

Cost-Effectiveness of Panel Tests for Multiple Pharmacogenes Associated With Adverse Drug Reactions: An Evaluation Framework

药物不良反应相关的多基因Panel检测的成本-效果分析： 一项评估框架研究

苏州大学附属第一医院 朱建国

2020.5.21





目录

CONTENTS

01

药物经济学基本概念

02

CPT文章内容分享

03

个人评价

01

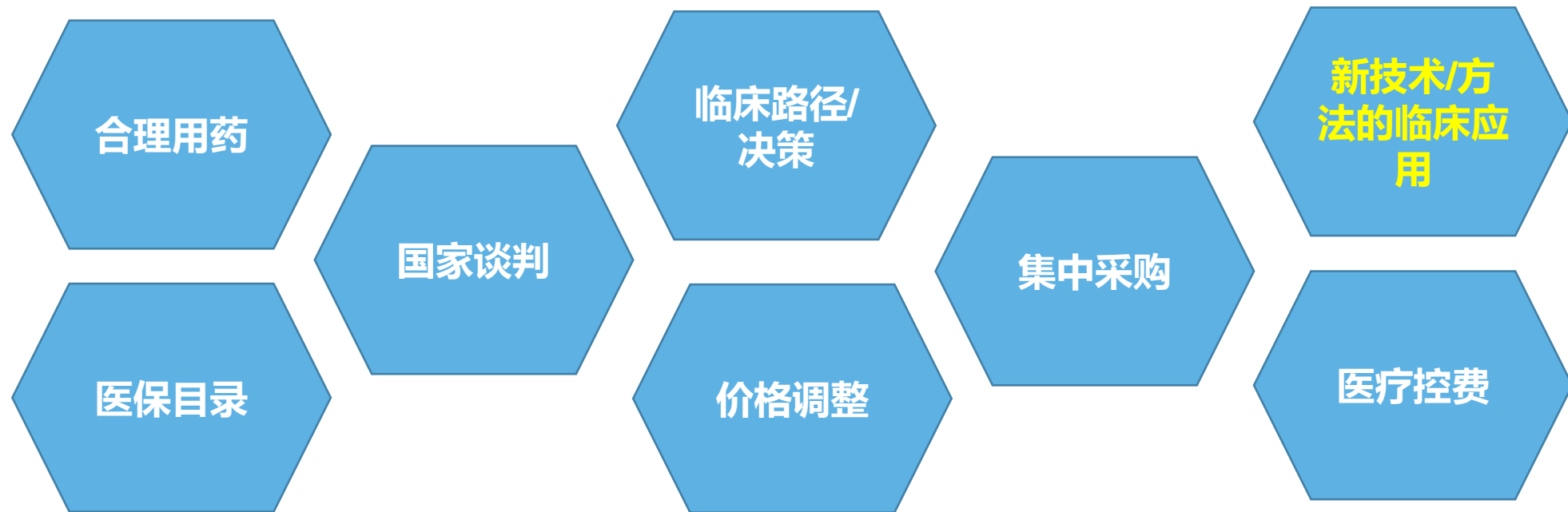
药物经济学基本概念

单击此处添加副标题内容



药物经济学的基本概念

■ **药物经济学 (Pharmacoeconomics) 定义**：是研究如何使用优先的药物资源实现最大程度的健康效果改善的交叉学科。药物经济学应用经济学的理论基础，系统、科学地比较分析医药技术之间的经济成本和健康产出，进而形成决策所需地优选方案。





药物经济学的基本概念



- **研究问题**：明确提出药物经济学评估的目的或待证明的问题，应以可回答的方式提出。
- **目标人群**：一般与药物的使用人群一致，通常指药品说明书中的**适应证**。
- **研究角度**：全社会角度、卫生系统角度、医疗保障支付角度、医疗机构角度及患者角度。
- **研究时限**：应合理反映基本的自然进程，时间范围应足够长以获得干预组和对照组在成本与效果上的差异。对于**慢性病**，一般为**整个生命周期**。
- **健康产出**：效果（ Effectiveness ）、效用（ Utility ）或效益（ Benefit ）。
- **成本（ Cost ）**：直接成本、间接成本、隐性成本，成本确定的范围应与选定的**研究角度一致**。
- **贴现（ Discounting ）**：当研究实现为1年以上时，研究应该对发生在未来的成本和健康产出进行贴现，将其折算成同一时间点的价值。



药物经济学的基本概念

■ **评价方法**：最小成本分析（ Cost Minimization Analysis, CMA ）

成本-效果分析（ Cost-Effectiveness Analysis, CEA ）

成本-效用分析（ Cost-Utility Analysis, CUA ）（ 最常用 ）

成本-效益分析（ Cost-Benefit Analysis, CBA ）

有条件时，建议优先使用CUA，也可以采用CEA、CMA或CBA

■ **增量分析**：在干预方案与对照方案之间进行的成本和产出两个维度的比较，指标为增量成本-效果比（ ICER ），如果 ICER 小于等于阈值，则干预方案相对于对照方案更加经济；如果 ICER 大于阈值，则对照方案相对于干预方案更加经济。在增量分析中，对于 QALYs 的意愿支付阈值建议采用全国人均 GDP 的 1-3倍。



药物经济学的基本概念

- **模型分析**：包括决策树模型、马尔科夫模型、离散事件模拟模型、分区生存模型等，模型结构的构建应基于疾病转归特点以及干预措施对疾病转归过程的影响。
- **不确定性分析**：应当对药物经济学评价过程中的各种来源的不确定性（Uncertainty）进行全面分析，包括方法学不确定性、参数不确定性及模型不确定性等。**敏感性分析**是药物经济学处理不确定性的主要方法。方法学及模型不确定性多采用**情境分析**。参数的不确定性可采用**确定型敏感性分析（DSA）**，也可以采用蒙特卡洛模拟进行**概率敏感性分析（PSA）**。
- **预算影响分析（BIA）**：新的医疗干预措施进入某个系统（如医保目录）对该系统支出影响的分析评估。

