



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Profil ekspresji genów GEP
(*Gene Expression Profiling*)

we wskazaniu: nowotwory

Raport w sprawie zasadności zakwalifikowania
świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.430.4.2018

Data ukończenia: 10.02.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (*Biomedical Poland Sp.z o.o.*).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *Biomedical Poland Sp.z o.o.*

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|--------------------|---|
| 70G-FFT | 70-genowy test GEP wykonany na świeżo zamrożonej tkance (ang. <i>70-gene-fresh frozen tissue</i>) |
| 70G-PAR | 70-genowy test GEP wykonany na blockach parafinowych (ang. <i>70-gene signature based on paraffin blocks</i>) |
| AACE | <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> |
| ABC | aktywowane komórki B (ang. <i>activated B-cell-like</i>) |
| ACE | <i>American College Of Endocrinology</i> |
| ACMG | <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> |
| ACT | chemioterapia uzupełniająca (ang. <i>adjuvant chemotherapy</i>) |
| Agencja | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AGI | <i>Australian Government Initiative</i> |
| AHRQ | <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> |
| AIC | <i>Academic-in-Confidence</i> |
| AJCC | <i>American Joint Committee on Cancer</i> |
| ALK | gen, wytwarza białko zwane kinazą chłoniaka anaplastycznego |
| ALL | ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>) |
| AME | <i>Associazione Medici Endocrinologi</i> |
| AML | ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemias</i>) |
| AOL | <i>Adjuvant! Online</i> |
| AOS | Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego |
| AR | ryzyko bezwzględne (ang. <i>absolute risk</i>) |
| ASCO | <i>American Society of Clinical Oncology (USA)</i> |
| AT strategy | Standardowa strategia leczenia chemioterapią (antracykliny plus taksany) pacjentów z rakiem piersi N+ (ang. <i>standard anthracyclines plus taxane chemotherapy</i>) |
| ATA | <i>American Thyroid Association</i> |
| AUC | obszar pod krzywą ROC |
| AUD | dolar australijski (ang. <i>Australian Dollar</i>) |
| AUS | atypia o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>atypia of undetermined significance</i>) |
| BAC | biopsja aspiracyjna cienkoigłowa |
| BCI | <i>Breast Cancer Index</i> |
| BCSD | zgon z powodu raka piersi (ang. <i>breast cancer-specific death</i>) |
| BCSS | przeżycie związane z rakiem piersi (ang. <i>breast cancer specific survival</i>) |
| bd | brak danych |
| BMBF | <i>The German Federal Ministry of Education</i> |
| CAD | dolar kanadyjski (ang. <i>Canadian Dollar</i>) |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada)</i> |
| CAF-T | cyklofosamid, doksorubicyna, fluorouracyl, następnie tamoksyfen |

| | |
|----------------|--|
| CAPRA | <i>The Cancer of the Prostate Risk Assessment</i> |
| CaRTT | <i>CIHR Strategic Training Program in Cancer Research and Technology Transfer</i> |
| CBO | <i>Netherlands – Dutch Institute for Healthcare Improvement (Niderlandy)</i> |
| CCO | <i>Cancer Care Ontario (Kanada)</i> |
| CDSR | <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> |
| CE | efektywność kosztowa (ang. <i>cost effectiveness</i>) |
| CEA | analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>) |
| CEAC | krzywa akceptowalności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curves</i>) |
| CENTRAL | <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> |
| CES | badania eksomu klinicznego (ang. <i>Clinical Exome Sequencing</i>) |
| CHR | wysokie ryzyko kliniczne (ang. <i>clinical high risk</i>) |
| CHT | chemioterapia |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CIHR | <i>Canadian Institutes of Health Research</i> |
| CISH | chromogeniczna hybrydyzacja in situ (ang. <i>chromogenic in situ hybridization</i>) |
| CLL | przewlekła białaczka limfatyczna (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>) |
| CLR | niskie ryzyko kliniczne (ang. <i>clinical low risk</i>) |
| CMF | cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl |
| CMS | <i>Centers for Medicare and Medicaid Services</i> |
| COI | Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach |
| CPCI-S | <i>Conference proceedings citation index-Science</i> |
| CR | całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>) |
| CT | tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>) |
| CTS | wynik leczenia klinicznego (ang. <i>clinical treatment score</i>) |
| CUA | analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost utility analysis</i>) |
| CUP | nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ang. <i>cancer of unknown primary site</i>) |
| DARE | <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> |
| DCIS | przewodowy nieinwazyjny rak piersi (ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>) |
| DCM | kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. <i>dilated cardiomyopathy</i>) |
| DDFS | przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>distant disease-free survival</i>) |
| DFS | przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>) |
| DHB | <i>District Health Boards (Nowa Zelandia)</i> |
| DHCIB | <i>Dutch Health Care Insurance Board</i> |
| DI | wpływ na decyzje (ang. <i>decision impact</i>) |
| DLBCL | chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>) |
| DM | przerzuty odległe (ang. <i>distant metastases</i>) |
| DMFS | przeżycie wolne od odległych przerzutów (ang. <i>distant metastases free survival</i>) |
| DNA | kwas deoksyrybonukleinowy |
| DOM | dominujący (ang. <i>dominant</i>) |
| DOR | diagnostyczny iloraz szans (ang. <i>diagnostic odds ratio</i>) |

| | |
|----------------|--|
| DR | nawroty odległe (ang. <i>distance recurrence</i>) |
| DRFI | odstęp między nawrotami odległymi (ang. <i>distant recurrence free interval</i>) |
| DRFS | przeżycie wolne od odległego nawrotu (ang. <i>distant recurrence free survival</i>) |
| DSS | przeżycie specyficzne dla choroby (ang. <i>disease-specific survival</i>) |
| Dz. U. | Dziennik Ustaw |
| EBM | <i>Evidence-based medicine</i> |
| ECOG | <i>Easter Cooperative Oncology Group</i> |
| EFS | przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>) |
| EGAPP | <i>Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention Working Group</i> (USA) |
| EGFR | receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>) |
| EHIF | <i>The Estonian Health Insurance Fund</i> (Estonia) |
| ELN | <i>European Leukemia Net</i> |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| ENBD | oczekiwana korzyść netto z rozwoju (ang. <i>expected net benefit of development</i>) |
| ENBS | oczekiwana korzyść netto z próbkowania (ang. <i>expected net benefit of sampling</i>) |
| END | usunięcie wybranych węzłów chłonnych szyi (ang. <i>elective neck dissection</i>) |
| ER | ekspresja receptora estrogenowego |
| ESMO | <i>European Society for Medical Oncology</i> |
| ESP2013 | standaryzowany współczynnik |
| EUR | Euro |
| EVPI | oczekiwana wartość doskonałej informacji (ang. <i>expected value of perfect information</i>) |
| EVSI | oczekiwana wartość informacji o próbkowaniu (ang. <i>expected value of sampling information</i>) |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FEC | fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid |
| FEC | 5-fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid (ang. <i>5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide</i>) |
| FFPE | tkanki utrwalone w formalinie zatopione w parafinie (ang. <i>formalin-fixed paraffin-embedded</i>) |
| FISH | fluorescencyjna hybrydyzacja in situ |
| FLUS | zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (ang. <i>follicular lesion of undetermined significance</i>) |
| FN | nowotwór pęcherzykowy (ang. <i>follicular neoplasm</i>) |
| FNA | biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (ang. <i>fine-needle aspiration</i>) |
| G-BA | <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i> (Niemcy) |
| G-CSF | czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>) |
| G1 | rak wysokozróżnicowany (niski stopień złośliwości) |
| G2 | rak średnierzóżnicowany (pośredni stopień złośliwości) |
| G3 | rak niskozróżnicowany (wysoki stopień złośliwości) |
| G4 | rak niezróżnicowany (wysoki stopień złośliwości) |
| GBP | funt szterling (ang. <i>Great Britain Pound sterling</i>) |

| | |
|---------------------|--|
| GCB | komórka B ośrodków rozmnażania (ang. <i>germinal center B-cell-like</i>) |
| GCR CT | schematy chemioterapii zgodne z wytycznymi (ang. <i>guideline-consistent regimens chemotherapy</i>) |
| GCT | nowotwory zarodkowe (ang. <i>germ cell tumor</i>) |
| GEC | klasyfikator ekspresji genów (ang. <i>gene expression classifier</i>) |
| GEN strategy | profilowanie ekspresji genów w celu podjęcia decyzji dotyczących chemioterapii (ang. <i>gene expression profiling to guide decision-making about</i>) |
| GENISAP | <i>Italian Network of Public Health Genomics</i> (Włochy) |
| GEP | profilowanie ekspresji genów (ang. <i>Gene Expression Profiling</i>) |
| GEP-R | raport ekspresji genów (ang. <i>gene expression report</i>) |
| GHI | <i>Genomic Health International</i> |
| GHR | wysokie ryzyko genetyczne (ang. <i>genetic high risk</i>) |
| GHSNZ | Genetic Health Service New Zealand (Nowa Zelandia) |
| GIN | <i>Guidelines International Network</i> |
| GLR | niskie ryzyko genetyczne (ang. <i>low genetic risk</i>) |
| GMP | panel mutacji genów (ang. <i>gene mutation panel</i>) |
| GP | lekarz pierwszego kontaktu (ang. <i>General practitioner</i>) |
| GPS | <i>Genomic Prostate Score</i> |
| GRADE | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> |
| GUM | Gdański Uniwersytet Medyczny |
| GX | brak możliwości oceny stopnia złośliwości |
| H/I | 2 genowa sygnatura (HOXB13–IL17BR) |
| HAS | <i>Haute Autorité de Santé</i> |
| HCM | kardiomiopatia przerostowa (ang. <i>hypertropic cardiomyopathy</i>) |
| HD | heterodupleks |
| HER2 | receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 |
| HHT | dziedziczna krwotoczna teleangiektazja (ang. <i>hereditary hemorrhagic teleangiectasia</i>) |
| HM | nowotwory hematologiczne (ang. <i>hematologic malignancies</i>) |
| HR+/- | status receptora hormonalnego (pozytywny/negatywny) (ang. <i>hormone receptor</i>) |
| HR | hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| HRQoL | jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>) |
| HT | hormonoterapia |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| ICD-9 | Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych |
| ICER | inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) |
| IHC | immunohistochemia (ang. <i>ImmunoHistoChemistry</i>) |
| IHME | <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i> |
| IQR | rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>) |
| IQWiG | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (Niemcy) |

