

# Az egyénre szabott molekulárisan célzott terápia és a kemoterápia költségei tüdőrák esetében

Moldvay Judit

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A tüdőrák szerte a világon a vezető daganatos halálok, az összes daganatos halálozás 20-25%-áért felelős. Hazánkban évente több mint 4000 tüdőrákos beteg kap kemoterápiát, közülük kb. 3000 szenved nem-kissejtes tüdőrákban. Annak ellenére, hogy a daganatellenes kezelési lehetőségek bővültek az elmúlt években, a nem-kissejtes tüdőrákok kemoterápiája során a terápiás válaszarány még mindig csak 15-35% között mozog. A közelmúltban bevezetett EGFR-tirozinkináz-gátló kezeléssel a reagálók aránya nem-szelektált populációban 15%, ugyanakkor ez az arány akár 70%-ra is emelkedhet, ha olyan betegek kapják a szert, akik daganata aktiváló EGFR génmutációt hordoz. Rendkívül nagy jelentőségű tehát minden olyan transzlációs kutatási eredmény, ami segítheti a tüdőgyógyászokat és az onkológusokat abban, hogy a betegeket egyénre szabott gyógymódban részesíthessék. A jelen tanulmány célja – egy számítási modell létrehozásával – annak vizsgálata volt, hogy a daganat speciális szövettani, illetve molekuláris-biológiai analízise mennyiben járulhat hozzá az adott betegre vonatkozó hatékony kezelési mód megválasztásához, továbbá, hogy az ilyen módon történt beteg kiválasztás milyen mértékű költség-megtakarítást eredményezhet. Számításunk alapján a leginkább költséghatékony betegszelekció a daganat EGFR-mutációs státuszának meghatározásával volt elérhető. Eredményeink elősegítik a betegszelekció leginkább költséghatékony fajtájának a meghatározását másodvonalbeli kezelésre szoruló nem-kissejtes tüdőrákos betegek esetében, valamint alapját képezhetik további közgazdasági elemzéseknek. *Magyar Onkológia 51:191–196, 2007*

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide, and it is responsible for 20-25% of all cancer deaths. In Hungary, more than 4,000 lung cancer patients receive chemotherapy every year, and of them 3,000 suffer from non-small cell lung cancer. Despite the rapid development in antitumor treatment options, the response rates of chemotherapies in non-small cell lung cancer still remain between 15-35%. Recently, EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy has been introduced with a response rate of 15% when used in unselected patients. However, this ratio may increase up to 70% when only patients with tumors containing EGFR mutation are treated. Therefore, results of translational research that could help pulmonologists and oncologists to apply tailored therapy in lung cancer patients are of great importance. The purpose of our work was to establish a model in order to study the relevance of immunohistochemical and molecular biological analyses of tumor specimens in treatment and patient selection, and to investigate their cost-sparing effects. We concluded that the most cost-effective type of patient selection could be achieved with EGFR mutation status analysis of the tumor tissue. Our results may help to determine the most cost-effective way of patient selection in case of non-small cell lung cancer patients requiring second line therapy; moreover, they might serve as a basis for further economic analyses. *Moldvay J. Financial aspects of targeted therapy of lung cancer as compared to conventional chemotherapy. Hungarian Oncology 51:191–196, 2007*



## Bevezetés

A tüdőrák világviszonylatban és Magyarországon is a vezető daganatos halálok. A daganatos mortalitás 20-25%-áért felelős, ami hazánkban évente kb. 8000 tüdőrákos beteg halálát jelenti. A be-

csült incidencia kb. 9000, amivel a tüdőrák az első helyen áll (1). Felfedezésekor a betegeknek csak alig több mint 20%-a operábilis. Az operált betegek 5 éves túlélése kb. 30-80% között változik, tehát még a legkorábbi stádiumban végzett műtétnél sem közelíti meg a 100%-ot.

A tüdőrákokat alapvetően két csoportra osztjuk: a daganatok 15-20%-át kitevő kissejtes tüdőrákok döntő többsége már felfedezéskor távoli áttétet adott, míg a nem-kissejtes tüdőrákok (NSCLC = non-small cell lung cancer) prognózisa jobb, a daganatok 30%-a műthető. Eltekintve a tüdőrák igen korai stádiumában elvégzett radikális sebészi

Közlésre érkezett: 2007. augusztus 21.  
Elfogadva: 2007. szeptember 10.