02

药物不良反应相关的多基因**Panel**检测的成本-效果分析：

一项评估框架研究

单击此处添加副标题内容



背景 (Study Highlights)

- 基于药物基因组学的个体化用药有望通过改善治疗的靶向性或减少ADR的可能性来优化处方决策。根据预测基因的基因型，避免使用某种药物、减少药物剂量或对高风险人群实施严格监测以预防ADR的发生。
- 据统计，在美国和欧盟已有超过10%的药品说明书包含决定药物疗效的遗传信息，然而，因缺乏基因检测对于临床的有效性和实用性证据，以及对其成本效果的潜在担忧，致使仅有少数应用到临床实践中。
- FDA批准的包括基因信息药品说明书中，仅有1/10的药品具有相关的经济性数据，而且仅少数被认为具有成本-效果。
- 随着药物基因组学知识和技术的快速发展，某些创新方法在没有成本效果的证据下被常规采用，因此对经济性证据的需求将变得更加迫切。



背景 (Study Highlights)

- 现如今，针对单基因药物遗传学检测的成本-效果评估分析框架已经较为成熟，但通常由于缺乏可靠的数据、下游成本和获益的不确定性以及结果对关键建模假设的敏感性，使得该方法同样充满挑战。
- 针对多基因Panel检测进行成本-效果评估需要每个位点的检测进行单独的经济性分析，并对每个结果进行加权以确定总体的成本-效果。然而，这在数据需求、建模复杂性和分析方法方面提出了极大的挑战。
- 考虑到难以量化的益处可能来自于预测、诊断或预后信息以及对健康的潜在改善，一些学者提出了一种福利主义方法 (welfarist approach) 来对基因测试进行经济学评价。
- 本研究旨在建立在不同临床情景中基于药物基因组学检测进行ADR管理的成本-效果的替代评估框架，引入有效的方法学来确定ADR相关的Panel检测是否具备成本-效果优势。



摘要 (Abstract)

药物不良反应相关的多重基因组检测成本-效果分析要求同时评估所有可操作的信息，包括未来可能基于附带发现而开具的处方。本文设计了确定药物基因Panel检测临床应用价值的方法，以包含HLA-A*31:01、HLA-B*15:02、HLA-B*57:01、HLA-B*58:01、HLA-B (158T)和HLA-DQB1 (126Q)的多基因Panel为例进行阐述。假设对Panel检测中附带发现的所有可引发不良后果的等位基因信息进行干预，且不考虑单个成本-效果，HLA Panel可节省378英镑 (491美元) 的成本，其质量调整生命年可增加0.0069。分层分析结果显示，与未进行基因检测的方案相比，符合阿巴卡韦 (HLA-B*57:01)、卡马西平 (HLA-A*31:01) 与氯氮平 (HLA-B (158T) 和HLA-DQB1 (126Q)) 几种药物治疗条件的患者首次使用Panel检测具备成本-效果优势，相比之下，在使用卡马西平 (HLA-B*15:02) 或别嘌醇 (HLA-B*58:01) 治疗的患者，Panel检测并无优势。本研究所提出的方法可用于评估多基因Panel检测的成本-效果。



研究要点 (Study Highlights)

■ 该课题的研究现状是什么？

成本-效果评估可能有助于药物基因组学检测在日常实践中广泛的应用与实施。

■ 该研究解决了什么问题？

如何评价多个基因Panel检测在避免药物不良反应的成本-效果？如何设计具有成本效果优势的Panel检测？

■ 该研究带来了哪些新的启示？

以多个基因HLA Panel研究为例，在考虑多种影响药物、临床适应证和未来处方决策的基础上，阐明多基因Panel检测成本-效果评估的方法。

■ 该研究将对临床药理学或转化医学带来哪些改变？

多基因检测与全基因组测序已逐步成为单基因检测可靠的替代方法，鉴于可获得的额外遗传学信息可能会影响许多未来处方的开具，因此，对其成本-效果的评估尤为重要。



研究内容及结果



■ 单基因检测增量成本和QALYs参数来源

基于已发表的单基因检测的经济学评估获取相应单基因检测成本的 (δ Cost) 和 Δ QALY等。

当已发表的单基因经济性评估无法获取，或无法使用（考虑到多个基因或药物的数量和复杂性），我们需要使用近似的成本-效果。

单基因检测成本 δ Cost：是指除去基因检测费用外的其他成本

$$\delta \text{ Cost} = \Delta \text{ Cost} - \text{Cost}_{PGx}$$

表3 用于评估多基因检测成本效用的输入参数[↵]

等位基因与药物情况 [↵]	处方率 [↵] (每千人) [↵]	单基因检测成本 [↵] 均值 (SD) [↵]	单基因检测的 Δ QALY [↵] 均值 (SD) [↵]
HLA-B*57:01 [↵] 阿巴卡韦 [↵] HIV [↵]	0.0940 [38,39] [↵]	-£3,148 (£315) [↵] [22,29,31] [↵]	0.0017 (0.0017) [↵] [29] [↵]
HLA-B*58:01 [↵] 别嘌醇 [↵] 痛风 [↵]	0.4301 [24,25] [↵]	£49 (£2) [↵] [22,23,31] [↵]	0.0023 (0.0016) [↵] [23] [↵]
HLA-A*31:01 ^{a,↵} 卡马西平 [↵] 癫痫 [↵]	0.0765 [26] [↵]	£268 (£74) [↵] [21,22,31] [↵]	0.0234 (0.0176) [↵] [21] [↵]
HLA-B*15:02 ^{a,↵} 卡马西平&苯妥因 [↵] 癫痫 [↵]	0.0765 [22] [↵]	£60 ^a (£6) ^b [22,28,31] [↵]	0.0008 (0.00003) [↵] [28] [↵]
HLA-B(158T)和 HLA-DQB1 [↵] 氯氮平 [↵] 精神分裂症 [↵]	0.0370 [39,40] [↵]	-£623 (£62) [↵] [22,30,31] [↵]	0.0003 (0.00003) [↵] [30] [↵]