| | |
|------------------------|--|
| ISH | hybrydyzacja in-situ (ang. <i>in situ hybridization</i>) |
| ISS | <i>The International Staging System</i> |
| JGP | jednorodna grupa pacjentów |
| JPY | jen japoński (ang. <i>Japanese Yen</i>) |
| KCE | <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> |
| KK | Konsultant Krajowy |
| KM | Kaplan-Meier |
| KPZ | Karta Problemu Zdrowotnego |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| LBI of HTA | <i>Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment</i> |
| LDH | dehydrogenaza mleczanowa |
| LN | węzeł chłonny (ang. <i>lymph node</i>) |
| LR | wskaźnik wiarygodności (ang. <i>likelihood ratio</i>) |
| LRFS | przeżycie bez wznowy miejscowej (ang. <i>locoregional recurrence-free survival</i>) |
| LRR | wznowy loko-regionalne (ang. <i>locoregional recurrences</i>) |
| LY | rok życia (ang. <i>life year</i>) |
| LYG | zyskane lata życia (ang. <i>life-years gained</i>) |
| LYS | zaoszczędzone lata życia (ang. <i>life years saved</i>) |
| M | cecha określająca występowanie lub brak przerzutów (ang. <i>metastases</i>) |
| M0 | brak odległych przerzutów |
| mAOL | zmodyfikowany Adjuvant! Online (ang. <i>modified Adjuvant! Online</i>) |
| MAPK | Kinazy aktywowane mitogenami (ang. <i>mitogen activated protein kinase</i>) |
| MCL | chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>) |
| MDT | zespół multidyscyplinarny (ang. <i>multidisciplinary team</i>) |
| MF | metotreksat, fluorouracyl |
| mikroRNA, miRNA | jednoniciowa cząsteczka RNA |
| MM | szpiczak plazmocytowy (ang. <i>multiple myeloma</i>) |
| MMR-P | [nowotwór] bez uszkodzenia genów naprawy (ang. <i>mismatch repair proficient</i>) |
| MMT | testowanie mutacji w połączeniu z miRNA (ang. <i>mutation and miRNA testing</i>) |
| MoIDX | <i>Molecular Diagnostic Services Program</i> |
| MP | MammaPrint |
| mRNA | informacyjny RNA (ang. <i>messenger RNA</i>) |
| MSAC | <i>Medical Services Advisory Committee</i> (Australia) |
| mSMART | <i>Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy</i> |
| MZ | Minister Zdrowia |
| N | cecha określająca stan regionalnych węzłów chłonnych (ang. <i>nodes</i>) |
| N0 | brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych |
| NA | nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>) |
| NC | zmiana netto (ang. <i>net change</i>) |
| NCBiR | Narodowe Centrum Badań i Rozwoju |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (USA) |

| | |
|-------------------|---|
| NCCP | <i>National Cancer Control Programme</i> (Irlandia) |
| ND | usunięcie węzłów chłonnych szyi (ang. <i>neck dissection</i>) |
| NDRP | niedrobnokomórkowy rak płuc |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NGC | <i>National Guideline Clearinghouse</i> |
| NGS | sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next-generation sequencing</i>) |
| NHMRC | <i>National Health and Medical Research Council</i> |
| NHS | <i>National Health Service</i> |
| NHS EED | <i>The NHS Economic Evaluation Database</i> (Anglia) |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NIH | <i>National Institutes of Health</i> |
| NIHCC | <i>National Institutes of Health clinical guidelines</i> |
| NIHDI | <i>National Institute for Health and Disability Insurance</i> |
| NMB | współczynnik korzyści monetarnej netto (ang. <i>net monetary benefit</i>) |
| Non-GCR CT | schematy chemioterapii niezgodne z wytycznymi (ang. <i>non-guideline-consistent regimens chemotherapy</i>) |
| NPI | <i>Nottingham Prognostic Index</i> |
| NPV | wartości predykcyjna ujemna (ang. <i>negative predictive value</i>) |
| NR | nie raportowano (ang. <i>not reported</i>) |
| NZ | Nowa Zelandia (ang. <i>New Zealand</i>) |
| NZA | <i>Netherlands Healthcare Authority</i> |
| OHTAC | <i>Ontario Health Technology Advisory Committee</i> |
| OR | iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>) |
| OS | przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>) |
| OSCC | rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (ang. <i>oral squamous cell carcinoma</i>) |
| p | prawdopodobieństwo testowe (ang. <i>probability value</i>) |
| PAd | bortezomib, doksorubicyna i deksametazon |
| PAM50 | Prosigna |
| PCR | reakcja łańcuchowej polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>) |
| PDA | gruczolakorak przewodowy trzustki (ang. <i>pancreatic ductal adenocarcinoma</i>) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>) |
| PgR | receptor progesteronowy |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| pN0 | regionalne węzły chłonne bez przerzutów |
| PPS | klasyfikacja patologiczna choroby (ang. <i>Pathological Prognostic Stage</i>) |
| PPV | wartości predykcji wyników dodatnich (ang. <i>positive predictive value</i>) |
| PR | receptor progesteronowy (ang. <i>progesterone receptor</i>) |
| PSA | antygen gruczołu krokowego (ang. <i>Prostate Specific Antigen</i>) |
| PSS | <i>Personal Social Services</i> |
| PTOK | <i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i> |

| | |
|---------------------|---|
| QALE | Oczekiwana długość życia skorygowana o jakość (ang. <i>Quality-adjusted life expectancy</i>) |
| QALY | rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>) |
| QF-PCR | ilościowa fluorescencyjna reakcja polimeraz (ang. <i>Quantitative Fluorescence-Polymerase Chain Reaction</i>) |
| QHES | <i>Quality of Health Economic Studies</i> |
| QoL | jakość życia (ang. <i>quality of life</i>) |
| qRT-PCR | ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. <i>Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>) |
| r | współczynnik korelacji |
| R-CHOP | rituksymab + cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon |
| RACGP | <i>The Royal Australian College of General Practitioners</i> |
| RAS | rodzaj białka |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RFLP | polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (ang. <i>restriction fragments length polymorphism</i>) |
| RFS | przeżycie wolne od nawrotów (ang. <i>relapse-free survival</i>) |
| RNA | kwasy rybonukleinowe |
| RNAseq | sekwencjonowanie transkryptomu |
| ROC | ocena jakości klasyfikacji (ang. <i>Receiver Operating Characteristic</i>) |
| ROR | ryzyko nawrotu (ang. <i>risk of recurrence</i>) |
| RQ-PCR | Ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. <i>Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction</i>) |
| RR | ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>) |
| RS | wynik nawrotu klasyfikujący do grupy ryzyka (ang. <i>Recurrence Score</i>) |
| RSPC | ryzyko nawrotu patologiczno-klinicznego (ang. <i>recurrence score-pathology-clinical</i>) |
| RT-PCR | reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą (ang. <i>reverse transcriptase PCR</i>) |
| SABCS | <i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i> |
| SACT | <i>Systemic Anti-Cancer Therapy</i> (Irlandia) |
| SCI-Expanded | <i>Science Citation Index - Expanded</i> |
| SFN | podejrzana [zmiana] o nowotwór pęcherzykowy (ang. <i>suspicious for a follicular neoplasm</i>) |
| SG | wytyczne St. Gallen |
| SGD | dolar singapurski (ang. <i>Singapore Dollar</i>) |
| SIGN | <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> |
| SISH | wzmocniona srebrem hybrydyzacja in situ (ang. <i>silver in situ hybridization</i>) |
| SLN | węzeł wartowniczy (ang. <i>sentinel lymph node</i>) |
| SPF | standardowe czynniki prognostyczne (ang. <i>standard prognostic factors</i>) |
| SSCP | polimorfizm konformacji jednoniciowych (ang. <i>single strand conformation polymorphism</i>) |
| StC | standardowa praktyka (ang. <i>standard of care</i>) |
| Śr. | średnia |
| T | cecha określająca wielkość guza (ang. <i>tumor</i>) |

| | |
|-----------------|---|
| T1 | guz pierwotny o średnicy ≤ 20 mm w największym wymiarze |
| T1a | guz pierwotny o średnicy > 1 mm oraz ≤ 5 mm w największym wymiarze (każdy pomiar $> 1,0$ - $1,9$ mm należy zaokrąglić do 2 mm) |
| T1b | guz pierwotny o średnicy > 5 mm oraz ≤ 10 mm w największym wymiarze |
| T1c | guz pierwotny o średnicy > 10 mm oraz ≤ 20 mm w największym wymiarze |
| T2 | guz pierwotny o średnicy > 20 mm oraz ≤ 50 mm w największym wymiarze |
| Tam, TAM | tamoksyfen (ang. <i>tamoxifen</i>) |
| TLV | <i>Tandvårds Läkemedelförmånsverket</i> (Szwecja) |
| TNM | Klasyfikacja stopnia zaawansowania guza (ang. <i>T – tumour, N – nodus, M – metastases</i>) |
| TRIP | <i>Trip DataBase</i> |
| TTDR | czas do odległego nawrotu (ang. <i>time to distant recurrence</i>) |
| TTP | czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>) |
| UM | czerniak błony naczyniowej oka (ang. <i>uveal melanoma</i>) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| USD | dolar amerykański (ang. <i>United States Dollar</i>) |
| USG | Ultrasonografia (ang. <i>Ultrasonography</i>) |
| VCD | bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon |
| VZP | <i>Všeobecná Zdravotní Pojišťovna</i> (Czechy) |
| WES | Sekwencjonowanie całego eksomu (ang. <i>whole exome sequencing</i>) |
| WTP | gotowość do płacenia (ang. <i>willingness to pay</i>) |
| WUM | Warszawski Uniwersytet Medyczny |
| WW | czujne wyczekiwanie (ang. <i>watchful waiting</i>) |

