

Економско влијание

# НА ФАРМАКОГЕНЕТСКИТЕ ТЕСТИРАЊА

## врс фармакотерапискиот пристап

Кашерина Колевска<sup>1,2</sup>, Марија Аџанасова Лазарева<sup>1,2</sup>, Маја Чочевска<sup>1,2</sup>, Маја Величовска<sup>1</sup>, Бишра Ангеловска<sup>2</sup>, Емилија Јаневиќ-Ивановска<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Универзитетски Институт за Позитронско Емисиона Томографија, Скопје

<sup>2</sup> Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип

Согласно ICH Topic E15, фармакогеномиката (анг. pharmacogenomics - PGx) се дефинира како студија на варијации на карактеристиките на ДНК и РНК што се поврзани со одговорот на лекот, а фармакогенетиката (pharmacogenetics - PGt) претставува подгрупа на фармакогеномиката и се дефинира како студија на варијации во ДНК секвенцата поврзани со одговорот на лекот.<sup>1</sup> Двата термини, фармакогенетика и фармакогеномика, често се користат наизменично.<sup>2</sup> Кратенката

PGx честопати се користи однесувајќи се и на фармакогенетиката и на фармакогеномиката.<sup>3</sup>

Целта на фармакогеномското истражување е да се идентификуваат робусните генетски показатели на одговорот на лекот што може да биде искористено во клиничката пракса за да се идентификуваат пациентите со ризик од појава на несакани реакции на лековите, оние кои не можат да имаат корист од лековите и оние кои имаат потреба од алтернативна фармакотерапија.

Крајната цел е да се приспособуваат лековите на поединци или групи пациенти кои ќе извлечат максимум полза од лекот и ќе имаат намален ризик од токсичност на лековите, со што ќе се максимизира односот на корист-ризик од лековите. Овој концепт еволуирал во индивидуализирана медицина (персонализирана медицина), нова медицинска практика што го користи генетскиот профил на поединецот (или други негенетски показатели) за насочување на одлуките донесени во врска со превенцијата, дијагностиката и лекувањето на болеста. Постојат многу студии за генетски фактори кои го одредуваат одговорот на лекот, но повеќето или имаат дадено негативни резултати или позитивни резултати кои не може да се повторат во наредните студии. Меѓутоа, постојат неколку важни наоди на генетските фактори во различни клинички области, кои го имаат подобро знаењето за механизмите на дејство на лековите, вклучително и токсичноста, за која се препорачува тестирање пред да се почне со лекувањето.<sup>2</sup>

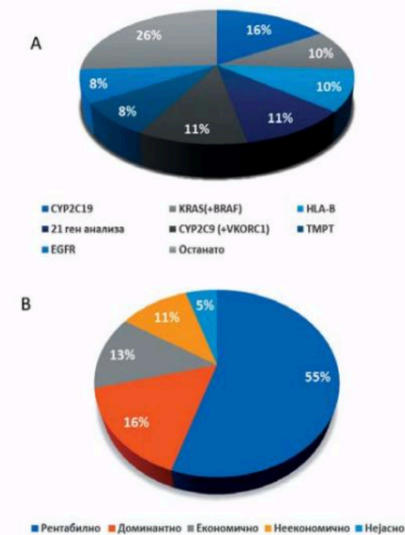
Идеално, со примена на PGx, може да се одреди најоптималната, прилагодена фармакотерапија, со што се зголемува севкупната ефикасност на третманот и намалување на инциденцата на несакани дејства. Голема е веројатноста дека во блиска иднина ќе бидат достапни се поголем број пациент-специфични геномски информации, што може да резултира со зголемено користење на PGx тестови за кои е потребна проценка на ефектите, но исто така и проценка на рентабилноста. PGx има потенцијал да ги намали трошоците поврзани со несоодветни, скапи третмани со лекови и / или сериозни несакани реакции на лекови, особено оние за кои е потребна хоспитализација. Поради тоа, покрај оптимизирањето на здравствените резултати, PGx тестовите може да бидат заштеда на трошоци. Меѓутоа, за да се добијат валидни, точни и релевантни проценки на рентабилноста, потребни се веродостојни економски студии.<sup>3</sup>