HIV，人类免疫缺陷病毒；QALY，质量调整生命年。[↵]

^a 案例中的 Panel 同时包含 HLA-A * 31:01 和 HLA-B * 15:02 两种基因，其 δ 成本和 Δ QALY 累加在一起，同时具有为了反映与附带事件直接相关的单一流行率。^b 由于没有已发表的增量成本和 QALY 的置信区间，因此 SD 假设为平均值的 10%。^c SD 取自原始模型 [22,23]。^d 由于未公布的基因测试成本，因此假设其成本为 50 英镑 (65 美元)，成本年份为 2017。[↵]



研究内容及结果

一、预设的双基因Panel检测的成本-效果评估

单个基因检测：患者癫痫发作且符合卡马西平治疗适应证，初始进行了HLA-A*31:01检测，后来又患痛风并符合别嘌醇治疗适应证（又接受了HLA-B*58:01的检测）

(a) 单个基因检测

HLA-A*31:01 :
 $Cost_{PGX} = £ 50$
 $\delta Cost = £ 268$

HLA-B*58:01:
 $Cost_{PGX} = £ 50$
 $\delta Cost = £ 49$

痛风: 别嘌醇

单基因检测
 B*58:01

如果按顺序位

$Cost_{PGX}$

别嘌醇的处方概率估计为:0.43/千人/年

成本效果 (与未测

二次检测的可能

$\Delta QALY_{A*31:01} = 0.0234$ (文献报道)

$\Delta QALY_{B*58:01} = 0.0023$ (文献报道)

试验相关的

*31:01和

HLA-B*58:01的示意图，以预测卡马西平和别嘌醇引起严重ADR

$$\Delta Cost_{A*31:01Sequence} = (Cost_{PGX} + \delta Cost_{A*31:01}) + Incidence_{allopurinol Rx} * (Cost_{PGX} + \delta Cost_{B*58:01}) \quad (1)$$

$$\Delta QALY_{A*31:01Sequence} = \Delta QALY_{A*31:01} + Incidence_{allopurinol Rx} * \Delta QALY_{B*58:01} \quad (2)$$

$$ICER_{A*31:01Sequence} = \Delta Cost_{A*31:01Sequence} / \Delta QALY_{A*31:01Sequence} \quad (3)$$

Based on Eq. 1:

$$\Delta Cost_{A*31:01Sequence} = (£ 50 + £ 268) + 0.00043 * (£ 50 + £ 49) = £ 319$$

Based on Eq. 2:

$$\Delta QALY_{A*31:01Sequence} = 0.0234 + 0.00043 * 0.0023 = 0.0234$$

Based on Eq. 3:

$$ICER_{A*31:01Sequence} = £ 319 / 0.0234 = £ 13,611 \text{ per QALY gained}$$

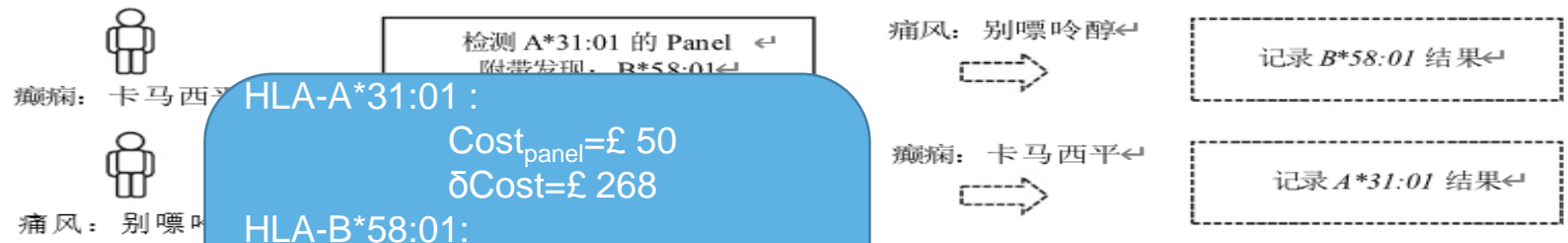


研究内容及结果

一、预设的双基因Panel检测的成本-效果评估

Panel检测依赖于患病及用药情况：HLA-A*31:01与HLA-B*58:01在同一个Panel中

(b) Panel 检测依赖于患病及用药情况



HLA-A*31:01:
 $Cost_{panel} = \text{£ } 50$
 $\delta Cost = \text{£ } 268$

HLA-B*58:01:
 $Cost_{PGX} = \text{£ } 50$
 $\delta Cost = \text{£ } 49$

Incidence_{allopurinol Rx} = 0.00043
 Incidence_{carbamazepine Rx} = 0.00008

$\Delta QALY_{A*31:01} = 0.0234$ (文献报道)
 $\Delta QALY_{B*58:01} = 0.0023$ (文献报道)

假设Panel检测成本包
 本), 则可以以零边
 A*31:01) 和增量Q

临床... 子健康记录等成
 成本 ($\Delta Cost^+$

$$\Delta Cost^+_{A*31:01} = Cost_{panel} + \delta Cost_{A*31:01} + Incidence_{allopurinol Rx} * \delta Cost_{B*58:01} \quad (4)$$

$$\Delta QALY^+_{A*31:01} = \Delta QALY_{A*31:01} + Incidence_{allopurinol Rx} * \Delta QALY_{B*58:01} \quad (5)$$