Spis treści

| | |
|---|------------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści..... | 11 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu..... | 13 |
| 2. Streszczenie raportu..... | 14 |
| 3. Przedmiot i historia zlecenia | 23 |
| 4. Problem decyzyjny | 26 |
| 4.1. Problem zdrowotny | 26 |
| 4.2. Oceniana technologia medyczna..... | 27 |
| 4.2.1. Informacje ogólne..... | 27 |
| 4.2.2. Opis technologii..... | 28 |
| 4.2.3. Zastosowanie technologii GEP w praktyce klinicznej | 29 |
| 4.2.4. Przegląd dostępnych zestawów diagnostycznych | 29 |
| 4.2.5. Opis świadczenia opieki zdrowotnej | 35 |
| 4.2.6. Wskazania, których dotyczy zlecenie..... | 35 |
| 4.3. Alternatywne technologie medyczne | 37 |
| 4.3.1. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych | 37 |
| 4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne..... | 38 |
| 4.5. Przegląd rozwiązań międzynarodowych | 59 |
| 4.6. Opinie ekspertów klinicznych | 65 |
| 4.6.2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | 80 |
| 4.6.3. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia | 81 |
| 4.6.4. Znaczenie dla zdrowia obywateli | 82 |
| 5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa..... | 84 |
| 5.1. Opis metodyki..... | 84 |
| 5.2. Opis badań włączonych do przeglądu | 84 |
| 5.2.1. Badania wtórne | 84 |
| 5.2.1.1. Charakterystyka badań włączonych | 86 |
| 5.2.1.2. Wyniki..... | 117 |
| 5.2.1.3. Ograniczenia i ocena jakości badań | 189 |
| 5.2.1.4. Podsumowanie | 189 |
| 5.2.2. Badania pierwotne..... | 191 |
| 5.2.2.1. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu | 191 |
| 5.2.2.2. Ograniczenia i ocena jakości badań | 195 |
| 5.2.2.3. Podsumowanie | 195 |
| 5.2.3. Badania w toku..... | 195 |
| 5.2.4. Analiza bezpieczeństwa | 197 |
| 6. Analiza ekonomiczna..... | 198 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 6.1. | Opis metodyki | 198 |
| 6.2. | Opis badań wtórnych włączonych do przeglądu | 198 |
| 6.3. | Podsumowanie | 216 |
| 7. | Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia | 220 |
| 7.1. | Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 220 |
| 7.1.1. | Ambulatoryjna opieka specjalistyczna..... | 220 |
| 7.1.2. | Lecznictwo szpitalne | 220 |
| 7.1.3. | Oszacowanie aktualnie wydatkowanych funduszy | 223 |
| 7.2. | Opinia Prezesa NFZ..... | 224 |
| 7.3. | Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia | 224 |
| 7.3.1. | Wskazanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych według KPZ..... | 224 |
| 7.3.2. | Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji | 224 |
| 7.3.2.1. | Scenariusz I – minimalny | 224 |
| 7.3.2.2. | Scenariusz II – maksymalny..... | 227 |
| 7.3.3. | Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji na podstawie analizy wpływu na budżet zastosowania testu Oncotype DX w predykcji korzyści z chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi ER+, HER2-, N0-3 | 230 |
| 7.3.4. | Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji na podstawie analizy wpływu na budżet zastosowania testu MammaPrint w predykcji korzyści z chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi, N0-3 | 234 |
| 8. | Ocena proponowanego sposobu finansowania | 237 |
| 9. | Piśmiennictwo..... | 238 |
| 10. | Załączniki | 247 |
| 10.1. | Strategie wyszukiwania publikacji – analiza kliniczna..... | 247 |
| 10.2. | Diagram selekcji badań | 255 |
| 10.3. | Publikacje wykluczone | 256 |
| 10.4. | Wyniki badań w toku | 264 |
| 10.5. | Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych | 278 |
| 10.6. | Diagram selekcji badań ekonomicznych | 283 |
| 10.7. | Publikacje wykluczone - analiza ekonomiczna..... | 283 |
| 10.8. | Charakterystyka i opis wyników badań ekonomicznych | 289 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

30.01.2018 r., IK.1089073.2017/DS

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Profil ekspresji genów GEP (*GeneExpressionProfiling*) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom.

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
 - usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

W onkologii personalizowanej na podstawie unikalnego DNA pochodzącego z tkanki nowotworowej pacjenta uzyskuje się informacje o zmianach genetycznych oraz aktywności podstawowych szlaków w komórkach nowotworowych. Markery nowotworowe oznaczane są zarówno na poziomie DNA (mutacje, położenie genów w obrębie chromosomu) jak i białkowym (ekspresja białek specyficznych dla danego typu nowotworu). Profilowanie ekspresji genów (*gene expression profiling*; GEP) w chorobach nowotworowych jest badaniem laboratoryjnym próbki tkanki nowotworowej, mającym na celu stworzenie pełnego i całkowicie indywidualnego opisu statusu tej tkanki u danego pacjenta na poziomie molekularnym (tzw. podpis molekularny).

Określenie profil ekspresji genów oznacza zarówno cały zestaw badań ekspresji genów, jak również wyselekcjonowaną część, rozpoznawalną dla danego typu tkanki, komórki czy ich czynności. Profilowanie ekspresji genów polega na analizie genów, które ulegają ekspresji (ekspresja w mRNA). Profilowanie ekspresji genów wykorzystuje różnorodne techniki biologii molekularnej, które różnią się pod względem wymagań dotyczących ilości wyjściowego RNA, wrażliwości metody na wykrywanie RNA oraz wymagań obliczeniowych do analizy danych.

Testy profilowania ekspresji genów mogą mieć charakter diagnostyczny, prognostyczny i/lub predykcyjny. Testy diagnostyczne stosowane są w celu potwierdzenia diagnozy u osoby z objawami chorobowymi (np. określenia podtypu nowotworu), dostarczają informacji o przyszłym przebiegu choroby¹ (np. przeżycia wolnego od choroby i całkowitego przeżycia²). Dla celów praktycznych często przydatne jest grupowanie wyników testu prognostycznego w określone kategorie odpowiadające implikacjom dla podejmowania decyzji (np. leczenie w grupie „wysokiego ryzyka” lub zaniechanie leczenia w grupie „niskiego ryzyka”)³. Natomiast testy predykcyjne przewidują korzystne lub niekorzystne reakcje na leczenie⁴, prawdopodobieństwo odpowiedzi pacjenta z rakiem na określoną terapię przeciwnowotworową⁵.

W praktyce klinicznej technologię GEP wykorzystuje się poprzez zastosowanie odpowiednich dla danego nowotworu oraz wskazania testów diagnostycznych. Zestawy diagnostyczne do profilowania ekspresji genów to gotowe produkty dystrybuowane przez firmy. Badania GEP wykonywane są na tkance nowotworowej pobranej od pacjenta. Badanie może zostać przeprowadzone na żywym materiale lub archiwalnym tj. bloczkach utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie (FFPE).

W niniejszej analizie ocenie poddano świadczenie określone w KPZ jako profil ekspresji genów (GEP) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom. Ocenie poddano gotowe testy GEP, w których stosuje się różne metody diagnostyczne (mikromacierze, RT-PCR).

Wg. KPZ do badania GEP kwalifikują się pacjenci z chorobami nowotworowymi. KPZ wymienia między innymi pacjentów z wczesnym rakiem piersi, chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.

Problem zdrowotny

Progresja nowotworowa jest złożonym procesem związanym z akumulacją genetycznych i epigenetycznych zaburzeń. Zachorowania na nowotwór mogą być rozpoznawane jako zachorowania sporadyczne lub jako nowotwór dziedzicznie uwarunkowany. U podstaw rozwoju każdego nowotworu leżą zaburzenia na poziomie molekularnym. Diagnostyka nowotworów opiera się na wielu metodach diagnozowania obrazowego, histologicznego, immunologicznego oraz genetycznego. Tradycyjna klasyfikacja nowotworów posługuje się głównie rozpoznaniem histopatologicznym. Powszechnie stosowana jest klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania nowotworów, jednakże system ten większość pacjentów klasyfikuje w grupach standardowego ryzyka, dlatego poszukuje się innych systemów stratyfikacji.

Diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych umożliwia przede wszystkim różnicowanie nowotworów, kwalifikację pacjentów do odpowiedniej terapii oraz pozwala na monitorowanie przebiegu procesu leczenia. Testy

¹ Rector, T. S., Taylor, B. C., & Wilt, T. J. (2012). Systematic review of prognostic tests. *Journal of general internal medicine*, 27(1), 94-101.

² Wilhelm, O. G., & Kiechle, M. (2018). *Prognosis and Prediction in Breast Cancer: Is There a Need for Further Tests?*

³ Rector, T. S., Taylor, B. C., & Wilt, T. J. (2012). Systematic review of prognostic tests. *Journal of general internal medicine*, 27(1), 94-101.

⁴ Rector, T. S., Taylor, B. C., & Wilt, T. J. (2012). Systematic review of prognostic tests. *Journal of general internal medicine*, 27(1), 94-101.

⁵ Wilhelm, O. G., & Kiechle, M. (2018). *Prognosis and Prediction in Breast Cancer: Is There a Need for Further Tests?*

genetyczne w chorobach nowotworowych mają na celu identyfikację zarówno mutacji germinalnych (zmian dziedzicznych) jak i somatycznych (nabytych).

Alternatywne technologie medyczne

Ekspertki wskazują, iż nie ma alternatywnej technologii dla testów GEP.

Inne niż GEP postępowanie takie jak standardowa praktyka kliniczna, postępowanie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, stosowanie algorytmów do estymacji ryzyka są narzędziami komplementarnymi w procesie diagnostyki. Nie zidentyfikowano podczas analizy problemu decyzyjnego oraz przeglądu rekomendacji innej metody genetycznej, która stanowiłaby alternatywną technologię.

W związku z powyższym, stwierdzono brak komparatora dla badania profil ekspresji genów (GEP), który (zgodnie z definicją zawartą w wytycznych AOTMiT) w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Zidentyfikowano 25 rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do wykonywania testów GEP w 10 różnych nowotworach.

Rak piersi

Wszystkie wytyczne (10) wskazują, że GEP powinien być stosowany u kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium ER+/ PgR+, bez ekspresji HER2 oraz bez zajęcia węzłów chłonnych lub z zajęciem węzłów 1-3 celem ustalenia poziomu ryzyka nawrotu nowotworu i/lub wsparcia decyzji w zakresie zastosowania chemioterapii adjuwantowej.

U kobiet z rakiem piersi z ekspresją HER2+ lub potrójnie negatywnym rakiem [ER(-), PgR(-), HER2(-)] nie powinno stosować się testów Oncotype DX; EndoPredict, MammaPrint, Prosigna (**ASCO 2017**).

Testy Oncotype DX Recurrence Score, Prosigna, Endopredict oraz Breast Cancer Index przeznaczone są dla pacjentów z ER+, za wyjątkiem MammaPrint, który można stosować u pacjentek ER+ i – (**ESMO 2019**).

Testy wielogenowe nie powinny być jedynym czynnikiem brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o kontynuacji lub uniknięciu chemioterapii (**St Gallen 2017**).

Nowotwory o nieznanym ognisku pierwotnym (CUP)

Nie zaleca się stosowania GEP do diagnozowania CUP w ramach diagnostyki drugiego rzutu ani do podejmowania decyzji w zakresie leczenia (**NICE 2010, NCCN 2020e, ESMO 2015b**).

Czerniak skóry

Istnieją niespójne dowody naukowe co nie pozwala obecnie na uznanie GEP jako niezależnego czynnika prognostycznego, ale może stanowić uzupełnienie obecnego postępowania (**NCCN 2020b**).

Rak pęcherza moczowego

Brak jednoznacznej rekomendacji.

Szpiczak mnogi

GEP nie jest rutynowo wykonywane/zalecane w innych sytuacjach niż badania kliniczne (**Mayo Clinic 2013, NCCN 2020c**).

Chłoniak złośliwy

ESMO 2016 zaleca stosowanie GEP w prospektywnych badaniach klinicznych, ale nie w rutynowej praktyce w chłoniaku rozlanym (nieziarnicznym) z dużych komórek B w celach prognostycznych.

Rak prostaty

Nie zaleca się rutynowej oceny biomarkerów molekularnych. Testy GEP (np. Decipher, Oncotype DX Prostate, Prolaris i ProMark) mogą być oferowane pacjentom z rakiem prostaty po wykonaniu biopsji z bardzo niskim, niskim lub

pośrednim ryzykiem gdy wynik testu może mieć wpływ na postępowanie (uzupełnienie rutynowej oceny) (**NCCN 2019c, ASCO 2019**).

Rak odbytu i jelita grubego Nie zaleca się (**NCCN 2020a, NCCN 2020f**)

Rak tarczycy **NCCN 2019d** zaleca stosowanie klasyfikatora GEP, do oceny wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej u pacjentów z podejrzeniem nowotworu pęcherzykowego tarczycy, atypii o nieokreślonym znaczeniu lub zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślonej.