Levelezési cím: Dr. Moldvay Judit,  
SE, Pulmonológiai Klinika, 1125 Budapest, Diósárok u.  
1/c., Tel.: 1-355 9733, FAX: 1-214 2498,  
e-mail: drmoldvay@hotmail.com

reszekciótól, a betegség kezelésében döntő szerepet játszik a multimodalitás, tehát a sebészi és/vagy a sugárterápiás és/vagy a kemoterápiás módszerek összehangolt alkalmazása. Az egyes összetevők fajtáját és alkalmazásuk sorrendjét azonban nagyban meghatározza a daganat szövettani típusa és a betegség progressziójának stádiuma.

Magyarországon kemoterápiát évente összesen több mint 4000 tüdőrákos beteg kap, ebből kb. 3000 beteg szenved nem-kissejtes tüdőrákban (1). Annak ellenére, hogy a közelmúltban bővültek a daganatellenes kezelési lehetőségek, a nem-kissejtes tüdőrákok kemoterápiája esetén a terápiás válaszarány még mindig csak 15-35% között mozog. Éppen ezért rendkívül nagy jelentőségű lehet minden olyan kutatási eredmény, ami segítheti a tüdőgyógyászokat és az onkológusokat abban, hogy a betegeket egyénre szabott terápiában részesíthessék.

A nem-kissejtes tüdőrákoknál az elmúlt évekig csak a daganatok töredékénél (kb. 10–20%) volt megfigyelhető terápiás válasz. Manapság az új kemoterápiás gyógyszerek (taxanok, gemcitabin) alkalmazásával ez az arány 30-40%-ra emelkedett, de a kezelés hatása továbbra is inkább csak az életminőség javulásában és a betegség kiújulásáig eltelt időtartam meghosszabbodásában mutatkozik meg.

A malignus daganatok egyik fontos szabályozója az EGFR (epidermal growth factor receptor), amely részt vesz a sejtosztódás, az érékpeződés, a daganatsejt-invázió és az áttétképzés fokozásában,

valamint a programozott sejthalál csökkentésében. A nem-kissejtes tüdőrákok jelentős részében (lap-hámrákok 80%-a, adenocarcinómák 60%-a, ezen belül a bronchioloalveolaris carcinómák 80%-a) fozokzott az EGFR-expresszió, ami megeremti az alapját az anti-EGFR molekuláris célzott terápiának. Az erlotinib (OSI-744, Tarceva®, Roche) és a gefitinib (ZD 1839, Iressa®, AstraZeneca) per os alkalmazható anilinoquinazoline-származék kismolekulák, amelyek az adenzin-trifoszfáttal versengve gátolják az EGFR-tirozinkináz (EGFR-TKI, EGFR tyrosine kinase inhibitor), ily módon megakadályozzák az EGFR autofoszfórlációját és aktivációját. 2004 májusa óta számos rangos tudományos közlemény hívta fel a figyelmet arra, hogy az EGFR gén kinázdoménjének bizonyos aktiváló mutációit hordozó nem-kissejtes tüdőrákok egy része rendkívüli érzékenységet mutat a gefitinibbel és az erlotinibbel szemben (2, 3). Shigematsu és mtsai az EGFR gén 18-21 exonját szekvenálták 617 NSCLC-ben, 524 normális tüdőszövetben, 36 neuroendokrin tüdőtumorban és 234 egyéb hámeredetű daganatban (4). Mutációt csak az NSCLC-mintákban találtak (21%), gyakrabban a nem dohányzóknál, mint a dohányzóknál (51% versus 10%), az adenocarcinómákban, mint más szöveti típusban (40% versus 3%), a távol-keleti betegeknél, mint más etnikai csoportban (30% versus 8%), és a nőkben, mint a férfiakban (42% versus 14%). A K-RAS-mutációra pozitív tumorminták egyike sem hordozott EGFR-mutációt, ami – különös tekintettel arra, hogy a K-RAS-mutáció a dohányosok bronchus-hámjában a karcinogenezisnek már a kezdeti lépéseinél kimutatható – a dohányosok és nemdohányzóknál a kialakulásbeli különbözőségeire utalhat. A K-RAS-mutáció EGFR-TKI kezelésre vonatkozó negatív prediktív értékét azóta számos további vizsgálat is igazolta (5).

