

# A molekuláris diagnosztika, kiemelten az NGS alapú molekuláris profilvizsgálat egészség-gazdaságtani vonatkozásai daganatos megbetegedésekben

Hegyí Ramóna<sup>1</sup>, Péter Tünde<sup>1</sup>, Dr. Nagy Bence<sup>1</sup>, Dr. Bacskai Miklós<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Healthware Tanácsadó Kft.

## Háttér és célok

Az új generációs szekvenálások (NGS – next generation sequencing) közé tartoznak azok a módszerek, amelyek párhuzamosan sok mintát képesek szekvenálni, használatukhoz fejlett robottechnika és igen nagy számítógép-kapacitás szükséges. Amennyiben egészség-gazdaságtani szempontból kívánjuk elemezni ezeket az új generációs molekuláris diagnosztikát, felmerül a kérdés, hogy milyen számszerű eredmény, illetve milyen költségek figyelembevétele szükséges a technológia értékeléséhez. Elemzésünk célja ezen szempontok összegyűjtése volt a jelenleg elérhető publikációk, ajánlások alapján.

## Módszertan

Elemzésünkben a releváns irányelvek és összefoglaló irodalmak áttekintése alapján az új generációs szekvenálás és hozzá kapcsolódó döntés-támogató szolgáltatások technológia értékelését, valamint egészség-gazdaságtani elemzési lehetőségeit vizsgáltuk, fókuszban az onkológiával.

## Eredmények

Jelenleg az NGS technológiát széles körben 2 féle szekvenálásra használják: célzott szekvenálás a már felismert vagy feltételezhetően a daganatos megbetegedéssel kapcsolatban álló génekre vonatkozóan és a teljes exom vagy genom szekvenálására (WES/WGS). A precíziós onkológiában jelenleg is vitatott, hogy melyik preferált, de az tény, hogy ma a célzott génpanelek az elterjedtebbek és az irányelvek is ezek alkalmazását javasolják (az NCCN 13 daganatos indikáció esetén javasol valamilyen típusú NGS tesztelést).

A megfelelő onkológiai kezelési útvonalak, illetve a kockázatok előrejelzése egyre növekvő és egyre fontosabb irányvonalat képviselnek az onkológiai betegek ellátásában, emiatt egyre nagyobb a nyomás a finanszírozók részéről, hogy a molekuláris diagnosztikai tesztek költségei és kimenetei értékelésre és ezáltal a költség-hatékonyságuk meghatározására kerüljön. Az irodalmak áttekintése alapján azonban jelenleg nem áll rendelkezésre egységes módszertan a gazdasági értékelésekhez, aminek kidolgozását nehezíti az, hogy NGS alapú tesztek tényleges értéke, hogyan fogható meg.

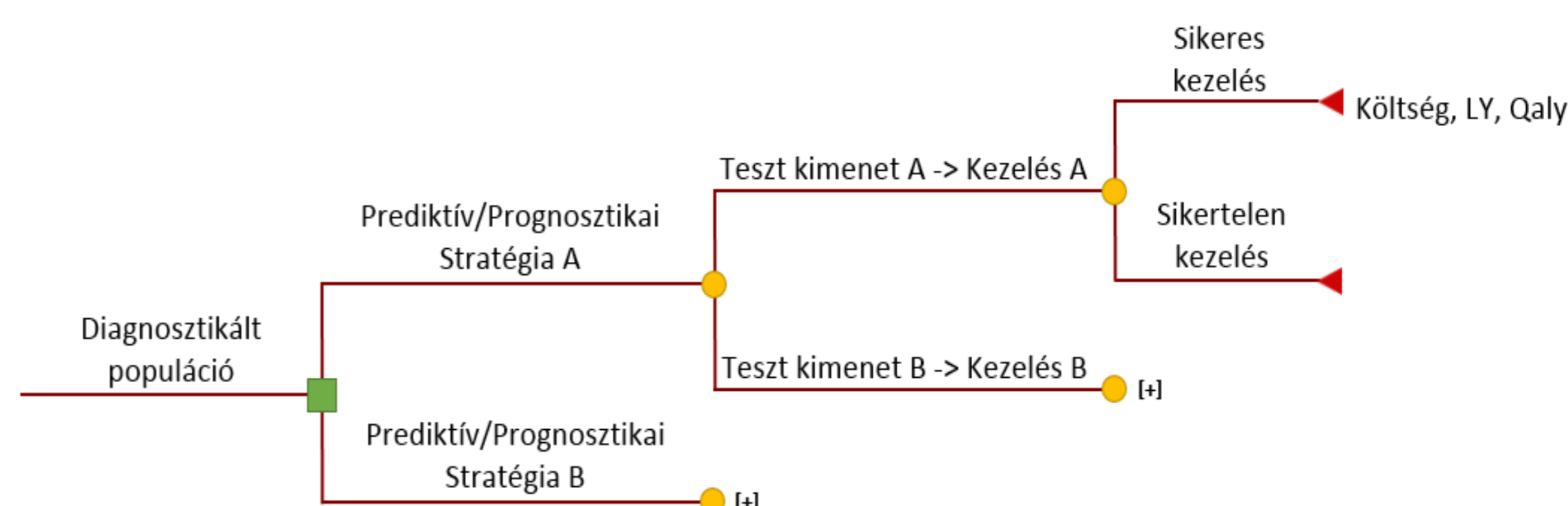
Haddow és Palomaki 2011-ben fejlesztette ki az ACCE modellt, hogy a genomikai tesztek értékelni tudják 44 célzott kérdéssel, melyek 5 kategóriába sorolódnak: klinikai rendellenesség, tulajdonság, ami esetén a tesztelést alkalmazzák, analitikai validitás, klinikai validitás, klinikai hasznosság és etikai, jogi és szociális vonatkozások.