Niedrobnokomórkowy rak płuca **NCCN 2020d** zaleca szersze profilowanie molekularne w celu zidentyfikowania rzadkich mutacji.

Rozwiązania międzynarodowe

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje dotyczące technologii profilowania ekspresji genów (GEP) w diagnostyce chorób nowotworowych w 17 krajach: Niemcy, Wielka Brytania, Szkocja, Irlandia, Norwegia, Szwecja, Belgia, Holandia, USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Włochy, Czechy, Chorwacja, Estonia, Litwa. W 7 krajach badania profilowania ekspresji genów finansowane/współfinansowane ze środków publicznych:

- Wielkiej Brytanii – Oncotype DX, Endopredict, Prosigna w przypadku wczesnego raka piersi ER+, HER2-, N0.
- Niemczech – Oncotype DX u pacjentów z pierwotnym rakiem piersi ER+, HER2-, N0. Zastosowanie testu wskazane jest w przypadku, gdy nie można jednoznacznie określić zalecenia dotyczącego chemioterapii uzupełniającej w pierwotnym raku piersi na podstawie samych kryteriów klinicznych i patologicznych.
- Belgii – Oncotype DX, Mammaprint dla pacjentów we wczesnym stadium raka piersi.
- Czechach – Oncotype DX u kobiet we wczesnym stadium raka piersi po usunięciu guza w celu obiektywnej oceny zasadności zastosowania np. chemioterapii, terapii hormonalnej lub radioterapii lub ich kombinacji.
- Holandii – Oncotype DX u pacjentów z wczesnym rakiem piersi ER+ w celu wsparcia decyzji klinicznych dotyczących stosowania chemioterapii adjuwantowej.
- USA – Oncotype DX dla kwalifikujących się pacjentów z wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi refundowany prawie przez wszystkie firmy ubezpieczeniowe. Medicare finansuje również Oncotype DX w raku jelita grubego oraz Oncotype DX u pacjentów z niskim i bardzo niskim ryzykiem raka prostaty zgodnie z wytycznymi NCCN. Profilowanie ekspresji genów czerniaka błony naczyniowej refundowane jest między innymi przez ubezpieczenie Blue Shield of North California.
- Kanadzie – Oncotype DX u pacjentów z rakiem piersi z ujemnym guzem we wczesnym stadium finansowany jest we wszystkich prowincjach. Test jest również finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z rakiem piersi z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych w Saskatchewan, Manitoba i Nowej Funlandii.

W niektórych krajach takich jak Norwegia, Australia, Nowa Zelandia, Szwecja testy GEP poddawano ocenie HTA, jednakże nie zarekomendowano ich finansowania ze środków publicznych. Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania w Słowacji, Węgrzech, Łotwie, Portugalii.

Opinie eksperckie

Otrzymano łącznie 10 opinii od ekspertów klinicznych.

Trzech ekspertów wskazało na nieprecyzyjną KPZ w tym przede wszystkim niejasny opis świadczenia i nieprecyzyjne wskazania. Pięciu ekspertów zaznacza, że brakuje rzetelnych dowodów naukowych wykazujących zasadność stosowania techniki GEP w praktyce klinicznej, a testy te są obecnie przedmiotem badań naukowych, tym samym nie powinny być finansowane ze środków publicznych. Dwóch ekspertów podkreśla, że na obecnym etapie wiedzy procedura powinna być finansowana wyłącznie dla rozpoznania raka piersi oraz jeden ekspert wskazuje na raka tarczycy, raka stercza i nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej.

Trzech ekspertów klinicznych sugeruje, że profilowanie ekspresji genów może uchronić pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu choroby nowotworowej przed zbędną chemioterapią adjuwantową np. w raku piersi lub niepotrzebnym zabiegiem operacyjnym / suplementacją hormonów tarczycy u pacjentów z guzkami tarczycy jak i zwiększyć dostępność do ukierunkowanych molekularnie terapii onkologicznych w zakresie niedrobnokomórkowego raka płuca. Jednakże eksperci wskazują na ograniczoną dostępność testów, ich wysoki koszt oraz konieczność wykonywania ich poza granicami kraju.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

1. Przegląd badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania systematycznego (25.11.2019 r.) odnaleziono 17 opracowań wtórnych dotyczących skuteczności testów GEP w różnych chorobach nowotworowych. oraz 2 pochodzące z wyszukiwania niesystematycznego – *EUnetHTA 2018* i *San Miguel. 2015* Odnalezione przeglądy systematyczne zostały opublikowane w latach 2006-2018.

Rak piersi

- Wykazano, że testy GEP mogą być użyteczne klinicznie w populacji z rakiem piersi bez przerzutów, z ER+ i HER2- w zakresie podjęcia decyzji dotyczącej chemioterapii (**Chang 2017; Scope 2017** – skuteczność predykcyjna; **Lamond 2013** – rosnąca wartość predykcyjna i prognostyczna). Użyteczność ta polega na zdolności do identyfikacji populacji niskiego ryzyka i populacji wysokiego ryzyka w oparciu o profil molekularny guza, gdzie wysokie ryzyko oznacza, że pacjent może odnieść korzyści z chemioterapii, natomiast u pacjenta z niskim ryzykiem chemioterapia może nie przynieść korzyści klinicznych (**Chang 2017**).
 - Wczesne wyniki zidentyfikowanego w przeglądzie **EUnetHTA 2018** badania randomizowanego MINDACT (**Cardoso 2016**) oceniającego użyteczność kliniczną testu MammaPrint nie potwierdzają jak do tej pory wartości predykcyjnych tego badania u pacjentek we wczesnym stadium raka piersi (ER+, LN0-3, w każdym wieku, z guzem ≤5,0 cm). Jednakże należy mieć na uwadze, iż niedostępne są jeszcze wyniki długookresowe w tym wpływ na przeżycie całkowite oraz jakość życia (**EUnetHTA 2018**).
 - W innych opracowaniach, MammaPrint wydaje się być skuteczny jako test prognostyczny w 5-letniej perspektywie czasowej (jednak potrzebne są dalsze badania w ww. zakresie – **KCE 2015**), ale też może stanowić dodatkową wartość dla standardowych pomiarów klinicznych (**Scope 2017, Ward 2013**).
 - Test Oncotype DX stanowi podstawę do podjęcia działań, wspierając decyzję dotyczącą wstrzymania chemioterapii (grupa niskiego ryzyka) i wskazując na prawdopodobną korzyść z chemioterapii [(grupa wysokiego ryzyka), **Chang 2017**]. Odnalezione dowody naukowe, wskazywały na największą wiarygodność i zdolność prognostyczną testu Oncotype DX w stosunku do innych dostępnych testów (**KCE 2015**).
 - Najbardziej jednorodne wyniki odnotowywano dla Oncotype DX, w zakresie punktu końcowego przeżycia bez nawrotu (Issa 2015), jednak nie odnaleziono wystarczających badań prospektywnych informujących o wpływie danego testu na długoterminowe punkty końcowe jak np. przeżycie całkowite (**Ward 2013, KCE 2015**).
 - Testy GEP (Oncotype DX, MammaPrint) w raku piersi we wczesnym stadium posiadają zdolności prognostyczne w przewidywaniu wystąpienia ryzyka nawrotów odległych, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na chemioterapię (**Blok 2018, Lamond 2013, Hornberger 2012, Marchionni 2008a, Lyman 2006**). Testy GEP wykazują istotnie statystyczną lepszą stratyfikację ryzyka w stosunku do standardowych predyktorów (Oncotype DX posiada najsilniejsze dowody naukowe potwierdzające dany wniosek – **Marchionni 2008a**). Podgrupy, dla których profilowanie genomowe ma największe korzyści, nie zostały jeszcze ustalone (**Blok 2018**).
- Z kolei, w przeglądzie przeglądów **Marrone 2015** stwierdzono, że brakuje jednoznacznych, usystematyzowanych dowodów użyteczności klinicznej testów GEP (MammaPrint i Oncotype DX). Chociaż włączone do danego przeglądu przeglądy systematyczne zidentyfikowały cztery badania sugerujące, że Oncotype DX ma zdolności predykcyjne w zakresie leczenia adjuwantowego raka piersi z ER+, HER2- z LN+/- . Autorzy przeglądu podkreślają jednak, że Oncotype DX jest obecnie zalecanym testem przez *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) pomimo braku bezpośrednich dowodów użyteczności klinicznej.
- W odnalezionych przeglądach odnotowano wiele ograniczeń związanych z jakością metodologiczną badań dot. testowania GEP (heterogeniczność kohort, retrospektywny charakter badań). Dowody w zakresie testu MammaPrint opierają się w dużej mierze na danych obserwacyjnych (małe kohorty

- badania), a nie na danych randomizowanych, przez co zwiększone jest ryzyko systematycznego błędu doboru próby (**Ward 2013**).
- Prosigna, EndoPredict i MammaPrint czy inne dostępne na rynku testy GEP wykorzystują te same zasady biologiczne, co Oncotype DX, ale różne panele genów. Testy te są co najmniej tak samo skuteczne jak Oncotype DX w odniesieniu do identyfikacji istotnych klinicznie wewnętrznych profili molekularnych, ale brak jest prospektywnych badań klinicznych oceniających trafność i użyteczność kliniczną tych testów (**Chang 2017**). Testy Prosigna i EndoPredict z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem, identyfikują populację zagrożoną nawrotem po 5 latach, jednak niezbędne są dalsze badania w ww. zakresie (**Chang 2017**).
 - Wyniki testów GEP (w szczególności dla Oncotype DX) prowadziły do częstych zmian decyzji/zaleceń w zakresie chemioterapii (**Hornberger 2012**):
 - u 21-74% pacjentów w przeglądzie **Scope 2017**;
 - u ok. 74% pacjentów w przeglądzie **Marrone 2015**;
 - u 31,8% pacjentów w przeglądzie **Issa 2015**;
 - u 29,52% pacjentów w przeglądzie **Augustovski 2015** – najwyższy odsetek zmian decyzji w grupie niskiego ryzyka;
 - u 31,5-38% pacjentów w raporcie HTA – **Ward 2013**;
 - średnio u 33,4% pacjentów w przeglądzie **Carlson 2013**,
 - u 46,2% pacjentów w wyniku testu MammaPrint (w raporcie **EUnetHTA 2018**).
 - W przeglądzie **Kuderer 2009** wykazano, że czułość i swoistość testu GEP wynosiły odpowiednio: 82,4% (95%CI: 76,1–88,7) i 53,3% (95%CI: 43,9–62,7). Wartość wskaźnika AUC w wyniku przeprowadzonej metaanalizy badań wynosiła 0,8611, sygnalizując tym samym wysoką moc diagnostyczną testu. Podobne wartości odnotowano w przeglądzie **Lyman 2006**, wskazując czułość testu GEP na 80% (95%CI: 76-86) a swoistość na 53,6% (95%CI: 47-60).
 - Nie odnaleziono rzetelnych dowodów naukowych na istotną użyteczność kliniczną testów: PAM50. H/I, MapQuant DX, BluePrint, Randox Breast Cancer Array (**KCE 2015**).