Az EGFR-TKI kezelések indikációjának kutatása során a mutáció-analízisek mellett intenzíven tanulmányozzák az EGFR-génamplifikációt detektáló FISH (fluoreszcens in situ hibridizáció), illetve az EGFR-proteinexpressziót kimutató immunhisztokémia (IHC-immunohistochemistry) prediktív értékét is. Míg mutáció jelenléte esetén a terápiás válaszarány 30-94% között változik szemben a mutáció-negatív esetek 9-14%-ával, addig a FISH-pozitív daganatoknál ez az arány 20-36% között mozog szemben a FISH-negatív esetek 2,5-11%-ával. Az EGFR immunhisztokémia prediktív értéke az előzőekhez képest meglehetősen szerény; az immunpozitív esetekben a terápiás válaszarány 11-21% között változott, míg az immunhisztokémiailag negatív tumoroknál csak 4-5% volt.

Nem-kissejtes tüdőrákok másodvonalbeli kezelésére – a hagyományos citotoxikus terápia két képviselője (docetaxel – Taxotere, illetve pemetrexed – Alimta) mellett – a közelmúltban az erlotinibet is törzskönyvezték hazánkban (6). Az eddigi tapasztalatok szerint az ilyen indikációval kemoterápiát kapók kb. 15%-a részesül pemetrexed és 85%-a docetaxel kezelésben. Ami az erlotinib kezeléssel kapcsolatos betegkiválasztást illeti, egyes elgondolások szerint csak a nem dohányzó és adenocarcinómában szenvedő betegek kezelé-

#### 1. táblázat.

A molekuláris analízisek és az NSCLC 2. vonalbeli kezelésének költségei

Molekuláris analízisek költsége		Megjegyzés
EGFR-IHC	10 eFt	DAKO EGFR pharmDx IHC kit
EGFR-mutációanalízis	50 eFt	Hazai költség adatok
RAS-mutációanalízis	50 eFt	Hazai költség adatok
Erlotinib kezelési költsége	0,5 mFt/hónap	Folyamatos otthoni per os kezelés
<b>Kemoterápia kezelési költsége</b>		
Docetaxel (Taxotere)	0,4 mFt/ciklus	4 ciklus kemoterápia
Pemetrexed (Alimta)	0,7 mFt/ciklus*	4 ciklus kemoterápia
1 napos kórházi ellátás	15 eFt/ciklus	
<b>Szupportáció költsége</b>		
<i>Hazai költség adatok</i>		
GM-CSF	50 eFt /esemény	
Antibiotikum	50 eFt /esemény	5 napos széles-spektrumú AB kezelés
Vérpótlás / anémia rendezése	30 eFt/esemény	
Szupportáció kórházi ellátása	50 eFt /esemény	5 napos ellátással számolva
Docetaxel kezelésnél várható szövődmények (9)		
G III neutropénia (GM-CSF) <sup>1</sup>	50 eFt/esemény	Gyakorisága: 40%
Lázás neutropénia <sup>2</sup> (GM-CSF + AB + kórház)	150 eFt/esemény	Gyakorisága: 5%
Súlyos anémia <sup>3</sup> (vérpótlás + kórházi ellátás)	80 eFt/esemény	Gyakorisága: 5%

\*: A pemetrexed – ebben az indikációban – a HBCS-be helyezéskor az I sávba került, ami a docetaxelhez hasonló finanszírozást von maga után (0,4 mFt/ciklus).

<sup>1</sup> + <sup>2</sup> + <sup>3</sup>: szupportáció költsége 100 ciklusra számolva = 3,15 mFt

sét kellene támogatni, míg mások a daganat EGFR-IHC-pozitivitása alapján szelektálnak. Az előbbinek a betegről való információ megkérdőjelezhetősége (ki tudja valójában, hogy melyik beteg dohányzik és melyik nem, hacsak nem végeznek dohányzást kimutató laborvizsgálatot), utóbbinak a metodikai alkalmazhatóság súlyos korlátai szabnak határt (7). Hazánkban jelenleg az európai törzskönyvben deklarált indikáció van érvényben: NSCLC-ben a daganatsejtek  $\geq 10\%$ -a kell, hogy EGFR-pozitív legyen az immunhisztokémiai vizsgálat során.

## Vizsgálati módszerek

A vizsgálatok célja annak meghatározása volt, hogy hazánkban a nem-kissejtes tüdőrákok EGFR-státuszának immunhisztokémiai, illetve molekuláris biológiai analízise mennyiben segíti elő az adott betegre vonatkozó hatékony kezelési mód kiválasztását, továbbá, hogy az ilyen módszerrel történt betegszelekció milyen mértékű költség-megtakarítást eredményezhet. Feltételezésünk szerint a költségek pontos feltérképezése, továbbá a költség/nyereség arányok meghatározása elősegítheti a molekuláris biológiai vizsgálómódszerek szerepének pontosabb és ésszerűbb meghatározását. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy az alábbi vizsgálatok modellvizsgálatok, amelyek egy gyakorló tüdőgyógyász-onkológus szemszögéből kívánják bemutatni az NSCLC másodvonalbeli kezelésével kapcsolatos költséghatékonysági elemzés klinikai vonatkozásait. Éppen ezért a fő cél az egyes kezelési típusok költségeiben megmutató esetleges nagyságrendi különbségek feltárása volt, nem pedig az adott diagnosztikus és terápiás beavatkozások forintra történő tételes elszámolása.