Најчесто дискутирана клиничка област за анализи на рентабилност е онкологијата. Ова индикационо подрачје се карактеризира со висока токсичност на хемотерапевтиците, како и слаби клинички исходи, што воедно го зголемува потенцијалот да биде едно од најголемите и најатрактивните полиња за примена на фармакогеномиката. Онкологијата е особено соодветна да покаже рентабилност, бидејќи тоа е област со голем број засегнати пациенти и со скапи резултати поврзани со канцерите (хронична болка, несакани реакции, смрт). Мали подобрувања на резултатите влијаат на рентабилноста, бидејќи може да се спречат скапи последици, како што се долгите болнички престои.<sup>4</sup>

### Економски евалуации на фармакогенетските тестирања

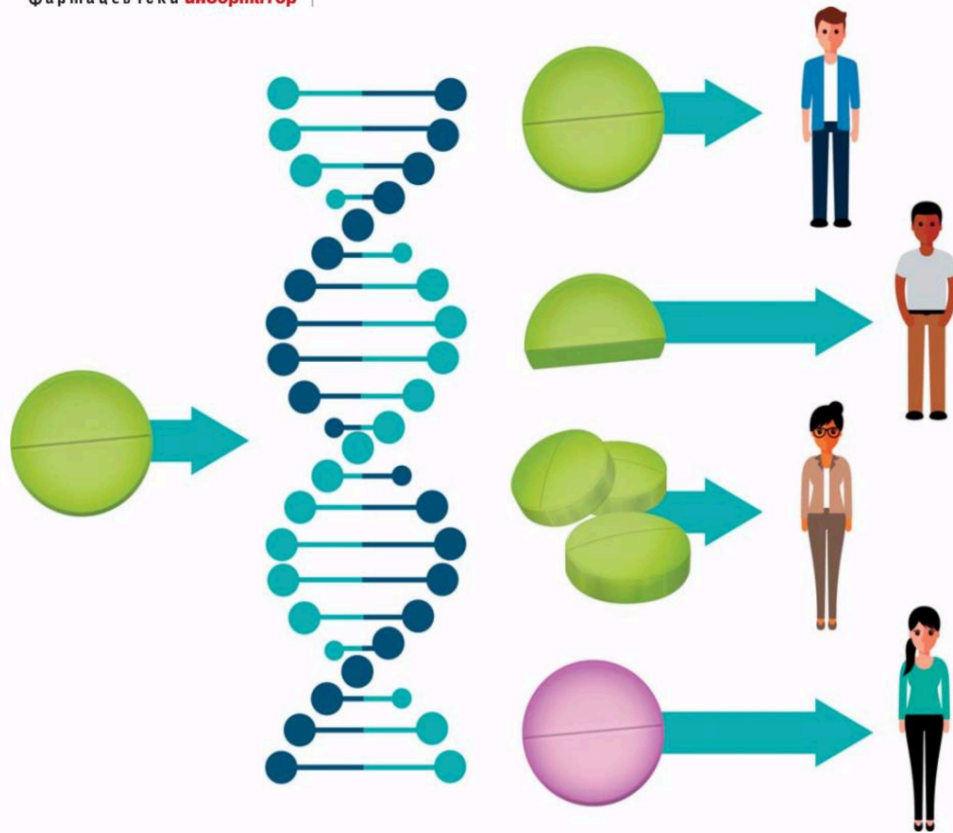
„Златен стандард“ за собирање на податоци за економски модели е преку систематски прегледи на објавените евиденции. Основната рамка за економски евалуации на фармакогенетските технологии е слична на лековите, со одредени карактеристични прашања и предизвици што можат да се идентификуваат и прецизирано врз основа на контролните листи за економска евалуација.<sup>6</sup>

Студијата на Elizabeth J. J. Bern *et al.* опфаќа научни трудови што ја испитуваат рентабилноста на фармакогенетските испитувања, објавени во периодот меѓу август 2010 година и септември 2014 година. Трудовите од 2000 година до јули 2010 година се вклучени преку два претходни систематски прегледи. Севкупниот квалитет на студијата е оценет преку инструментот за квалитет на економските студии во здравството (QHEs - Quality of Health Economic Studies). Двасет и една од осумдесет (26%) од анализираниите студии заклучуваат дека фармакогенетското тестирање е доминантно (т.е. резултира со клинички предности како и со заштеда на трошоци). Од 2010 година, повеќето автори заклучуваат дека фармакогенетското тестирање е рентабилно, додека само четири студии имаат заклучено дека не е рентабилно. Во периодот од 2010 до 2014 година, неколку студии ги одредуваат условите при кои генетско тестирање би можело да стане рентабилно. (Сл.1)<sup>3</sup>