Rak jelita grubego

Badania dotyczące testów GEP w raku jelita grubego (w stadium II/III) w zakresie przewidywania nawrotów czy ich zdolności prognostycznej (przeżycie całkowite, wolne od progresji, wolne od odległych przerzutów, zmiana zaleceń) były słabej lub umiarkowanej jakości (**Lopez 2016**). Aktualne dane klinicznie dostępnych testów profilowania ekspresji genów opierają się na danych z retrospektywnych badań kohortowych, bez badań prospektywnych w celu weryfikacji ich użyteczności.

W przeglądzie z metaanalizą **Lu 2009** wskazano na obiecujący potencjał testów GEP w przewidywaniu słabych/złych wyników w stadium II raka jelita grubego. Czułość testu GEP szacowano na 76,2%, swoistość – 84,5%. Wskaźnik wiarygodności wyniku (LR) wynosił 4,7 (95%CI: 3,2-6,8; $p < 0,001$), natomiast OR wynosił 15,1 (95%CI: 7,9-28,6; $p < 0,001$). Wyniki te sugerowały dobrą zdolność testów GEP do dokładnego przewidywania nawrotu lub zgonu w ciągu 3 lat z powodu raka jelita grubego. Należy je jednak traktować z ostrożnością ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego związanego z wybiórczym raportowaniem wyników i dużą heterogenicznością badań.

Rak tarczycy

Wyniki metaanalizy (**Santhanam 2016**) wykazały wysoką czułość testu AFIRMA (tj. klasyfikatora ekspresji genów) w zakresie 96% i jednocześnie niską swoistość – 31% w diagnostyce nieokreślonych guzków tarczycy. Test ten wydaje się być dobrym narzędziem w zakresie wykluczenia złośliwości zmian nowotworowych, mając na uwadze diagnostyczny iloraz szans wynoszący 7,9 (95%CI: 4,1–15,1), a tym samym pozwala na uniknięcie niepotrzebnych operacji. Natomiast dowody dotyczące długoterminowych korzyści w zakresie umieralności i zachorowalności nie są jednoznaczne.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Testowanie GEP pozostaje preferowaną metodą przewidywania przebiegu choroby pacjenta i informowania o decyzjach dotyczących leczenia. U pacjentów, których na podstawie wyniku GEP sklasyfikowano do podgrupy chorych z chłoniakiem z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB) osiągnięto lepsze OS i PFS w porównaniu z pacjentami przypisanymi do grupy aktywowanych komórek B (ABC). (OS=1,85 (95% CI: 1,46-2,35); **Read 2014**).

2. Przegląd badań pierwotnych

Na podstawie analizy rekomendacji, przeglądów systematycznych i APD przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne (13-15.01.2020 r.) badań pierwotnych dla wybranych nowotworów, dla których nie odnaleziono badań wtórnych. Do analizy włączono 3 badania pierwotne w następujących nowotworach:

Szczyk młogi (2 badania)

- W badaniu Hose 2019 wykazano, że zastosowanie testu GEP w porównaniu ze standardową praktyką umożliwia lepsze wyniki w zakresie predykcji przeżycia, gdyż w 80% przypadków w ciągu pierwszego cyklu chemioterapii indukcyjnej pozwala ocenić i zweryfikować celowość oraz ryzyko dalszego leczenia.
- W badaniu Haessler 2007 udowodniono, że całkowita remisja była niezależnym korzystnym czynnikiem przyczyniającym się do lepszych wskaźników przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń tylko w przypadku pacjentów w grupie wysokiego ryzyka zdefiniowanego zarówno za pomocą standardowych czynników prognostycznych, jak i testu GEP (70-genowego). We wszystkich grupach ryzyka zdefiniowanych na podstawie testu GEP, wpływ całkowitej remisji na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od zdarzeń był zróżnicowany.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (1 badanie)

- Wykazano, że zastosowanie testów GEP miało istotną zdolność do przewidywania zarówno przeżycia związanego z chorobą (GEP 106-genowy) jak i korzyści z chemioterapii adjuwantowej (GEP 37-genowy) (Van Laar 2012).

Bezpieczeństwo

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania technologii GEP.

Badania w toku

Na podstawie przeglądu badań w toku (clinicaltrials.gov) zidentyfikowano 159 badań dotyczących oceny zastosowania testów GEP w różnych nowotworach. Najwięcej badań w toku odnaleziono dla pacjentów z rakiem piersi (72), rakiem prostaty (26), chłoniakiem (11) oraz u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (7) i białaczką szpikową (6). Najwięcej badań w toku dotyczyło testu Oncotype DX (25) następnie Prosigna (14) i MammaPrint (z lub bez BluePrint) w raku piersi (14) oraz Decipher (13) w raku prostaty. Znaczna część badań jest w toku (76 badań), 53 badania posiadają status zakończonych, a 21 badań zostało zakończonych przedwcześnie (np. z powodu braku finansowania, braku rekrutacji uczestników). W przypadku 6 badań nie podano statusu, a 1 badanie zostało wycofane przed rozpoczęciem rekrutacji pacjentów.

W Polsce trwa badanie pt. „Genomiczne i proteomiczne profilowanie nowotworów tarczycy za pomocą badań wielkoskalowych dla oceny różnic między podtypami histologicznymi oraz ich kliniczną agresywnością” realizowane w ramach projektu NCBI R Strategmed, które jest częścią projektu MILESTONE („Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego”). W ramach badania opracowany jest polski klasyfikator molekularny złośliwości guzów tarczycy. Ponadto prowadzone są badania nad profilowaniem nowotworów tarczycy za pomocą badań wielkoskalowych w celu optymalnego podejmowania decyzji klinicznych.

Analiza ekonomiczna

W niniejszym opracowaniu odstępiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej, z uwagi na

1. szeroką populacją potencjalnie kwalifikującą się do wnioskowanych świadczeń;
2. obecność na rynku międzynarodowym wielu komercyjnych zestawów diagnostycznych do profilowania ekspresji genów, obejmujących różne zakresy genów oraz różne wskazania, co również ma przełożenie na koszty oraz skuteczność diagnostyczną;
3. brak informacji o dostępności niektórych testów do profilowania ekspresji genów w Polsce;
4. konieczność przyjęcia szeregu założeń dotyczących ewentualnych efektów klinicznych ocenianej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym

Przeprowadzono przegląd badań ekonomicznych (pierwotnych i wtórnych) i włączono 48 publikacji. Opisano 31 analiz ekonomicznych (11 badań wtórnych –przeglądów systematycznych oraz 20 badań pierwotnych;

pozostałe 17 publikacji było badaniami pierwotnymi opisanymi we włączonych przeglądach systematycznych) oceniające stosowanie testów GEP w nowotworach. Największa liczba analiz dotyczyła raka piersi (22 badania), raka o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (3 badania), raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (1 badanie), raka tarczycy (4 badania) i raka płuca (1 badanie). Najczęściej ocenianymi testami były Oncotype DX i MammaPrint. Najczęściej definiowane komparatory stanowiła standardowa praktyka. Wyniki analiz ekonomicznych były wrażliwe na koszt samego testu, a także na koszty procedur medycznych (np. operacji, chemioterapii) jak również, w niektórych badaniach, od populacji (wyselekcjonowanie ściśle określonej grupy pacjentów np. w badaniach dotyczących raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuca).

Wyniki przeglądów systematycznych wskazują, że zastosowanie testów GEP w populacji pacjentów z rakiem piersi może przynieść oszczędności wynikające z optymalizacji leczenia i/lub jest efektywne kosztowo w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki. Porównania między testami Oncotype DX i MammaPrint wskazują na przewagę testu MammaPrint. Przegląd badań pierwotnych dotyczący 11 analiz efektywności kosztów i 1 analizy minimalizacji kosztów stosowania testów GEP w raku piersi wskazał, że testy GEP w 8 badaniach są efektywne kosztowo, w 3 są prawdopodobnie opłacalne (Kip 2015, Marino 2011, Harnan 2019). Jedynie jedna analiza wykazała brak efektywności kosztowej testu MammaPrint w Holandii w populacji pacjentów z rakiem piersi, we wczesnym stadium, ER+, N1-3.

Badania dotyczące raka tarczycy były niejednoznaczne – tylko w jednym badaniu wykazano efektywność kosztową GEC (*gene expression classifier*). Trzy badania dotyczyły pacjentów z rakiem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP). Dwa badania (Hannouf 2017, Hornberger 2013) wykazały, że test 2000-GEP może być efektywny kosztowo w postępowaniu z pacjentami, dla których aktualne postępowanie kliniczne i patologiczna ocena diagnostyczna nie prowadzi do identyfikacji umiejscowienia pierwotnego guza. W badaniu Bentley 2014 zastosowanie testu 92-genowego w porównaniu do standardowej opieki zwiększyło odsetek pacjentów leczonych prawidłowo, obniżyło odsetek pacjentów leczonych terapią empiryczną, zwiększyło odsetek przeżycia oraz poprawiło jakość życia pacjentów i okazało się opłacalnym podejściem.

Aktualne finansowanie wnioskowanych badań ze środków publicznych

Obecny stan finansowania badań GEP ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie danych dotyczących finansowania wnioskowanych technologii ze środków publicznych w Polsce (stan na 30.01.2020 r.).

| Finansowanie ze środków publicznych | | Wnioskowana technologia: Profil ekspresji genów GEP – w diagnostyce chorób nowotworowych; |
|-------------------------------------|--|---|
| | Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS) | Badanie prawdopodobnie może być finansowane w ramach AOS. W części M załącznika nr 2 do rozporządzenia MZ z dnia 6 listopada 2013 r. wykaz świadczeń gwarantowanych obejmuje lp. 915 „Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wie kości i rodzaju mutacji”. |
| | Leczenie szpitalne (LS) | Badanie objęte finansowaniem w ramach: produktu rozliczeniowego 5.53.01.0005003 (Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych) obejmujące: „Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom”. |
| | Programy zdrowotne | Badanie nie jest finansowane w ramach programów zdrowotnych. |
| | Programy lekowe | Brak możliwości weryfikacji |

Z uwagi na organizację systemu raportowania danych prowadzonego przez Narodowy Fundusz Zdrowia nie jest możliwe wydzielenie i określenie kosztów wykonanych świadczeń tylko i wyłącznie dla świadczenia „Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom”.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Scenariusz wg danych KPZ

Szacowany roczny koszt wykonania badania GEP w minimalnej populacji 144 000 pacjentów (roczna liczba nowych zachorowań na nowotwory) wynosi 458 640 00 zł przy założeniu szacunkowego kosztu świadczenia – 3 185 zł.