A hazai epidemiológiai és klinikai adatok alapján megállapítható, hogy Magyarországon másodvonalbeli kezelés kb. 1000 NSCLC-s betegnél történik évente (1).

A számítások elvégzéséhez az alábbi – a nem-kissejtes tüdőrák OEP finanszírozású, másodvonalbeli kezelésére vonatkozó – költség-értékeket használtuk kiindulási alapként (1. táblázat) (8).

A következő táblázatokban összefoglaljuk a nemzetközi szakirodalom adatai alapján az egyes daganatellenes kezelési módok terápiás hatékonyságát (2. és 3. táblázat), valamint az NSCLC molekuláris analízisének eredményeit (4. táblázat).

A számítások elkészítésekor az alábbi – a fenti adatokból „önkéntesen” felállított – hipotéziseket és egyszerűsítéseket alkalmaztuk:

- Erlotinib esetében a terápia hatásának megítélése 2 hónapos kezelés után történik, aminek összköltsége 1 millió Ft (akár használt a gyógyszer, akár nem).
- Akik erlotinibre nem reagálnak, azoknál személyenként várható 4 ciklus kemoterápia + kórházi költség + esetleges szupportáció, de a medián túlélés ezzel együtt is csak 7 hónap.
- Akik erlotinibre jól reagálnak (2 hónapos „ex juvantibus” kezelés alapján megítélve, illetve a molekuláris vizsgálatok eredményei sze-

rint), azoknak a medián túlélése 18 hónap (11 hónap „nyereség” a kemoterápiához képest).

- Kemoterápia alkalmazásakor betegenként egységesen 4 ciklussal számolunk.
- Docetaxel és pemetrexed adásakor ciklusonként 1 napos kórházi költség merül fel.
- A szupportációigény egyaránt érinti a docetaxel és a pemetrexed kart.
- Erlotinib adásakor nincs kórházi költség.
- Szupportív kezelés szükségessége nem merül fel erlotinib alkalmazása esetén.
- A RAS-mutációra pozitív betegek nem fognak erlotinibre reagálni, ezért ők azonnal a kemoterápiás karba kerülnek.

Összesen 6 kezelési variációt tekintettünk át, amelyek a következők voltak:

1. Erlotinib adása valamennyi betegnek molekuláris biológiai vizsgálatok eredményén alapuló betegszelekció nélkül.
2. Betegkiválasztás erlotinib kezeléshez a daganat EGFR-immunhisztokémiai vizsgálata

2. táblázat.  
Terápiás válaszarány  
NSCLC 2. vonalbeli  
kezelésénél

	Terápiás válaszarány (9-11)	Számításainknál alkalmazott érték
Docetaxel/pemetrexed	5–10%	
Erlotinib (nem szelektált)	10–20%	15%
Erlotinib (EGFR-IHC +)	15%	15%
Erlotinib (EGFR-IHC -)	5%	
Erlotinib (EGFR-mutáció +)	60–90%	70%
Erlotinib (EGFR-mutáció -)	15%	
Erlotinib (RAS-mutáció +)	0%	0%

3. táblázat. Túlélési adatok NSCLC 2. vonalbeli kezelésénél

	Medián túlélés (9, 12, 13)	Számításainknál alkalmazott érték	Megjegyzés
Docetaxel/pemetrexed	6–8 hónap	7 hónap	1-éves túlélés: 20–30%
Erlotinib (nem szelektált)		5–8 hónap	1-éves túlélés: 20–30%
Erlotinib (EGFR-mutáció +)	15–20 hónap	18 hónap	betegségmentes túlélés: 7–8 hónap
Erlotinib (EGFR-mutáció -)	6 hónap		

4. táblázat. Molekuláris biológiai eltérések NSCLC-ben

	Pozitivitási arány NSCLC-ben	Számításainknál alkalmazott érték	Megjegyzés
EGFR-IHC +	70–80%	80%	
EGFR-mutáció +	15–20%	15%	
RAS-mutáció +	20–30%	25%	RAS- és EGFR-mutáció kizárják egymást!