Based on Eq. 4:
 $\Delta Cost^+_{A*31:01} = \text{£ } 50 + \text{£ } 268 + 0.00043 * \text{£ } 49 = \text{£ } 318$
 $\Delta Cost^+_{B*58:01} = \text{£ } 50 + \text{£ } 49 + 0.00008 * \text{£ } 268 = \text{£ } 99$

Based on Eq. 5:
 $\Delta QALY^+_{A*31:01} = 0.0234 + 0.00043 * 0.0023 = 0.0234$
 $\Delta QALY^+_{B*58:01} = 0.0023 + 0.00008 * 0.0234 = 0.0023$

Based on Eq. 6:
 $ICER^+_{A*31:01} = \text{£ } 318 / 0.0234 = \text{£ } 13,610 \text{ per QALY gained}$
 $ICER^+_{B*58:01} = \text{£ } 99 / 0.0023 = \text{£ } 43,205 \text{ per QALY gained}$

ICER⁺_{A*31:01} 为13610英镑/ QALY, 表示癫痫患者检测HLA-A*31:01时, 附带HLA-B*58:01预测基因来预测痛风的发作具备成本-效果优势; 反之, 已经表现为痛风的患者进行预测检测不具成本-效果优势。



研究内容及结果

一、预设的双基因Panel检测的成本-效果评估

Panel检测不依赖于患病及用药情况：HLA-A*31:01与HLA-B*58:01在同一个Panel中

(c) Panel 检测不依赖于患病及用药情况



独立于疾病状态及用药情况，58:01基因检测的

权重_{卡马西平} = 卡马西平的处方率 / (卡马西平的处方率 + 别嘌呤醇处方率) = 0.15
 权重_{别嘌呤醇} = 别嘌呤醇的处方率 / (卡马西平的处方率 + 别嘌呤醇处方率) = 0.85

基因预测检测的概率组合而成，HLA-B*58:01检测的可能性：

$$\text{Weight}_{\text{carbamazepine}} = \frac{\text{Incidence}_{\text{carbamazepine Rx}}}{\text{Incidence}_{\text{carbamazepine Rx}} + \text{Incidence}_{\text{allopurinol Rx}}} \quad (7)$$

$$\Delta \text{Cost}_{\text{panel}} = \text{Weight}_{A*31:01} * \Delta \text{Cost}_{A*31:01}^+ + \text{Weight}_{B*58:01} * \Delta \text{Cost}_{B*58:01}^+ \quad (8)$$

$$\Delta \text{QALY}_{\text{panel}} = \text{Weight}_{A*31:01} * \Delta \text{QALY}_{A*31:01}^+ + \text{Weight}_{B*58:01} * \Delta \text{QALY}_{B*58:01}^+ \quad (9)$$

Based on Eq. 7:

$$\text{Weight}_{\text{carbamazepine}} = 0.00008 / (0.00008 + 0.00043) = 0.15$$

$$\text{Weight}_{\text{allopurinol}} = 0.00043 / (0.00008 + 0.00043) = 0.85$$

Based on Eq. 8:

$$\Delta \text{Cost}_{\text{panel}} = 0.15 * \text{£} 318 + 0.85 * \text{£} 99 = \text{£} 133$$

Based on Eq. 9:

$$\Delta \text{QALY}_{\text{panel}} = 0.15 * 0.0023 + 0.85 * 0.0234 = 0.0055$$

Based on Eq. 10:

$$\text{ICER}_{\text{panel}} = \text{£} 133 / 0.0055 = \text{£} 24,148 \text{ per QALY gained}$$

ICER⁺_{A*31:01} 为24148英镑/ QALY，表示未患病人群进行Panel预测性检测预防ADR具备成本-效果优势



研究内容及结果

二、特定的多基因HLA Panel的成本效果分析

- 对于患有癫痫且符合卡马西平或苯妥英钠治疗适应证的患者，其进行Panel检测的ICER为£15,638（折合20,330美元）/ QALY，当每个QALY人们可支付阈值为30000英镑时，**该项检测具有成本效果优势的概率为0.75。**
- 该项检测对于接受阿巴卡韦治疗的HIV感染者或接受氯氮平治疗的精神分裂症患者，**具有100%的成本效果优势。**
- 对于患有痛风，起始检测需求为HLA-B * 58:01基因型的患者，每获得1个QALY的增量成本效果比ICER为43,038英镑（55,950美元），**且具有成本效果的概率为0.26。**