Слика 1 Анализирани гени (А) и резултати од студии (В) од трудови објавени меѓу август 2010 и септември 2014 година





Во истиот преглед наведено е дека студиите објавени од 2008 година па наваму, почесто се финансирани од фармацевтските компании. Сите спонзорирани студии имаат заклучено дека тестовите на PGx се доминантни, економични или рентабилни, додека неколкуте студии што донеле поинаков заклучок се финансирани од академски, владини или непознати ресурси. Ова студија заклучува дека примената на фармакогенетските тестирања главно е рентабилна или економична стратегија, со тоа што само многу мал број од неодамнешните фармакоекономски евалуации ја проценуваат интринзицната (суштинска) вредност на PGx тестовите. Поради брзиот развој на аналитичките техники, за идните евалуации се препорачува произнесување за аналитичката и клиничката валидност на проценетиот PGx тест. Робусните клинички докази за ефикасноста на PGx тестовите остануваат од најголема важност.<sup>3</sup>

Студијата на M Verbelen *et al* идентификува 44 економски евалуации, кои се однесуваат на 10 лекови од FDA Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling (анализата е спроведена на

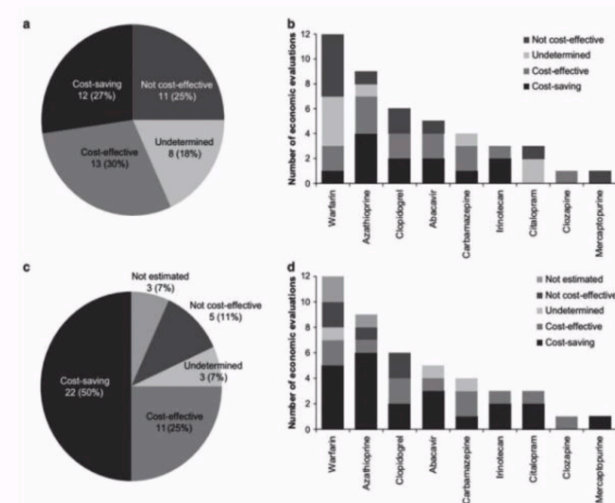
податоци достапни заклучно септември 2015 година). Од овие проценки, 57% донеле заклучоци во корист на PGx тестирањата, од кои 30% биле рентабилни и 27% биле доминантни (заштеда на трошоци). (Сл.2 а, б) Студијата истакнува дека трошоците за генетско тестирање се важен параметар на економските проценки на PGx интервенциите, при што е забележано дека цената на генетските тестови се намалува со текот на времето (статистички незначајно). Цените во просек биле повисоки во САД и Канада наспроти другите региони на светот (САД и Канада: US\$ 363.65, останати региони: US\$ 131.80; P-вредност <0,05). Забележано е исто така, широка варијабилност во цените на тестовите за ист лек. На пример, најниската цена која била цитирана за варфарин фармакогенетско тестирање изнесува US\$ 36 во британската студија од 2014 година, додека US\$ 600 и US\$ 657 се цитирани во канадска студија од 2013 година и студија во САД од 2009 година, соодветно. Со оглед на намалувањето на трошоците за генетско тестирање и неговата зголемена достапност, M Verbelen *et al* проценуваат дека

при можноста за лесна достапност на информациите за генотипот, по незначителна цена, за сите пациенти како дел од нивната електронска здравствена евиденција, 75% од економските евалуации би го поддржале фармакогенетски асистираниот третман, од кои 25% би биле рентабилни и 50% би биле доминантни. (Сл.2 с, d)

Според тоа, PGx асистираниот третман може да биде рентабилна, па дури и стратегија за заштеда на трошоци (економична стратегија).<sup>5</sup>

Студијата на Marika Plöthner *et al* што ги опфаќа одобрените активни супстанции за индивидуализирана медицина во Германија, ја проценува рентабилноста на фармакогенетски асистираниот третман, при што ја споредува примената на лекови со и без претходно генетско тестирање. Прегледот опфаќа студии од јануари 2000 година заклучно ноември 2015 година, при што проценка на квалитетот на публикациите е изведена со валидираниот инструмент за квалитет на економски студии во здравството (QHES - Quality of Health Economic Studies). Во овој систематски преглед, добиени се шест главни резултати:

1. Во поголемиот дел од студиите, фармакогенетски потпомогнатата администрација на еден лек се чини дека е рентабилна или води до заштеда на трошоците.
2. Не е забележан општ заклучок за рентабилноста на фармакогенетски одредената примена на еден лек (независно од индикацијата за која е пропишан).
3. Најголем дел од студиите ја анализирале рентабилноста на целните терапии во онколошките заболувања.
4. Рентабилноста зависи од различни фактори (на пр., преваленција на биомаркери, трошоци за тестирање, вредност на праг, преваленција на несакани реакции на лековите, стапка на одговор на терапијата).
5. Рентабилноста на фармакогенетски асистираниот третман може да се разликува помеѓу индикациите, како и во рамките на истата индикација.
6. Резултатите зависат од перспективата на студијата (општеството, здравствениот систем и обврзникот).<sup>4</sup>



Слика 2 Заклучоци од ревидираните економски проценки во однос на рентабилноста на стратегијата за фармакогенетските тестирања (а) во целина и (б) по лек и проценетите заклучоци во сценарио без дополнителни трошоци за генетски информации (с) во целина и (д) по лек

Легенда	
Cost-saving/dominant (Економично/доминантно)	PGx е поефикасен по пониска цена
Cost-effective (Рентабилно)	PGx е поефикасен по прифатливи дополнителни трошоци
Undetermined (Неодредено)	Ревидираната студија нема донесено недвосмислен (јасен) заклучок
Not cost-effective (Нерентабилно)	PGx не е рентабилен
Not estimated (Не е проценето)	Студијата не произнесува доволно детали за да се процени влијанието врз заклучокот



## Економските предизвици на фармакогенетските анализи

Економските проценки на PGx тестовите повлекуваат одредени специфични тешкотии. Често не постои цврст клинички доказ во врска со ефектите од PGx тестовите врз клиничката корист и малку е веројатно дека таквите докази ќе бидат достапни за употреба на секоја генетска варијанта. Понатаму, за PGx тестовите, усогласеноста и придржувањето на клиничарите кон резултатите од тестовите може да има влијание врз ефективноста на PGx тестовите што е тешко да се вклучи во анализа на рентабилноста. Разликите во трошоците за PGx испитувањата може да бидат значителни помеѓу различни земји, па дури и меѓу лаборатории и затоа се препорачува да се вклучат различни трошоци во анализата на сценаријата. Освен тоа, чувствителноста и специфичноста на PGx тестовите може да се разликуваат поради различните етникуми кои се испитуваат или анализирани генетски варијации. Така на пример, Dong D *et al.* (2012) имаат заклучено дека PGx тестирањето за HLA-B\*1502 е рентабилно кај сингапурските Кинези и Малезијци, но не и кај сингапурските Индијци. Rattanavirapong *et al.* (2013) посочуваат дека HLA-B\*1502 тестирањето е рентабилно кај пациенти со епилепсија, но не и кај пациенти со невропатска болка.<sup>3</sup>

Друга промена во перспективата може да се случи кога фармакогенетските информации се достапни за повеќе лекови кои се користат за лекување на одредена состојба; во тој случај студиите за рентабилност ќе се придвижат од проценување на еден лек во насока на проценување на рентабилноста на ниво на болест.

Земени во предвид, овие прашања подразбираат дека анализите за рентабилност не можат да одговорат на прашањето дали треба да се користи и финансира одредена стратегија, но треба да се земат во обзир заедно со други фактори, како што се расположливите ресурси, бројот на пациенти кои имаат корист од интервенцијата и други етички обзир.

Варфаринот претставува корисна илустрација за некои од овие аспекти. Фармакогенетски одредената администрација на варфарин е поддржана од студија за рентабилност спроведена во САД, но не е поддржана од студија спроведена во Велика Британија. Британската студија врши споредба на варфарин (со и без PGx тестирање), ривароксабан, аписксабан и дабигатран, со трошоци и здравствени исходи вклучени од перспективата на Националната здравствена служба (National Health Service). Американската студија го споредува третманот со варфарин без PGx