- (EGFR IHC) alapján. (Ez a jelenleg érvényben lévő, törzskönyvezési előírás!)
3. Beteg kiválasztás erlotinib kezeléshez a daganat EGFR-mutációanalízise alapján.
  4. Csak hagyományos kemoterápia (docetaxel vagy pemetrexed) alkalmazása.
  5. Beteg kiválasztás erlotinib kezeléshez a daganat RAS-mutációanalízise alapján.
  6. Beteg kiválasztás erlotinib kezeléshez a daganat EGFR-immunhisztokémiai vizsgálata, majd az ezt követő RAS-mutációanalízis alapján.

A költséghatékonyság-elemzések során – a molekuláris biológiai vizsgálatok eredményén alapuló betegszelekciót követően – meghatároztuk az adott kezelésben (erlotinib kezelés vagy kemoterápia) részesülő betegek számát. Vizsgáltuk a molekuláris biológiai vizsgálatok költségét, az erlotinib gyógyszerköltségét, valamint kiszámoltuk azt az összeget, ami erlotinibre lett költve azon betegeknél, akiknél a két hónapos kezelés során a gyógyszer nem volt hatékony („kéthavi veszteség”). Meghatároztuk a hagyományos kemoterápia összköltségét, tehát a kemoterápia gyógyszerköltségét, valamint az azzal együtt járó kórházi és az esetleges szupportációs költségeket. Mindezek alapján kiszámoltuk a kezelések teljes költségét.

A fenti eredmények birtokában meghatároztuk az erlotinib kezelés által nyert életeveket (erlotinib kezelésre reagáló betegek száma x 11 hónap), továbbá azt, hogy a hagyományos kemoterápiás kezeléshez képest megnyert 1 életevnek mekkora volt a molekuláris célzott terápiára (betegszelekció + erlotinib kezelés) fordított költsége (Ft / megnyert életev). Végül kiszámítottuk az 1 megnyert életevre vonatkozó összes (diagnosztikus és terápiás) költséget.

## Eredmények

### 1. verzió: Betegszelekció nélkül erlotinib adása

Ez esetben molekuláris biológiai vizsgálat nem történik, költsége: 0 Ft. Az indulási betegszám: 1000 fő, a terápiás válaszarány 15%. A 3. hónaptól az erlotinibre reagáló 150 betegnél a kezelés folytatódik, míg a többi 850-nél kemoterápia alkalmazására kerül sor. Az erlotinib gyógyszerköltsége: 2200 mFt. Az első 2 hónapban a nem reagálóakra fordított pénzösszeg: 850 mFt. A kemoterápia (3400 összes ciklus) összköltsége: 1518,1 mFt (gyógyszerköltség: 1360 mFt, kórházi ellátás: 51 mFt, szupportáció: 107,1 mFt). A teljes kiadás tehát: 3718,1 mFt. Az erlotinib kezeléssel megnyert élethónapok:  $150 \times 11 = 1650$  élethónap = 137,5 életev. (EGFR-státusz analízise + erlotinib kezelés költsége) / megnyert életev = 16,00 mFt / megnyert életev.

### 2. verzió: Betegszelekció EGFR-IHC-vel

Az IHC költsége: (10 000 Ft x 1000 beteg) 10 mFt. IHC-vel a betegek 80%-a pozitív, azoknál a terápiás válaszarány: 15%. Indulási betegszám: 800 beteg részesül erlotinib kezelésben, 200 be-

teg kap kemoterápiát. A 3. hónaptól az erlotinibre reagáló 120 betegnél a kezelés folytatódik, míg a nem reagáló 680 beteg csatlakozik a kemoterápiában részesülő 200-hoz. Az erlotinib gyógyszerköltsége: 1760 mFt. Az első 2 hónapban a nem reagálóakra fordított pénzösszeg: 680 mFt. A kemoterápia (3520 összes ciklus) összköltsége: 1571,68 mFt (gyógyszerköltség: 1408 mFt, kórházi ellátás: 52,8 mFt, szupportáció 110,88 mFt). A teljes kiadás tehát: 3341,68 mFt. Az erlotinib kezeléssel megnyert élethónapok:  $120 \times 11 = 1320$  élethónap = 110 életev. (EGFR-státusz analízise + erlotinib kezelés költsége) / megnyert életev = 16,09 mFt / megnyert életev.