表 1. 基于不同患病及用药情形下多基因 Panel 检测成本效果分析^a

等位基因与药物情况 ^a	成本效果, 单基因检测的成本为£0 (包括附带发现) ^a	成本效果, 单基因测试成本为£50 ^a	成本效果, 特定 Panel 的检测成本为£50 (视呈现情况而定) ^a	成本效果, 优化后 Panel 检测成本为£50 (视呈现情况而定) ^a
<i>HLA-A*31:01</i>	1. £268 ^a	1. £318 ^a	1. £378 ^a	1. £318 ^a
卡马西平 ^a	2. 0.0234 ^a	2. 0.0234 ^a	2. 0.0242 ^a	2. 0.0234 ^a
癫痫 ^a	3. £11473/QALY ^a	3. £13,610/QALY ^a	3. £15638/QALY ^a	3. £13596/QALY ^a
^a	4. £434 ^a	4. £384 ^a	4. £348 ^a	4. £384 ^a
^a	5. 80% ^a	^a	5. 75% ^a	5. 77% ^a
<i>HLA-B*15:02</i>	1. £60 ^a	1. £110 ^a	^a	因不具成本效果, 不应进行优化后 Panel 检测, 即使是附带发现的。 ^a
卡马西平与苯妥英 ^a	2. 0.0008 ^a	2. 0.0008 ^a	^a	
癫痫 ^a	3. £75,391/QALY ^a	3. £137,891/QALY ^a	^a	
^a	4. -£36 ^a	4. -£86 ^a	^a	
^a	5. 0% ^a	^a	^a	
<i>HLA-B*57:01</i>	1. -£3,148 ^a	1. -£3,098 ^a	1. -£3,098 ^a	1. -£3,098 ^a
阿巴卡韦 ^a	2. 0.0170 ^a	2. 0.0170 ^a	2. 0.0170 ^a	2. 0.0170 ^a
HIV ^a	3. 占明显优势 ^a	3. 占明显优势 ^a	3. 占明显优势 ^a	3. 占明显优势 ^a
^a	4. £3,658 ^a	4. £3,608 ^a	4. £3,608 ^a	4. £3,608 ^a
^a	5. 100% ^a	^a	5. 100% ^a	5. 100% ^a
<i>HLA-B*58:01</i>	1. £49 ^a	1. £99 ^a	1. £99 ^a	1. £99 ^a
别嘌醇 ^a	2. 0.0023 ^a	2. 0.0023 ^a	2. 0.0023 ^a	2. 0.0023 ^a
痛风 ^a	3. £21,491/QALY ^a	3. £43,230/QALY ^a	3. £43,038/QALY ^a	3. £43,037/QALY ^a
^a	4. £20 ^a	4. -£30 ^a	4. -£30 ^a	4. -£30 ^a
^a	5. 65% ^a	^a	5. 26% ^a	5. 26% ^a
<i>HLA-B & HLA-DQB1</i>	1. -£623 ^a	1. -£573 ^a	1. -£573 ^a	1. -£573 ^a
氯氮平 ^a	2. -0.0003 ^a	2. -0.0003 ^a	2. -0.0003 ^a	2. -0.0003 ^a
精神分裂症 ^a	3. £2273246/QALY ^a	3. £2090746/QALY ^b	3. £2126100/QALY ^b	3. £117942/QALY ^b
^a	4. £615 ^a	4. £565 ^a	4. £565 ^a	4. £565 ^a
^a	5. 100% ^a	^a	5. 100% ^a	5. 100% ^a

1. 增量成本 vs. 未测试。2. 增量QALY vs. 未测试。3. 增量成本效果比 vs. 未测试。4. 基于每个QALY 30,000英镑支付阈值的增量净货币效益。5. 基于每个QALY 30,000英镑支付阈值的成本效果可能性。HIV, 人类免疫缺陷病毒; INMB, 增量净货币效益; QALY, 质量调整生命年。



研究内容及结果



二、特定的多基因HLA Panel的成本效果分析

- 当Panel检测所有的发现均采取措施，不论其单个成本-效果如何，该Panel检测可节省378英镑（491美元）的成本，并获得0.0069个QALYs，因此，该Panel检测应作为占主导地位的标准模式（表2）。当每个QALY支付阈值为30,000英镑时，成本效果的可能性为1.0，表明此Panel检测具有成本效优势，应作为常规检测。

$$\text{Weight}_{\text{carbamazepine}} = \frac{\text{Incidence}_{\text{carbamazepine Rx}}}{(\text{Incidence}_{\text{carbamazepine Rx}} + \text{Incidence}_{\text{allopurinol Rx}})} \quad (7)$$

$$\Delta \text{Cost}_{\text{panel}} = \text{Weight}_{A*31:01} * \Delta \text{Cost}_{A*31:01}^+ + \text{Weight}_{B*58:01} * \Delta \text{Cost}_{B*58:01}^+ \quad (8)$$

$$\Delta \text{QALY}_{\text{panel}} = \text{Weight}_{A*31:01} * \Delta \text{QALY}_{A*31:01}^+ + \text{Weight}_{B*58:01} * \Delta \text{QALY}_{B*58:01}^+ \quad (9)$$

$$\text{ICER}_{\text{panel}} = \Delta \text{Cost}_{\text{panel}} / \Delta \text{QALY}_{\text{panel}} \quad (10)$$



表2 不依赖于患病及用药情况的多基因组检测成本效果分析

方案	检测费用	Panel 成本 (95% CR)	Panel QALY (95% CR)	Panel ICER (%可行性模拟)	实作
预设 Panel 的成本效果	£50	-£378 (-£472, -£284)	0.0069 (0.0023, 0.0117)	优势 ^b N/A	在每 QALY 30,000 英镑时具有显著优势：假设所有结果均实施干预
优化后 Panel 的成本效果 (基于每个 QALY 30,000 英镑的支付阈值)	£50	-£1,388 (-£2619, -£330)	0.0163 (0.0058, 0.0283)	优势 ^b (100%)	未报告 HLA-B*15:02，最初也没有表现为痛风的患者结果

CR，中心范围；ICER，增量成本效果比；N/A，不适用；QALY，质量调整生命年。

a 基于 Panel 在至少两种组合中首次使用具有成本效果的可能性。b Dominant 指在成本效果图中的第 IV 象限，更有效且成本更低。



三、多基因Panel的优化条件：

1. 为了排除附带发现中不具成本-效益的基因，设定了 INMB（货币收益增量）的阈值。仅在 $INMB = \lambda * \Delta QALY - \delta Cost \geq 0$ 时，检测基因才会被纳入Panel中。
2. 为了排除最终Panel中不具备成本效果优势的的预测性基因（包含附带发现）（公式5和公式6），仅在 $INMB^+ = \lambda * \Delta QALY^+ - \delta Cost^+ \geq 0$ 时，预测性基因才会被纳入。
3. 当两个及以上的药物等位基因和适应症组合的 $INMB^+ \geq 0$ 时，则认为多基因检测比单个基因检测更有价值。这是基于蒙特卡洛对数据进行反复模拟，其中检测的可能性被定义为模拟计算中出现多个检测 $INMB^+ \geq 0$ 的比例