тестирање со стратегија каде што сите пациенти се тестирани и примаат фармакогенетски одредени дози на варфарин или алтернативен лек, во зависност дали имаат ниска или висока чувствителност на варфарин. Оваа анализа ја зема перспективата на здравствените обврзници во САД. Двете студии ги проценуваат трошоците и придобивките во однос на животниот хоризонт, ги мерат исходите врз здравјето првенствено во смисла на стекнатите квалитетно прилагодени години на живот (QALY - quality-adjusted life years) и користат CYP2C9 и VKORC1 за PGx тестирање. Британската студија заклучува дека фармакогенетски одредената терапија со варфарин е рентабилна во споредба со клинички одредената администрација на варфарин, но препорачува употреба на аписксабан, кој не бара PGx тестирање, како најрентабилна опција за терапија. Спротивно на тоа, американската студија покажува дека фармакогенетски администрираниот варфарин е рентабилен во споредба со клинички дозираниот варфарин и ја поддржува употребата на PGx тестирање за дозирањето на варфарин. Американската студија не вклучува аписксабан или други лекови за споредба, што можеби влијаело врз постигнатиот заклучок, но и многу други фактори се разликуваат помеѓу студиите. На пример, иако цената на генетскиот тест е двојно повисока во американската студија, ова е надминато со разликите во трошоците за варфарин за време

на животот, во САД и Обединетото Кралство. Овој пример ги истакнува променливите фактори кои се вклучени во спроведувањето анализи за рентабилност, толкувањето на нивните резултати и споредба на таквите студии.<sup>5</sup>

Самото истражување и развојот на фармакогенетските тестови се карактеризира со одредени регулаторни предизвици и високи трошоци за докажување на клиничките придобивки. Постои дестимулација за фармацевтските компании да инвестираат во придружната дијагностика: инвестирањето во пазар без слободно одредување на цена е ризик за фармацевтските компании. Генетските анализи (анализа на подгрупи) го поделуваат пазарот и го намалуваат вкупниот промет. Во земји без можност за динамично одредување на цени или промени во цената според подгрупи или индикации, прифатливо е да се одредат различни цени на фармакогенетските тестови за специфичните подгрупи. Општ проблем на индивидуализираната медицина е развој на лекови за мали групи пациенти, но со исти трошоци за истражување и развој потребни за развој на лекови за поголеми групи. Опасноста од низок вкупен промет од страна на мали кориснички групи го попречува понатамошното истражување и развој во областа на целните терапии. Затоа, во областите со поголеми сегментации на пазарот, препорачливо е фармакогенетските истражувања да се финансираат преку јавни ресурси.<sup>4</sup>

## Заклучок

Идентификувањето и квантифицирањето на растечките трошоци и придобивки од технологиите кои се користат за персонализирање на медицината користејќи робусни економски проценки, има клучна улога во контекст на системите за здравствена заштита кои треба да одлучат како најдобро да ги распределат ограничените ресурси за здравствена заштита. Здравствената економија обезбедува методи на економска евалуација како би се докажала релативната рентабилност на технологиите базирани на генетика и геномика во споредба со тековната клиничка пракса. Со оглед на тоа што овие технологии продолжуваат да се развиваат и стануваат посложени (како што е со сè поголемиот број на генски варијации кои се тестираат истовремено и можат да дадат информации во однос на препишувањето на повеќе лекови), постои потреба постојано да се развиваат нови методи на евалуација и докази за клиничката ефикасност и рентабилноста што е доволно за навремено и информирано донесување одлуки за распределба на ресурсите.<sup>6</sup>

## Референци

1. ICH Topic E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories Step 5 Note for Guidance on Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories (EMA/CHMP/ICH/437986/2006);
2. Dhavendra Kumar, Stylianos Antonarakis: Chapter 10 Pharmacogenetics and Pharmacogenomics - A. Alfirevic, M. Pirmohamed (2016), Medical and Health Genomics;
3. Elizabeth J. J. Berm, Margot de Looft, Bob Wilffert, Cornelis Boersma, Lieven Annemans, Stefan Vegter, Job F. M. van Boven, Maarten J. Postma Economic (2016) Evaluations of Pharmacogenetic and Pharmacogenomic Screening Tests: A Systematic Review. Second Update of the Literature;
4. Marika Plöthner, Dana Ribbentrop, Jan-Phillipp Hartman, Martin Frank (2016) Cost-Effectiveness of Pharmacogenomic and Pharmacogenetic Test-Guided Personalized Therapies: A Systematic Review of the Approved Active Substances for Personalized Medicine in Germany;
5. M Verbelen, ME Weale, CM Lewis (2017) Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet?;
6. Fatiha H Shabaruddin, Nigel D Fleeman, Katherine Payne (2015), Economic evaluations of personalized medicine: existing challenges and current developments.