### 3. verzió: Betegszelekció EGFR-mutációanalízissel

Az EGFR-mutációanalízis költsége: (50 000 Ft x 1000 beteg) 50 mFt. EGFR-mutációanalízissel a betegek 15%-a pozitív, azoknál a terápiás válaszarány: 70%. Indulási betegszám: 150 beteg részesül erlotinib kezelésben, 850 beteg kap kemoterápiát. A 3. hónaptól az erlotinibre reagáló 105 betegnél a kezelés folytatódik, míg a nem reagáló 45 beteg csatlakozik a kemoterápiában részesülő 850-hez. Az erlotinib gyógyszerköltsége: 990 mFt. Az első 2 hónapban a nem reagálóokra fordított pénzösszeg: 45 mFt. A kemoterápia (3580 összes ciklus) összköltsége: 1598,47 mFt (gyógyszerköltség: 1432 mFt, kórházi ellátás: 53,7 mFt, szupportáció: 112,77 mFt). A teljes kiadás tehát: 2638,47 mFt. Az erlotinib kezeléssel megnyert élethónapok:  $105 \times 11 = 1155$  élethónap = 96,25 életev. (EGFR-státusz analízise + erlotinib kezelés költsége) / megnyert életev = 10,81 mFt / megnyert életev.

### 4. verzió: Csak kemoterápiában részesül valamennyi beteg

Ez esetben molekuláris biológiai vizsgálat nem történik, költsége: 0 Ft. Az indulási betegszám: 1000 fő, valamennyien csak kemoterápiát kapnak. A kemoterápia (4000 összes ciklus) összköltsége: 1786 mFt (gyógyszerköltség: 1600 mFt, kórházi ellátás: 60 mFt, szupportáció: 126 mFt.) A teljes kiadás tehát: 1786 mFt. Erlotinib kezelés nem történt, tehát az általa megnyerhető életevek száma: 0.

### 5. verzió: Betegszelekció RAS-mutációanalízissel

A RAS-mutációanalízis költsége: (50 000 Ft x 1000 beteg) 50 mFt. A RAS-mutációra pozitív 250 betegnél feltételezhető, hogy az erlotinib kezelés hatástalan lenne, ezért ők azonnal a kemoterápiás karba kerülnek. Indulási betegszám: 750 beteg részesül erlotinib kezelésben, míg 250 beteg kap kemoterápiát. A 3. hónaptól az erlotinibre reagáló 150 betegnél a kezelés folytatódik, míg a nem reagáló 600 beteg csatlakozik a kemoterápiában részesülő 250-hez.

Az erlotinib gyógyszerköltsége: 1950 mFt. Az első 2 hónapban a nem reagálóokra fordított pénzösszeg: 600 mFt. A kemoterápia (3400 összes ciklus) összköltsége: 1518,1 mFt (gyógyszerköltség: 1360 mFt, kórházi ellátás: 51 mFt, szupportáció

107,1 mFt). A teljes kiadás tehát: 3518,1 mFt. Az erlotinib kezeléssel megnyert élethónapok:  $150 \times 11 = 1650$  élethónap = 137,5 életév. (EGFR-státusz analízise + erlotinib kezelés költsége) / megnyert életév = 14,55 mFt / megnyert életév.

#### 6. verzió: Betegszelekció IHC-vel, majd az immunpozitívoknál RAS-mutációanalízissel

Az IHC költsége: (10 000 Ft x 1000 beteg) 10 mFt, a RAS-mutációanalízis költsége: (50 000 Ft x 800 beteg) 40 mFt. IHC-vel a betegek 80%-a pozitív (800 beteg), azoknál a RR: 15%, de ebből lejön ezek 20%-a (160 beteg), mert ezek a RAS-mutáció-pozitivitás miatt nem kaphatnak erlotinibet. Indulási betegszám: 640 beteg részesül erlotinib kezelésben, míg 360 beteg kap kemoterápiát. A 3. hónaptól az erlotinibre reagáló 120 betegnél a kezelés folytatódik, míg a nem reagáló 520 beteg csatlakozik a kemoterápiában részesülő 360-hoz.

Az erlotinib gyógyszerköltsége: 1600 mFt. Az első 2 hónapban a nem reagálóakra fordított pénzösszeg: 520 mFt. A kemoterápia (3520 összes ciklus) összköltsége: 1571,68 mFt (gyógyszerköltség: 1408 mFt, kórházi ellátás: 52,8 mFt, szupportáció 110,88 mFt). A teljes kiadás tehát: 3221,68 mFt. Az erlotinib kezeléssel megnyert élethónapok:  $120 \times 11 = 1320$  élethónap = 110 életév. (EGFR-státusz analízise + erlotinib kezelés költsége) / megnyert életév = 15,00 mFt/megnyert életév. Eredményeinket az 5. táblázatban foglaltuk össze.