Scenariusze wg. oszacowania własnego AOTMiT

W scenariuszu minimalnym oszacowano populację pacjentów z wybranymi rozpoznaniem głównymi według ICD-10 (na 13 wybranych nowotworów, w których możliwe jest wykonanie testów GEP), u których w latach 2016–2018 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”. W analizie przyjęto koszt świadczenia wg. KPZ – 3 185 zł. W rozpatrywanym scenariuszu roczny koszt dla płatnika publicznego finansowania badań GEP w wytypowanej populacji wyniesie:

- w roku 2021 dla populacji **2354** pacjentów – **7 497 490 zł**;
- w roku 2022 dla populacji **2321** pacjentów – **7 392 385 zł**;
- w roku 2023 dla populacji **2289** pacjentów – **7 290 465 zł**.

W scenariuszu maksymalnym oszacowano populację pacjentów z wybranymi rozpoznaniem głównymi według ICD-10 (na 13 wybranych nowotworów, w których możliwe jest wykonanie testów GEP) na podstawie liczby zachorowań z KRN w latach 2015–2017 oraz na podstawie literatury w celu dookreślenia podgrup pacjentów. Przyjęto koszt świadczenia wg. KPZ – 3 185 zł. W rozpatrywanym scenariuszu roczny koszt dla płatnika publicznego finansowania badań GEP w wytypowanej populacji wyniesie:

- w roku 2021 dla populacji **102 322** pacjentów – **325 895 570,00 zł**;
- w roku 2022 dla populacji **105 427** pacjentów – **335 784 995,00 zł**;
- w roku 2023 dla populacji **108 532** pacjentów – **345 674 420,00 zł**.

Analiza wpływu na budżet zastosowania testu Oncotype DX

Celem jest oszacowanie przewidywanych wydatków i oszczędności dla płatnika publicznego w horyzoncie rocznym finansowania zestawu diagnostycznego Oncotype DX dla wskazania: ocena zasadności zastosowania chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z rakiem piersi ER+, HER2-, N0-N3. Szacunkowy roczny koszt kwalifikacji świadczenia Oncotype DX wynosi od ok. **117 032 460,40 zł** dla populacji 6 485 pacjentów, do **334 386 192,56 zł** przy populacji 18 529 pacjentów. Biorąc pod uwagę szacowane oszczędności związane z redukcją chemioterapii łączny koszt inkrementalny wprowadzenia testów Oncotype DX wynosi w zależności od przyjętego współczynnika redukcji liczby chemioterapii od **112 059 158,02 zł** do **322 505 902,70 zł**.

Analiza wpływu na budżet zastosowania testu MammaPrint

Celem jest oszacowanie przewidywanych wydatków i oszczędności dla płatnika publicznego w horyzoncie rocznym finansowania zestawu diagnostycznego MammaPrint dla wskazania: oceny zasadności zastosowania chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi N0-N3. Szacunkowy roczny koszt kwalifikacji świadczenia MammaPrint wynosi ok. **137 480 000,00 zł** dla populacji **9 820** pacjentów. Biorąc pod uwagę szacowane oszczędności związane z redukcją chemioterapii łączny koszt inkrementalny wprowadzenia testów MammaPrint wynosi **134 382 711,41 zł**.

Ograniczenia:

- oszacowanie populacji oparto na różnych źródłach (oszacowania własne ekspertów, dane NFZ, dane KRN, dane literaturowe);
- dane dotyczące potencjalnej redukcji stosowania chemioterapii mają charakter szacunkowy i oparto je na wynikach badań dla populacji innej niż polscy pacjenci;
- z uwagi na krótkoterminową perspektywę w analizie nie uwzględniono kosztów odległych nawrotów lub długoterminowych zdarzeń niepożądanych;
- poszczególne scenariusze różnią się wielkością kosztów ze względu na duże różnice w cenie testów GEP prezentowane w KPZ oraz w innych źródłach (np. cena dystrybutora).
- z uwagi na brak możliwości określenia liczby badań GEP obecnie wykonywanych w ramach leczenia szpitalnego niemożliwym było przedstawienie ewentualnego scenariusza przesunięcia realizacji świadczeń GEP z leczenia szpitalnego do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Uwagi Agencji do przedstawionej Karty Problemu Zdrowotnego

1. Uwagi do części klinicznej:

- W opisie technologii nie wskazano konkretnej techniki badania (RT-PCR; mikromacierze oligonukleotydowe, sekwencjonowanie transkryptomu, qPCR). Nazwa świadczenia opieki zdrowotnej i opis zawiera sformułowanie „różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom”, ale nie precyzuje nazw zestawów diagnostycznych.
- Brak określenia szczegółowych kryteriów kwalifikacji (włączenia i wykluczenia) do badania i populacji. Podano wyłącznie szeroką grupę: nowotwory.
- Brak wskazania alternatywnych technologii.

2. Uwagi do części finansowej:

- Nieprecyzyjne oszacowanie populacji kwalifikującej się do świadczenia. Wskazano liczbę nowych zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe jako populację minimalną.
- W oszacowaniu nie podano źródeł informacji nt. kosztów.
- Brak źródeł informacji nt. kosztów przedstawionych w analizie wpływu na budżet.

Podsumowanie i wnioski

Oceniane świadczenie opieki zdrowotnej to zestawy diagnostyczne do profilowania ekspresji genów (GEP) w różnych chorobach nowotworowych, które oferowane są przez różne firmy na całym świecie. Badanie polega na pobraniu materiału (tkanki nowotworowej) od pacjenta, który następnie badany jest w akredytowanym laboratorium (właściwym dla danego testu) lub z zastosowaniem dedykowanego osprzętowania i algorytmu.

Celem testów GEP jest ocena wartości diagnostycznej, prognostycznej i/lub predykcyjnej. Wytyczne i przegląd literatury wskazują, że profilowanie ekspresji genów powinno stanowić uzupełnienie dotychczasowej praktyki klinicznej, gdyż badanie dostarcza dodatkowych informacji klinicznych, które mogą wspierać decyzje dotyczące postępowania terapeutycznego (z uwzględnieniem innych czynników kliniczno-patologicznych).

Jednakże, zarówno opinie ekspertów oraz niektóre wytyczne (ESMO 2016 dla chłoniaka, Mayo Clinic 2013 dla szpiczaka mnogiego) wskazują, że testy GEP obecnie są w fazie badań i powinny być stosowane w ramach badań klinicznych a nie w rutynowej praktyce. Najwięcej dowodów naukowych; zarówno wytycznych, przeglądów systematycznych badań klinicznych i ekonomicznych, badań w toku; oraz danych dotyczących finansowania badań w innych krajach odnaleziono we wskazaniu: rak piersi. Na rynku światowym dostępnych jest wiele testów (Mammaprint, OncotypeDX, Prosigna), które mogą być stosowane u kobiet z zaawansowanym rakiem piersi (we wczesnym stadium) z ER+/ PgR+, bez ekspresji HER2 oraz bez zajęcia węzłów chłonnych lub z zajęciem 1-3 węzłów (za wyjątkiem Mammaprint, który może być stosowany bez względu na status ER i PgR+).

Ograniczenia:

- wysokie koszty badań (np. Prosigna, OncotypeDX i Mammaprint ok. 12 000-15 000 zł);
- badania GEP wykonywane są poza granicami Polski przez akredytowane laboratoria firm odpowiedzialnych za dany test lub z zastosowaniem dedykowanego sprzętu laboratoryjnego;
- w Polsce możliwe jest wykonanie badania w kierunku raka piersi Prosigna, pod warunkiem posiadania przez laboratorium sprzętu nCounter DX, w przypadku braku dostępności do aparatu dystrybutor pośredniczy w analizie wykonywanej poza granicami kraju;
- brak walidacji wielu testów GEP.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 30.01.2018 r. (znak: IK.1089073.2017/DS) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie zakwalifikowania poniższych świadczeń opieki zdrowotnej jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej:

1. Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy;
2. Profil ekspresji genów – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom;
3. C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) test genetyczny;
4. Analiza ekspresji genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody – ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym;
5. Badanie całokosmowe z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych;
6. Badanie metodą BACS-on-Beads – w diagnostyce prenatalnej nieprawidłowości rozwoju i wad strukturalnych płodu;
7. Badanie metodą Rapid-FISH (szybkiej fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ) w diagnostyce wybranych aneuploidii;
8. Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych;
9. Test genetyczny – (szybka, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ), badanie prenatalne w kierunku aneuploidii, zestaw sond;
10. MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej;
11. Analiza 40 lub więcej amplikonów lub więcej niż 9kb sekwencji kodującej badanego genu lub analiza kilku genów lub zastosowanie mikromacierzy (metylacyjne, ekspresyjne, chip-on-chip);
12. Prosta diagnostyka niezwiązana z określoną jednostką chorobową (np. badania bliźniąt, analiza sprzężeń, analiza STR – krótkie powtórzenia tandemowe, VNTR – zmienna liczba powtórzeń tandemowych).

Jednocześnie przekazano Karty Problemu Zdrowotnego oraz wskazanie terminu realizacji zlecenia wynoszącego 270 dni od dnia jego otrzymania.

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia: „Profil ekspresji genów GEP (*GeneExpressionProfiling*) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.).

Źródło: zlecenie MZ, znak: IK.1089073.2017/DS

Historia zlecenia

Pismem znak: WS.430.4.2018.BT z dn. 29.05.2018 r. wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o wyrażenie opinii w sprawie przedmiotowego zlecenia MZ. Dnia 06.06.2018 r. otrzymano odpowiedź (pismo znak: DSOZ.401.1161.2018).

W dniu 27 lutego 2019 r. wystosowano pisma z prośbą o opinię w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej - „Profil ekspresji genów GEP (*GeneExpressionProfiling*) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” w zakresie AOS, do 14 niżej wymienionych ekspertów klinicznych:

1. **Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy (KK) w dz. onkologii klinicznej,**
2. Prof. dr hab. n. med. Olga Haus, Konsultant Wojewódzki w dz. genetyki klinicznej,
3. Dr hab. n. med. prof. UJ Mirosław Bik-Multanowski, Konsultant Wojewódzki w dz. genetyki klinicznej
4. Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej,
5. Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski, Konsultant Wojewódzki w dz. genetyki klinicznej,
6. Dr n. med. Małgorzata Piotrowicz, Konsultant Wojewódzki w dz. genetyki klinicznej,
7. Dr n. med. Michał Wiśniewski, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej,

Otrzymano **dwa stanowiska eksperckie**, tj. od KK w dz. onkologii klinicznej oraz od [REDAKTOWANE] (nazwiska zostały wyboldowane powyżej).

W dniu **8 stycznia 2020 r.** wystąpiono dodatkowo o opinię do kolejnych 9 ekspertów klinicznych, wymienionych poniżej:

1. **Prof. dr hab. Andrzej Kochański, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej,**
2. Dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej,
3. Prof. dr hab. n. med. Tomasz Byrski, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej,
4. **Dr n. med. Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej,**
5. Dr n. med. Ryszard Ślęzak, Konsultant Wojewódzki w dz. genetyki klinicznej,

6. [REDAKTOWANE]

7. [REDAKTOWANE]

8. [REDAKTOWANE]

9. [REDAKTOWANE]

Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano odpowiedź od **sześciu ekspertów** (nazwiska tych osób zostały wyboldowane powyżej).