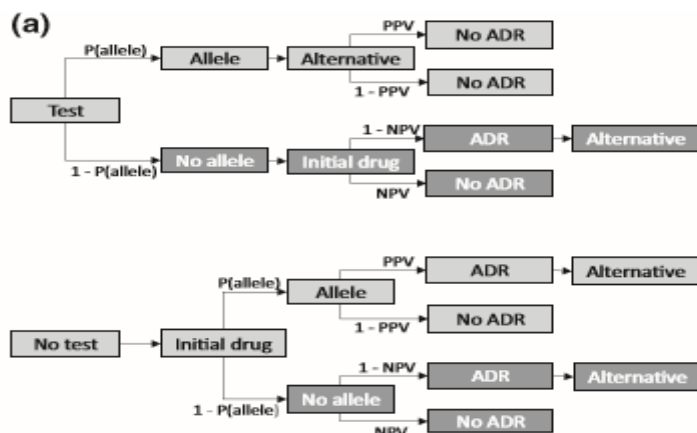
三、优化后多基因Panel的成本效果分析

- 本文为英国国家卫生部门提供最佳Panel方案以获得最大程度的成本效果，[HLA-B*15:02基因检测](#)因为不具成本效果优势，而从Panel中剔除，即使它作为附带信息（货币收益增量（INMB）为-36英镑；-47美元）。对于HLA-B*58:01的检测而言，只有当作为附带信息时才具有成本效果，因此，该基因不应包括在整体预测性Panel中（INMB为-30英镑；-40美元）。在这种配置下，该Panel可节省1,388英镑（1,805美元）的成本，并获得0.0163个QALY收益。
- 因此，无论是预设还是优化后的Panel都是可行的（即在至少两种情况下，该Panel在最初使用时的具有成本效果概率为1.0），这在政策上表明多基因检测比单基因检测更适用。



ADR预测、预防、监测、诊断等方法学

■ 药物不良反应预测、预防

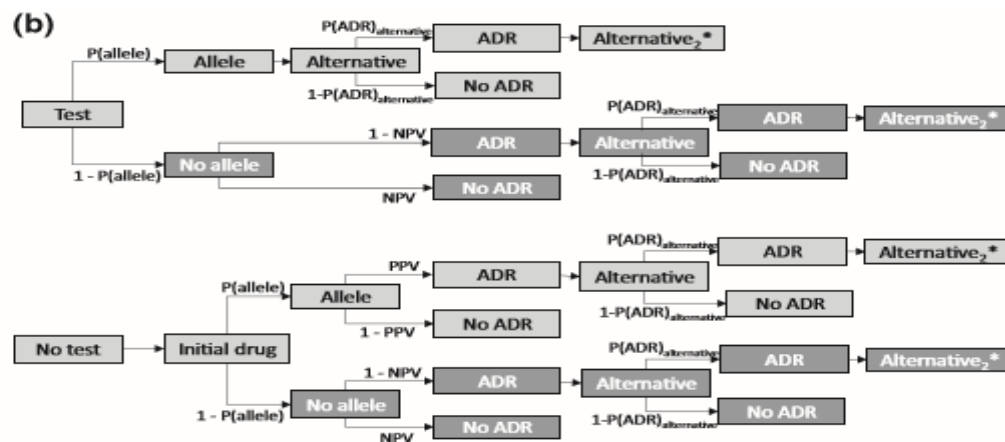


a. 使用无药物不良反应(ADR)的替代治疗（或剂量）

$$\Delta \text{Cost} = \text{Cost}_{\text{PGx}} + P(\text{allele}) * (1 - \text{PPV}) * \Delta \text{Cost}_{\text{alternative}} - P(\text{allele}) * \text{PPV} * \text{Cost}_{\text{ADR}}$$

$$\Delta \text{QALY} = P(\text{allele}) * (1 - \text{PPV}) * \Delta \text{QALY}_{\text{alternative}} - P(\text{allele}) * \text{PPV} * \text{QALY}_{\text{ADR}}$$

- **增量成本**：检测成本加上替代治疗方案的增量成本（用开具替代治疗方案的概率进行加权），再减去避免ADR的处理措施成本
- **增量 QALY**：由替代方案的增量 QALY 乘以替代药品的处方开具概率加权后减去避免ADR获得的 QALY



b. 使用不同等位基因介导的ADR相关替代治疗(或剂量)

$$\Delta \text{Cost} = \text{Cost}_{\text{PGx}} + P(\text{allele}) * (1 - \text{PPV}) * \Delta \text{Cost}_{\text{alternative}} - P(\text{allele}) * (\text{PPV} + \text{PPV} * P(\text{ADR})_{\text{alternative}} - P(\text{ADR})_{\text{alternative}}) * \text{Cost}_{\text{ADR}}$$

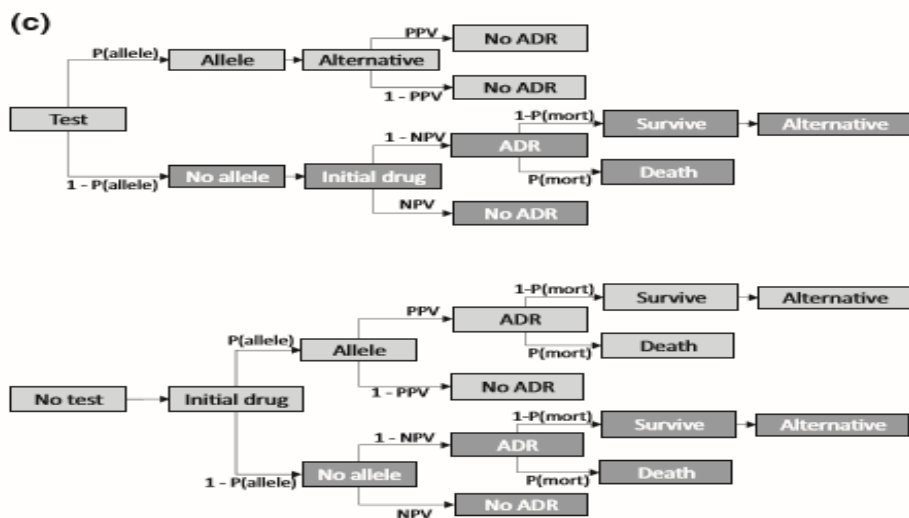
$$\Delta \text{QALY} = P(\text{allele}) * (1 - \text{PPV}) * \Delta \text{QALY}_{\text{alternative}} - P(\text{allele}) * (\text{PPV} + \text{PPV} * P(\text{ADR})_{\text{alternative}} - P(\text{ADR})_{\text{alternative}}) * \text{QALY}_{\text{ADR}}$$

