatali sémája



Outcome mérés

- **Overall survival**
- **PFS**
- **Tumour response rate**
- **Disease control rate**
- **Resection rates of metastases**
- **Health-related quality of life**
- **Adverse effects of treatment**

Nemzetgazdasági hatás (USA)

- Using the anti-EGFR therapy cetuximab to treat patients with metastatic colorectal cancer who have the normal form of the KRAS gene—and not the mutant form — **would save more than \$600 million annually**, according to study results presented January 14 at the Gastrointestinal Cancers Symposium in San Francisco. (NCI Cancer Bulletin, Vol. 6, No. 2, January 27, 2009.)

Az alkalmazott technológia költsége

Figure 2: The Shrinking Cost of DNA Sequencing—Toward the \$1000 Genome



Sources: Wheeler DA et al., *Nature* 2008; 452:872-6; Mardis E. *Genome Biology* 2006; 7:112; Keim B. *Wired Science* October 06, 2008; The 2009 and 2010 values are projected. Current cost of complete genome sequencing (as of April 2009) is \$60,000 (Applied Biosystems).

Iparági késztetések

- **Innovációs deficit (a törzskönyvezett készítmények csak kb. 20 % -a termeli ki a K+F költségeit)**
- **A blockbuster korszak vége**
- **Emelkedő egészségügyi és gyógyszer kiadások**

Összefoglalás

- **Az egészség-gazdaságtani megfontolások kiemelt jelentősége**
- **A klinikai egészség-nyereség (hatásosság) realizálása mellett a költség-hatékonyság is fontos szempont**
- **Az 500 dolláros teszt és az 50.000 dolláros éves kezelési költség dilemmája**

Köszönjük a figyelmet !

Dr. Boncz Imre MD, MSc, PhD, Habil
Pécsi Tudományegyetem
Egészségbiztosítási Intézet
E-mail: imre.boncz@etk.pte.hu