#### Megbeszélés

Amint az az összesítő táblázatból kitűnik, a leginkább költséghatékony betegszelekció a daganat EGFR-mutációs státuszának meghatározásával érhető el (10,81 mFt/megnyert életév, 3. verzió) (5. táblázat). Ezen betegkiválasztási módszer alkalmazásának további előnye, hogy a két hónapon át „főlölegesen” alkalmazott erlotinib kezelés költségét

a nem szelektált esetekhez, de még az IHC-vel célzott esetekhez képest is, drámai módon lecsökkenti (850 → 45 millió forint, illetve 680 → 45 mFt).

Manapság – a világ nagy részéhez hasonlóan – hazánkban is a daganat EGFR-IHC-pozitivitásához kötik a kezelés indikációját, ami azonban – és erre utalnak vizsgálati eredményeink is – a teljes kezelési költséget nem csökkenti arányaiban olyan mértékben (3718,1 → 3341,7 millió forint), mint amennyire csökkenti a megnyerhető életéveket (137,5 → 110,0 életév) (2. verzió). Hasonlóképpen nem változik döntő mértékben a kéthavi, terápiás effektus nélkül alkalmazott erlotinib kezelés költsége a nem szelektált esetekhez képest (850 → 680 mFt).

Mindezek tükrében érdemes hangsúlyozni, hogy a nemzetközi szakirodalomban egyre bővül azon kutatási eredmények száma, amelyek az IHC-vel szemben a molekuláris analízisre alapozott betegszelekciót részesítik előnyben – külön kiemelve a RAS-mutáció negatív prediktív értékét –, ami megerősítheti eredményeink majdani klinikai alkalmazhatóságát.

A táblázatból ugyanis az is kiderül, hogy egy érdekes alternatívát jelenthet RAS-mutációanalízissel meghatározni azokat a betegeket, akiknél az erlotinib kezelés hatástalan lenne (negatív betegszelekció) (5. verzió). Ez esetben a megnyert életévek megegyeznek a célzás nélkül alkalmazott erlotinib kezeléssel elérhető maximummal (137,50 életév), mivel csak az amúgy sem reagálók kerültek kiszűrésre, ugyanakkor a teljes terápiás költség 200 millió forinttal mérséklődik (3718,1 → 3518,1 mFt). Mindemellett a kéthavi, terápiás effektus nélkül alkalmazott erlotinib kezelés költsége is csökken a nem szelektált esetekhez képest (850 → 600 millió forint). Ha a megnyert életéveket az összes (diagnosztikus és terápiás) költséggel összevetve vizsgáljuk, akkor kitűnik, hogy a RAS-mutációanalízissel történő betegszelekciónál a legkisebb az 1 megnyert életévre eső összes költség (25,59 mFt / megnyert életév).

5. táblázat.  
Nem-kissejtes tüdőrákos betegek (n = 1000) – molekuláris patológiai vizsgálatokkal történő betegszelekció utáni – másodvonalbeli daganatellenes kezelésének költségelemzése

	IHC/ mutáció- analízis	Erlotinib kezelési költség	Kéthavi veszteség <sup>#</sup>	Kemoterápia (gyógyszer- költség)	Kemoterápia (teljes költség)	Összes költség	Erlotinib kezeléssel nyert életévek	Nem kemo*1 nyert életév	Összes költség/ nyert életév
	mFt	mFt	mFt	mFt	mFt	mFt	életév	mFt/életév	mFt/életév
1. Betegszelekció nélküli erlotinib kezelés	0	2200	850	1360	1518,10	3718,10	137,50	16,00	27,04
2. Betegszelekció EGFR IHC-vel	10	1760	680	1408	1571,68	3341,68	110,00	16,09	30,38
3. Betegszelekció EGFR-mutációval	50	990	45	1432	1598,47	2638,47	96,25	10,81	27,41
4. Csak kemoterápia	0	0	0	1600	1786,00	1786,00	0		
5. Betegszelekció RAS-mutációval	50	1950	600	1360	1518,10	3518,10	137,50	14,55	25,59
6. Betegszelekció IHC-vel majd RAS-mutációval	10 + 40	1600	520	1408	1571,68	3221,68	110,00	15,00	29,29

<sup>#</sup>: Erlotinibre nem reagálók gyógyszerköltsége  
\*1: EGFR-státusz analízise + erlotinib kezelés költsége

Hasonlóképpen javítja a költséghatékonyságot a daganat EGFR-IHC-, majd ezt követő RAS-mutációanalízis vizsgálata alapján történő betegkiválasztás a jelenleg érvényben lévő erlotinib-indikációhoz képest, hiszen a megnyert életévek száma változatlan (110,0 életév), viszont a teljes terápiás költség 120 mFt-tal (3341,7 → 3221,7 mFt), a kéthavi, terápiás effektus nélkül alkalmazott erlotinib kezelés költsége pedig 160 mFt-tal (680 → 520 mFt) csökken (6. verzió, összehasonlítva a 2. verzióval).