- 对于不存在具有相同并且可忽略不计的ADR风险替代药物（或剂量）的情况，则开具替代药物的增量成本和 QALY 会增加（其中ADR并非由同一等位基因介导）
- 第二次ADR产生成本和QALYs应被累加。我们假设在ADR发生时，使用进一步替代药物(或剂量)的成本和QALYs与原有替代药物相同，但没有增加ADR风险。



ADR预测、预防、监测、诊断等方法学

■ 药物不良反应预测、预防

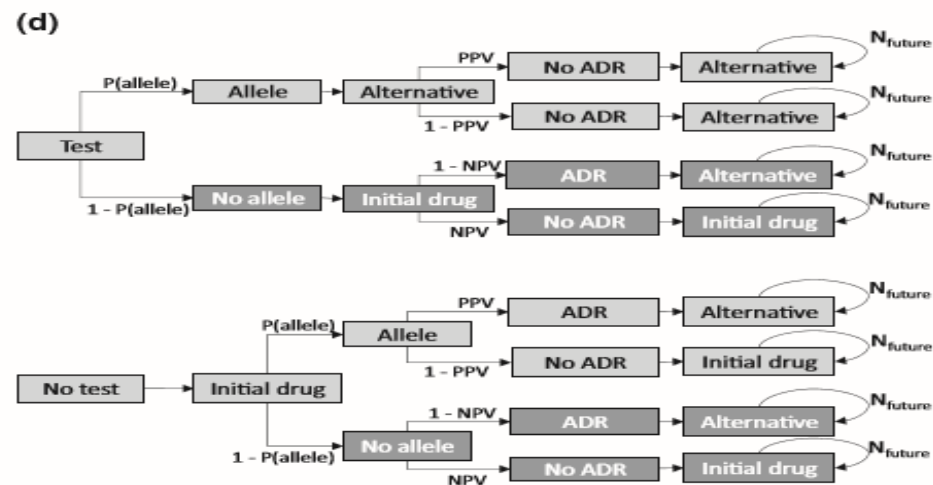


C. 纳入与ADR有关的死亡指标

$$\Delta \text{Cost} = \text{Cost}_{\text{PGx}} + P(\text{allele}) * (1 - \text{PPV}) * \Delta \text{Cost}_{\text{alternative}} + P(\text{allele}) * \text{PPV} * P(\text{mort}) * \text{Cost}_{\text{alternative}} - P(\text{allele}) * \text{PPV} * \text{Cost}_{\text{ADR}}$$

$$\Delta \text{QALY} = P(\text{allele}) * (1 - \text{PPV}) * \Delta \text{QALY}_{\text{alternative}} + P(\text{allele}) * \text{PPV} * P(\text{mort}) * \text{QALY}_{\text{alternative}} - P(\text{allele}) * \text{PPV} * \text{QALY}_{\text{ADR}}$$

- $\text{Cost}_{\text{alternative}}$ 和 $\text{QALY}_{\text{alternative}}$ 是指使用替代药物相关的成本和 QALY，而 $P(\text{mort})$ 是指发生 ADR 后死亡的概率。



d. 在急性治疗中实施检测

$$\Delta \text{Cost} = \text{Cost}_{\text{PGx}} + P(\text{allele}) * (1 - \text{PPV}) * \Delta \text{Cost}_{\text{alternative}} * N_{\text{future}} - P(\text{allele}) * \text{PPV} * \text{Cost}_{\text{ADR}}$$

$$\Delta \text{QALY} = P(\text{allele}) * (1 - \text{PPV}) * \Delta \text{QALY}_{\text{alternative}} * N_{\text{future}} - P(\text{allele}) * \text{PPV} * \text{QALY}_{\text{ADR}}$$

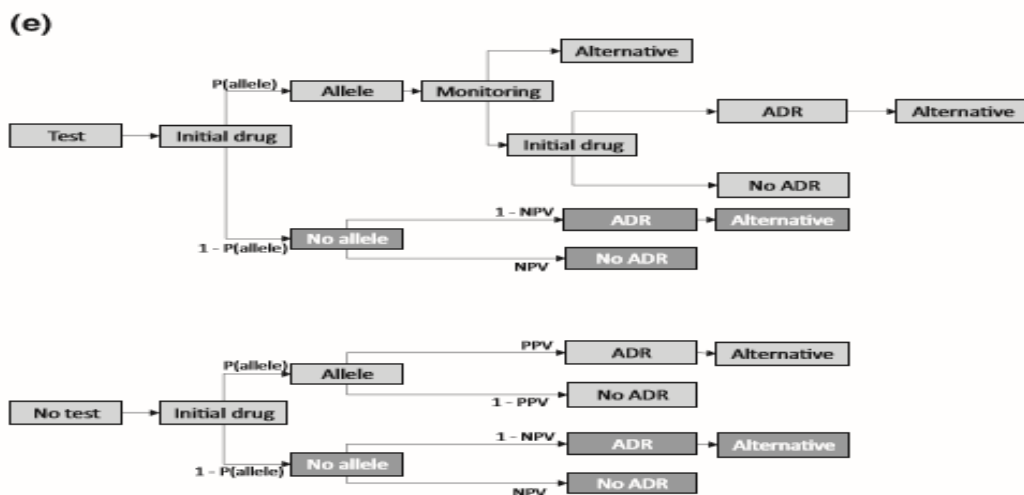
- 现有的经济性评价很可能因为短期随访而受到限制，而患者可能在未来的某种情况下暴露于治疗(以及 ADR 风险)。在这种情况下，方案变更的长期后果将乘以患者一生中预期的未来处方的数量。