Dodatkowo w niniejszym Raporcie uwzględniono również opinie **dwóch ekspertów** w dz. genetyki klinicznej, które zostały przesłane do Agencji w roku 2018 i dotyczyły przedmiotowego tematu:

1. prof. dr hab. Maria Małgorzata Sąsiadek, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej w 2018 r.,

W ramach Raportu wykorzystano łącznie **dziesięć stanowisk eksperckich** w zakresie przedmiotowego tematu zlecenia.

Dnia 16.01.2020 r. przekazano pismo (znak: WS.430.4.2018.ZZK.MaK) do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (dalej: URPL) z prośbą o przekazanie posiadanych informacji dotyczących zestawów diagnostycznych Profilowania Ekspresji Genów (*Gene Expression Profiling*),

które są obecnie zarejestrowane w Rejestrze Wyrobów Medycznych URPL. **Dnia 05.02.2020 r.** otrzymano odpowiedź (pismo znak: DIM-IMB.461.30.2020.AK.1).

Dnia **23.01.2020 r.** wystąpiono do Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku (pismo znak: WS.430.4.2018ZZK.MaK) z prośbą o przekazanie danych dotyczących wykonywanych w placówce badań z zakresu profilowania ekspresji genów. Do dnia przekazania raportu, tj. **12.02.2020**, nie otrzymano odpowiedzi na ww. pismo.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Progresja nowotworowa jest złożonym procesem związanym z akumulacją genetycznych i epigenetycznych zaburzeń. Nowotworzenie nieodłącznie wiąże się z zaburzeniami genetycznymi. Cechą nowotworu jest niekontrolowany wzrost. Choroby nowotworowe mogą być rozpoznawane jako zachorowania sporadyczne, jest to sytuacja w której chory nie posiada bliskich krewnych u których rozpoznano chorobę nowotworową a zachorowanie wystąpiło jako skutek nagromadzenia w komórce uszkodzeń kodu genetycznego i ich niekontrolowanej proliferacji. Istnieje również dziedzicznie uwarunkowana predyspozycja zachorowania na nowotwory. Rozwój nowotworu przede wszystkim wynika z nieprawidłowej informacji zapisanej w kodzie genetycznym, przekazywanej z pokolenia na pokolenie poprzez zmutowany gen, ale także z narażenia na czynniki środowiskowe⁶.

Etiologia i patogenez

Mutacja genu jest zmianą sekwencji nukleotydów w obrębie genu na inną od sekwencji nukleotydów genu wyjściowego. Nowotwory są chorobami o podłożu genetycznym i można wyróżnić dwa typy mutacji: mutacje somatyczne oraz mutacje germinalne (konstytucyjne). Mutacje somatyczne powstają spontanicznie na skutek działania czynników środowiskowych (głównie styl życia) i są zmianami nabytymi. Mutacje germinalne warunkują genetyczne predyspozycje do rozwoju choroby nowotworowej⁷.

Badania biomarkerów mutacji genowej tkanki nowotworowej pobranej od pacjenta pozwalają na uzyskanie dodatkowych informacji o charakterystyce guza nowotworowego, a następnie na zaplanowanie odpowiedniego leczenia, które może przynieść korzyści dla pacjenta.

Rozpoznanie

Rozpoznanie zespołu dziedzicznie uwarunkowanej predyspozycji do zachorowania na nowotwór opiera się na ocenie klinicznej zachorowania, szczegółowym wywiadzie rodzinnym i badaniach molekularnych. Wykrycie nosicielstwa mutacji w genie predyspozycji do zachorowania na nowotwór często pozwala zaplanować odpowiednie postępowanie diagnostyczne, którego celem jest wczesne wykrycie nowotworu lub też zaplanowanie postępowania terapeutycznego na przykład takiego jak profilaktyczna mastektomia u kobiet z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy piersi⁸.

W diagnostyce nowotworów stosuje się wiele metod diagnozowania obrazowego, histologicznego i immunologicznego. Tradycyjna klasyfikacja nowotworów postuluje się głównie rozpoznaniem histopatologicznym i powszechnie stosowana jest klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania nowotworów. Określenie stadium zaawansowania opiera się na opisie takich cech nowotworu jak: wielkość guza (T – tumor), obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (N – nodus) oraz brak lub obecność przerzutów odległych (M – metastases). Klasyfikacja służy do opisu zaawansowania jak i wyboru dalszego postępowania z pacjentem, w tym właściwy wybór metody leczenia⁹. Jednakże system ten ma swoje wady, gdyż większość nawrotów odnotowuje się w grupach standardowego ryzyka, dlatego poszukuje się innych systemów stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka, które pozwoliłyby na zaplanowanie zindywidualizowanego i optymalnego leczenia¹⁰. U podstaw rozwoju każdego nowotworu leżą zaburzenia na poziomie molekularnym, dlatego też coraz większe znaczenie ma wprowadzenie metod genetyki molekularnej.

Diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych umożliwia przede wszystkim różnicowanie nowotworów, kwalifikację pacjentów do odpowiedniej terapii oraz pozwala na monitorowanie przebiegu procesu leczenia.

⁶ Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-genetyczne/>, dostęp: 22.01.2020

⁷ Lubiński, J., Dębniak, T. *Zasady dziedziczenia predyspozycji do nowotworów*. Pozyskano z <https://genetyka.com/images/stories/food/1a.pdf>, dostęp: 22.01.2020

⁸ Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-genetyczne/>, dostęp: 22.01.2020

⁹ Pozyskano z: https://www.onkonet.pl/dp_klasyfikacja_tnm.php, dostęp: 22.01.2020

¹⁰ Szczepanek, J., Styczyński, Jan., Haus, O., Tretyń, A., Wysocki, M. (2008). *Postępy w kierunku molekularnej klasyfikacji nowotworów u dzieci*. *Postępy Hig Med Dosw. (online)*, 62: 222-240.

W zakresie postępowania terapeutycznego coraz częściej stosowane są leki ukierunkowane molekularnie, dlatego też planowanie leczenia wymaga często oceny obecności określonych cech genetycznych. W procesie diagnostycznym – badania genetyczne – służą określeniu ryzyka rozwoju danego nowotworu oraz stanowią podstawę do objęcia poradnictwem genetycznym i pozwalają na wdrożenie profilaktyki u rodzin podwyższonego ryzyka. Testy genetyczne w chorobach nowotworowych mają na celu identyfikację zarówno mutacji germinalnych (zmian dziedzicznych) jak i somatycznych (nabytych).

Epidemiologia

W 2017 r., według szacunków IHME (*Institute for Health Metrics and Evaluation*), nowotwory ogółem stanowiły 17,08% wszystkich przyczyn zgonów na świecie u obu płci, w wieku 0-95+ r.ż.¹¹. Szacowana liczba nowych przypadków zachorowań na nowotwory ogółem w 2018 r., na całym świecie, u obu płci, w wieku 0-85+ r.ż. wynosiła 18 078 957, a współczynnik surowy zapadalności na nowotwory ogółem wynosił 236,9/100 tys. Szacowana liczba zgonów z powodu nowotworów ogółem w 2018 r., na całym świecie, u obu płci, w wieku 0-85+ r.ż. wynosiła 9 555 027, a współczynnik surowy umieralności wynosił 125,2/100 tys.

W Polsce w 2017 r. według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zgony z powodu nowotworów były 2. według kolejności przyczyną wszystkich zgonów¹². Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe, według KRN w Polsce w 2017 r. wynosiła 164 875 osób, a standaryzowany współczynnik zapadalności (ESP2013) 565/100 tys. u mężczyzn i 401/100 tys. u kobiet. Liczba zgonów na nowotwory złośliwe, według KRN w Polsce w 2017 r. wynosiła 99 644 osób, a standaryzowany współczynnik zgonów (ESP2013) dla mężczyzn wynosił 401/100 tys. oraz odpowiednio u kobiet 221/100 tys.¹³. Nowotwory złośliwe w 2017 r. w Polsce były w 26,3% przyczyną wszystkich zgonów wśród mężczyzn i w 23,1% przyczyną wszystkich zgonów wśród kobiet.

Rokowanie

Udział czynników genetycznych w procesach chorobowych u człowieka jest zróżnicowany. Czas wystąpienia objawów choroby, jej intensywność oraz przebieg często zależą od czynników genetycznych i środowiskowych. Identyfikacja pacjentów z dziedzicznie uwarunkowaną predyspozycją do zachorowania na nowotwór, czyli identyfikacja mutacji konstytucyjnych pozwala na wdrożenie działań profilaktycznych u pacjenta oraz umożliwia wykrycie nowotworu jeszcze na wczesnym etapie jego rozwoju, kiedy szanse na wyleczenie są duże.

Natomiast u pacjentów z chorobą nowotworową w sytuacji gdy badanie histopatologiczne tkanki nowotworowej będące podstawą rozpoznania jest niewystarczające molekularne metody diagnostyczne, takie jak ocena profilu ekspresji genów, umożliwiają przeprowadzenie prawidłowej klasyfikacji nowotworu (różnicowanie podtypów), ocenę ryzyka nawrotu choroby lub stanowią niezależny czynnik predykcyjny pozwalający na wdrożenie najbardziej efektywnego leczenia wśród wybranej grupy pacjentów [KPZ].

4.2. Oceniana technologia medyczna

4.2.1. Informacje ogólne

Medycyna personalizowana opierająca się na znajomości patogenezы molekularnej zmian u pojedynczego pacjenta pozwala na zindywidualizowanie opieki nad pacjentem i wdrożenie optymalnego leczenia. W onkologii personalizowanej na podstawie unikalnego DNA pochodzącego z tkanki nowotworowej pacjenta uzyskuje się informacje o zmianach genetycznych oraz aktywności podstawowych szlaków w komórkach nowotworowych. Markery nowotworowe oznaczane są zarówno na poziomie DNA (mutacje, położenie genów w obrębie chromosomu) jak i białkowym (ekspresja białek specyficznych dla danego typu nowotworu). Profilowanie ekspresji genów (*gene expression profiling*, GEP) w chorobach nowotworowych jest badaniem laboratoryjnym tkanki nowotworowej (pochodzącej z zabiegu chirurgicznego lub pobranej w czasie biopsji), mającym na celu stworzenie pełnego i całkowicie indywidualnego opisu statusu tej tkanki u danego pacjenta (swoisty podpis

¹¹ Pozyskano z: *Institute for Health Metrics and Evaluation, GBD Compare Viz Hub: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>, dostęp z 26.09.2019 r.*

¹² *Didkowska, J., Wojciechowska, U., Czadreny, K., Olasek, P., Ciuba, A. (2019). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa, 3.*

¹³ *Didkowska, J., Wojciechowska, U., Czadreny, K., Olasek, P., Ciuba, A. (2019). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa, 10.*

tkankowy), na poziomie molekularnym i dostarczenie informacji o aktualnym stanie chorobowym danej osoby lub prawdopodobieństwie przyszłej choroby i/lub rokowaniu^{14,15}.