Bár kétségtelen, hogy a csak a hagyományos kemoterápiás kezelésben részesült csoportnál messze a legalacsonyabb a teljes kezelési költség, ugyanakkor ennek ára az erlotinib kezeléssel megnyerhető (96,25–137,5 év között változó) életévek hiánya (4. verzió).

Tekintettel arra, hogy – különösen napjainkban, hazánkban – a gyógyszerkeretekre vonatkozóan megszorításokra kell számítani, a legfőbb cél az kell hogy legyen, hogy a rendelkezésre álló keretből a legtöbb beteg a legtöbbet profitálhassa. Sehol a világon nem elképzelhető az, hogy válogatás nélkül valamennyi beteg „pl. kéthavi kipróbálásra” a legdrágább – bár kétségtelenül esetleg a leghatékonyabb – gyógyszert kapja, azután a terápiás effektus alapján majd módosítják a kezelést (1. verzió). (Mi magunk is csak a számítások teljessége kedvéért vizsgáltuk meg ezt az alternatívát.) Ugyanakkor viszont élni kell a korszerű készítmények adta eredményesebb és hatékonyabb terápia lehetőségével!

Eredményeink tükrében – másodvonalbeli kezelésre szoruló nem-kissejtes tüdőrákos betegek esetében – javaslat tehető a betegszelekció leginkább költséghatékony fajtájának az alkalmazására. Amennyiben a fenti elmélet alapján kidolgozott metodika a gyakorlatban is beváltja a hozzá fűzött reményeket, úgy az a tüdőrákos betegek kezelésére szolgáló egyéb modalitások esetén is felhasználható, továbbá mérlegelendővé válhat az alkalmazása egyéb daganattípusok költséghatékonyabb kezelése érdekében is. Mindezen túlmenően az ilyen és hasonló vizsgálatok – a mai, gazdasági nehézségekkel küzdő magyar egészségügyben – nagyban elősegíthetnek egy szemléletváltást, valamint alapját képezhetik további közgazdasági elemzéseknek.

### Köszönetnyilvánítás

A szerző ezúton kíván köszönetet mondani Dr. Kovács Gábor Országos Tüdőgyógyász Szakfőorvosnak a kemoterápiás kezelésekkal, vala-

mint Dr. Peták István Tudományos Főmunkatársnak, a Semmelweis Egyetem I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet Molekuláris Biológiai Laboratóriuma vezetőjének a molekuláris vizsgálatokkal kapcsolatos költségek meghatározásában nyújtott segítségével.

### Irodalom

1. A Pulmonológiai Intézmények 2006. évi epidemiológiai és működési adatai. Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, 2007
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350:2129-2139, 2004
3. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500, 2004
4. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 97:339-346, 2005
5. Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X, et al. KRAS mutation is important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 13:2890-2896, 2007
6. A tüdő és a mellhártya elsődleges rosszindulatú megbetegedéseinek diagnosztikája és kezelése. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Készítette: A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, 2006
7. Derecskei K, Moldvay J, Bogos K, Timár J. Protocol modifications influence the result of EGF receptor immunodetection by EGFR pharmDx™ in paraffin-embedded cancer tissues. *Pathol Oncol Res* 12:243-246, 2006
8. Egészségbiztosítási Közlöny, VI. évf. 1. szám. 2007. január 26.
9. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, et al. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 9:1042-1058, 2006
10. Bonomi PD, Buckingham L, Coon J. Selecting patients for treatment with epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 13:s4606-4612, 2007
11. Clark GM, Zborowski DM, Culbertson JL, et al. Clinical utility of epidermal growth factor receptor expression for selecting patients with advanced non-small cell lung cancer for treatment with erlotinib. *J Thorac Oncol* 8:837-846, 2006
12. Sone T, Kasahara K, Kimura H, et al. Comparative analysis of epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification as predictors of gefitinib efficacy in Japanese patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 109:1836-1844, 2007
13. Riely GJ, Pao W, Pham D et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 12:839-844, 2006