Elemzési módszer	Input paraméterek
Microcosting elemzés	Mintavétel és kísérleti terv, szekvenálás, adat csökkentés és management költsége
Cost-impact elemzés	Célzott terápiák és nem célzott terápiák, klinikai vizsgálatok, hospice ellátás, tesztelési költségek
Költség-hatékonysági elemzés: döntési fa modell+Markov modell	Vizsgált betegség prevalenciája, szövődmények előfordulása, mutációk előfordulása, tesztelés pontossága (szenzitivitás, specifitás), minta megfelelősége, mintavételből adódó mellékhatás, actionable mutációk aránya, off-label terápiák aránya, terápiára reagálás, halálozás, kezelési költségek, tesztelési költségek, ellátási költségek, szövődmények költsége, egészségügyi hasznosság
Költség-hatékonysági elemzés: döntési fa modell	Mutációk előfordulása, tesztelés pontossága (szenzitivitás, specifitás), szövődmények előfordulása, kezelési költségek, tesztelési költségek, ellátási költségek, egészségügyi hasznosság
Retrospektív, prospektív adatelemzés	Kezelés, mellékhatások, szekvenálás és célzott terápiák költsége valós adatok alapján
Költségvetési elemzés	Teszt-költség, kezelési költség

1. táblázat: Egészség-gazdaságtani evidenciák tulajdonságai

További szempont a tesztek értékeléséhez és költség-hatékonyságának meghatározásához, hogy milyen célokra használják őket: szűrés, diagnosztika, prediktív mutációk meghatározása, prognosztikai mutációk meghatározása, megfigyelés és monitorozás. A különböző célú felhasználások különböző mértékben és módon befolyásolhatják az egészségügyi költségeket és/vagy kimeneteket. Az elemzést megelőzően tehát azt szükséges tisztázni, hogy mely teszt tulajdonságok, epidemiológiai tényezők, kezelési és gazdasági adatok relevánsak a teszt költség-hatékonyságának meghatározásához.

Amit mindegyik típusú teszt esetében szükséges figyelembe venni, az a teszt pontosságára vonatkozó tulajdonságok (szenzitivitás, specifitás, klinikai validitás), az epidemiológiai tényezők közül a prevalencia, betegség súlyosság, várható élettartam a betegség súlyossága szerint a szűrés és diagnosztika esetén fontosak, míg a progresszió, kiújulás és a kimenet alapján várható túlélést a másik négy teszt típus esetén szükséges figyelembe venni. Ezen túl számos további befolyásoló paraméter van, amelyek hatással vannak a tesztek költség-hatékonyságára, mint a megfelelő szakmai irányelvek, tájékozottság a betegek kiválasztásához, mintavétel megfelelősége, a tesztek pontosságának folyamatos javulása, finanszírozási feltételek, elérhető terápiák, orvos-szakmai döntések.



1. ábra: Döntési fa struktúra a prediktív/prognosztikai tesztekhez

Mindegyik típusú tesztet tehát egy alap hipotézis, ami alapján egy alap döntési fa építhető fel. Az onkológiában jelenleg a legtöbb teszt a prediktív és prognosztikai mutációk megtalálására és a megfelelő kezelése kiválasztására fókuszál, amihez az 1. ábrán látható döntési fa struktúra alkalmazható.

Jelenleg még kevés egészség-gazdaságtani evidencia áll rendelkezésre, ezekben az alkalmazott módszertanok, input paraméterek és eredmények nem egységesek (1. táblázat).

Az elemzések jellemzően rövidebb időtávra készültek (1-10 év), az eredményt leginkább befolyásoló paraméterek a célzott terápiák költsége, és a velük elérhető egészségügyi haszon.

## Következtetések

Mindezen eredmények azt mutatják, hogy az NGS platformok költségének és költség-hatékonyságának értékelése még korai szakaszban jár és relatíve limitáltan végezhető el. Számos szisztematikus áttekintés kiemeli, hogy a robusztus publikált adatok hiánya miatt nem készíthető megfelelő elemzés, a jelenlegi evidenciák meglehetősen heterogének és nehéz összehasonlítani őket tekintettel a nem egyértelmű, leegyszerűsített módszerekre, ami által bizonytalan a közzétett eredmények reprodukálhatósága. Egységes elvek, új módszerek és megközelítések kidolgozása szükséges annak érdekében, hogy a széleskörű molekuláris profilvizsgálatok technológia-értékelése elvégezhetővé váljon.

## Felhasznált irodalom

- Jun Gong et al. Value-based genomics, Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 21), pp: 15792-15815
- Ildar Akhmetov et al. Assessing value of innovative molecular diagnostic tests in the concept of predictive, preventive, and personalized medicine, The EPMA Journal (2015) 6:19
- Deirdre M Mladsi et al. Cost-effectiveness Analysis in Personalized Medicine: General Hypotheses and Corresponding Decision Tree Structures for Screening, Diagnostic, Predictive, Prognostic, Surveillance, and Monitoring Tests, ISPOR 17th Annual International Meeting June 2-6, 2012, Washington, DC, United States