ADR预测、预防、监测、诊断等方法学



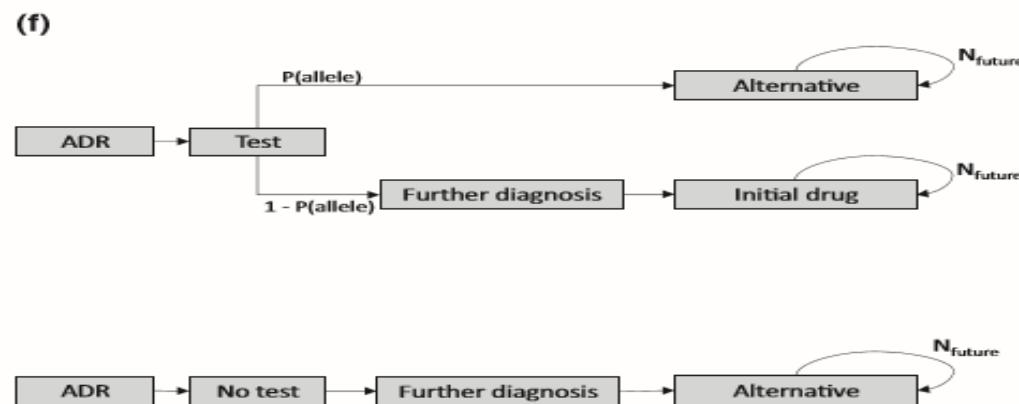
■ 药物不良反应监测与诊断



e. 在需要更改监测的情况下实施检测

$$\Delta \text{Cost} = \text{Cost}_{\text{Gx}} + P(\text{allele}) * \text{Cost}_{\text{Monitor}} + P(\text{allele}) * P(\text{regimen change}) * \Delta \text{Cost}_{\text{Alternative}} - P(\text{allele}) * \text{PPV} * P(\text{ADR reduction}) * \text{Cost}_{\text{ADR}}$$

$$\Delta \text{QALY} = P(\text{allele}) * P(\text{regimen change}) * \Delta \text{QALY}_{\text{Alternative}} - P(\text{allele}) * \text{PPV} * P(\text{ADR reduction}) * \text{QALY}_{\text{ADR}}$$



f. 用于诊断目的的药物基因组学检测

$$\Delta \text{Cost} = \text{Cost}_{\text{Gx}} - (1 - P(\text{allele})) * \Delta \text{Cost}_{\text{Alternative}} * N_{\text{future}} - P(\text{allele}) * \text{Cost}_{\text{diagnosis}}$$

相应的增量 QALY 可以近似为: ←

$$\Delta \text{QALY} = -(1 - P(\text{allele})) * \Delta \text{QALY}_{\text{Alternative}} * N_{\text{future}}$$

- 不良反应监测的经济性评价不似预测那样简单，其改变治疗方案的患者比例可能与降低的ADR比例不同，并且监测成本可能随着高风险（增加监测）和低风险（减少监测）的变化而改变

- 诊断性药物基因组检测在鉴别疾病病因方面具有临床应用价值。如，一名胆结石患者出现黄疸，但同时服用氟氯西林，HLA-B*57:01阴性试验可排除氟氯西林是导致黄疸的原因。



结论与讨论



- 本研究介绍了确定基于Panel基因检测用以诊断，预测，排除，监测和ADRs预处理的经济价值的方法。
- 本研究提供了如何基于偶发事件的成本-效果、未来暴露于其他具有药物遗传学性质药物的可能性、初始检测需求以及检测有效性和下游成本等进行Panel检测的经济评价的方法。
- 以包含HLA-A*31:01、HLA-B*15:02、HLA-B*57:01、HLA-B*58:01、HLA-B (158T)和HLA-DQB1 (126Q)的多基因Panel为例进行，阐述了不同情景下，全面考虑所有事件来评估多基因检测的成本-效用。
- 本文基于以下假设来完成相关经济学评价：(1)假设患病和等位基因发生率是相互独立的；(2)假设药物处方开具是独立的且药物之间没有交叉反应。这些因素可被纳入分析，为模拟分析提供可获取的必要信息。
- 这项研究提出了可用于评估多基因Panel检测的未来可能的成本及获利的方法。尽管本研究中的评估框架是为了预防ADRs，但也可将其应用于评估多基因Panel检测在其他应用中经济效益。

03

文章点评

单击此处添加副标题内容



个人点评

- 本文设计了一套评估与药物不良反应相关的多基因Panel检测临床使用成本-效果的分析框架，并以HLA Panel为例，介绍了在不同状态下患者进行单个基因检测、双基因检测、多基因检测在预防药物不良反应中的成本-效果及评价过程，并阐述了如何进行多基因Panel的优化，以达到最佳的成本效果。文章思路与表达清晰，经济学评估过程阐述详尽，便于读者理解与使用。
- 基因检测在我国应用比较广泛，我们可利用该方法，基于我国实际情况，评估其在临床应用中的价值，应重点关注以下内容：
 - (1) 纳入基因的发生率及预测ADR的敏感性；
 - (2) 预测疾病的发生率，药物的处方率；
 - (3) 基因检测纳入医保情况；
 - (4) 替代治疗方案的成本-效果；
 - (5) 患者意愿；
 - (6) 伦理。。。。

谢谢观看

单击此处添加副标题内容