4.2.2. Opis technologii

Określenie profil ekspresji genów oznacza zarówno cały zestaw badań ekspresji genów, jak również wyselekcjonowaną część, rozpoznawalną dla danego typu tkanki, komórki czy ich czynności. Geny o specjalnym znaczeniu (ich mniejsze zestawy) nazywane są sygnaturami lub podpisami molekularnymi (*expression signature*, *molecular signature*). Selekcjonuje się je w celu sklasyfikowania badanej tkanki (tzw. klasyfikatory molekularne)^{16,17}. Profilowanie ekspresji genów polega na analizie genów, które ulegają ekspresji (ok. 20-25 tys. genów kodujących białka w ludzkim genomie). Za regulację ekspresji genów poprzez wiązanie z nieulegającymi translacji regionami mRNA i indukowanie degradacji mRNA lub hamowanie translacji białka odpowiada mikroRNA (microRNA, miRNA). miRNA reguluje ekspresję ponad 30% ludzkich genów. Podczas translokacji, integracji obcego DNA, amplifikacji lub delecji dochodzi do uszkodzenia genomu, co wpływa na zmianę ekspresji genów supresorów nowotworowych, czyli białek, ale także na zmianę ekspresji miRNA, które obserwuje się w różnych rodzajach nowotworów¹⁸. Ocena ekspresji mikroRNA jest przydatna w różnicowaniu tkanek zdrowych od nowotworowych i pozwala również dokonać oceny zaawansowania nowotworu, a także oszacować czas przeżycia oraz zoptymalizować leczenie. Niektóre miRNA w pewnych nowotworach mogą być supresorami nowotworowymi (w wyniku mutacji genów prowadzą do zahamowania proliferacji komórkowej lub działają stabilizująco na procesy utrzymujące stabilność genetyczną komórki), a w innych onkogenami (w wyniku mutacji genów prowadzą do przekształcenia się prawidłowej komórki w nowotworową) i prowadzić do nowotworzenia¹⁹.

Profilowanie ekspresji genów wykorzystuje różnorodne techniki biologii molekularnej, które różnią się pod względem wymagań dotyczących ilości wyjściowego RNA, wrażliwości metody na wykrywanie RNA oraz wymagań obliczeniowych do analizy danych. Profilowanie ekspresji pojedynczych genów lub małego zestawu genów przed opracowaniem technologii mikromacierzy i sekwencjonowania całego genomu, wykonywano metodami takimi jak hybrydyzacja northern (*Northern blot*), test ochrony przed działaniem rybonukleaz (*RNase Protection Assay*), hybrydyzacja in-situ (FISH), ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (*Reverse-transcription quantitative polymerase chain reaction*; RT-PCR), macierzy z komplementarnym DNA poprzez nakrapianie (*spotted cDNA arrays*)²⁰.

Profilowanie ekspresji genów w skali całego genomu wykonuje się na różnych platformach, które wymagają mniejszych ilości wyjściowego RNA. Obecne platformy do profilowania ekspresji genów obejmują:

- mikromacierze oligonukleotydowe – w mikromacierzach oligonukleotydowych stosuje się podłoże będące płytką plastikową na której bezpośrednio przeprowadzana jest reakcja kontrolowanej syntezy oligonukleotydów o określonej sekwencji. Technika z zastosowaniem mikromacierzy polega na hybrydyzacji badanego materiału z DNA związanym z nośnikiem i pozwala jednocześnie na analizę tysięcy genów.
- sekwencjonowanie transkryptomu (RNAseq; *next-generation sequencing* (NGS); *high-throughput sequencing*, *deep sequencing*, *second-generation sequencing*) – próbka badana przygotowywana jest w taki sposób, aby sekwencjonowanie wielu fragmentów DNA zachodziło jednocześnie. Na rynku istnieje

¹⁴United Health Care (2018). *Gene expression tests for cardiac indications. United Healthcare Community Plan Medical Policy. November 1*
Pozyskano z: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/medicaid-comm-plan/gene-expression-tests-cs.pdf>,
dostęp 1.03.2019

¹⁵ Pozyskano z: <http://www.alliance-pharma.pl/technologie/>, dostęp 22.01.2020

¹⁶ Jarzab, B., Gubała, E., & Lange, D. (2004). *Mikromacierze DNA i profil ekspresji genów raka brodawkowego tarczycy. IV Konferencja Sekcji Endokrynologii Molekularnej PTE.*

¹⁷ Szczepanek, J., Styczyński, J., Haus, O., Tretyń, A., & Wysocki, M. (2007). *Profil ekspresji genów w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci i dorosłych* Gene expression profiles in acute lymphoblastic leukemia in children and adults. Postępy Hig Med Dosw.(online)*, 61, 519-533.

¹⁸ Budzyński, M., Grenda, A., Filip, A., A., (2014) *Cząsteczki mikroRNA jako istotny składnik mechanizmów regulacji ekspresji genów związanych z nowotworami. NOWOTWORY Journal of Oncology*, 64 (1), 48-60.

¹⁹ Budzyński, M., Grenda, A., Filip, A., A., (2014) *Cząsteczki mikroRNA jako istotny składnik mechanizmów regulacji ekspresji genów związanych z nowotworami. Nowotwory Journal of Oncology*, 64 (1), 48-60.

²⁰ Steiling, K., Christenson, S., (2019). *Tools for genetics and genomics: Gene expression profiling. UpToDate, Feb 21, 1-17;*

kilka komercyjnie dostępnych platform do sekwencjonowania. NGS zazwyczaj stosuje się w sytuacjach klinicznych w których określenie sekwencji wielu genów jest wskazane²¹.

Poniżej w tabeli przedstawiono porównanie metod stosowanych do oceny ekspresji genów.

Tabela 2. Metody oceny profilowania ekspresji genów

| Metoda | Wymagana ilość początkowego RNA | Czułość testu | Zalety | Wady |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|--|---|
| Mikromacierze oligonukleotydowe | Mała do umiarkowana | Umiarkowana do wysokiej | <ul style="list-style-type: none"> Jednoczesne wykrywanie tysięcy genów Wyższa rozdzielczość niż starsze metody | <ul style="list-style-type: none"> Analiza ograniczona do znanych genów Mniejsza czułość dla transkryptów o niskiej ekspresji |
| RT-PCR | Mała | Wysoka | <ul style="list-style-type: none"> Prosty protokół | <ul style="list-style-type: none"> Wymaga starannego wyboru primera |
| Sekwencjonowanie transkryptomu | Mała do umiarkowana | Wysoka | <ul style="list-style-type: none"> Wyższa rozdzielczość niż m kromacierze oligonukleotydowe Wykrywa nowe transkrypcje Potrafi zidentyfikować polimorfizmy w obrębie sekwencji | <ul style="list-style-type: none"> Niska przepustowość Potrzeba miejsca do przechowywania danych Zaawansowana analiza obliczeniowa |

RT-PCR – ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (reverse transcription quantitative polymerase chain reaction
Źródło: Steiling, K., Christenson, S., (2019). Tools for genetics and genomics: Gene expression profiling. UpToDate, Feb 21, 1-17.

Badania GEP wykonywane są na tkance nowotworowej pobranej od pacjenta. Badanie może zostać przeprowadzone na żywym materiale lub archiwalnym tj. bloczkach utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie (FFPE).

4.2.3. Zastosowanie technologii GEP w praktyce klinicznej

W praktyce klinicznej technologię GEP wykorzystuje się poprzez zastosowanie odpowiednich dla danego nowotworu oraz wskazania testów diagnostycznych. Zestawy diagnostyczne do profilowania ekspresji genów to gotowe produkty dystrybuowane przez firmy. Dla testów dostępnych w Polsce procedura obejmuje wysłanie przygotowanych bloczków parafinowych (FFPE) z preparatem wycinka tkanki nowotworowej (np. materiał z guza pobrany podczas biopsji lub zabiegu operacyjnego) do akredytowanego laboratorium centralnego firmy oferującej określone zestawy diagnostyczne GEP w celu dalszej diagnostyki genetycznej i analizy wyników. W laboratorium próbka sprawdzana jest pod kątem jakości tj. czy tkanka zawiera komórki nowotworowe w ilości pozwalającej na przeprowadzenie badania, następnie opracowywany jest raport i wyniki testu^{22,23}.

4.2.4. Przegląd dostępnych zestawów diagnostycznych

W celu odnalezienia dostępnych (na rynku polskim oraz ogólnosiwiatowym), zestawów diagnostycznych dedykowanych poszczególnym nowotworom przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne (FDA, EMA, ogólnodostępne wyszukiwarki internetowe, UpToDate). Poniższy wykaz nie jest listą zamkniętą, wiele badań nad zestawami diagnostycznymi do profilowania ekspresji genów jest w toku.

Testy profilowania ekspresji genów mogą mieć charakter diagnostyczny, prognostyczny i/lub predykcyjny:

²¹ Hulik, P.J., Raby, B. A. Tirnauer, J. S. Next-generation DNA sequencing (NGS): Principles and clinical applications. UpToDate Jan 03, 2019 r.

²² Pozyskano z: <https://molgendia.pl/oferta/mammaprint/>, data: 29.01.2020

²³ Pozyskano z: <https://www.ecz-innowacje.pl/69/pakiet-mammaprint-blueprint>, data: 29.01.2020

- testy diagnostyczne stosowane są w celu potwierdzenia diagnozy u osoby z objawami chorobowymi (np. określenia podtypu nowotworu w diagnostyce różnicowej chłoniaków²⁴);
- testy prognostyczne służą do przewidywania prawdopodobieństwa wystąpienia choroby lub wystąpienia zdarzenia medycznego u pacjenta, dostarczają informacji o przyszłym przebiegu choroby²⁵ (np. przeżycia wolnego od choroby i całkowitego przeżycia²⁶). Dla celów praktycznych często przydatne jest grupowanie wyników testu prognostycznego w określone kategorie odpowiadające implikacjom dla podejmowania decyzji (np. leczenie w grupie „wysokiego ryzyka” lub zaniechanie leczenia w grupie „niskiego ryzyka”)²⁷;
- testy predykcyjne przewidują korzystne lub niekorzystne (niepożądane) reakcje na leczenie²⁸, prawdopodobieństwo odpowiedzi pacjenta z rakiem na określoną terapię przeciwnowotworową (np. oznaczanie ER, receptora progesteronu i HER2 stało się standardem w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie hormonalne lub leczenie ukierunkowane na HER2 przed podaniem (neo) adjuwantowych leków przeciwnowotworowych)²⁹.

Tabela poniżej przedstawia zidentyfikowane, przykładowe testy dostępne na świecie w wybranych nowotworach.

Tabela 3. Wybrane testy GEP dedykowane poszczególnym nowotworom

| Nazwa nowotworu | Nazwa testu (firma) | Liczba genów | Metoda |
|--------------------|--|------------------|----------------------------|
| Rak piersi | OncotypeDX Breast Recurrence Score (Genomic Health, Inc.) | 21 | RT-PCR |
| | MammaPrint (Agendia) ³⁰ | 70 | mikromacierz |
| | BluePrint (Agendia) | 80 | mikromacierz |
| | MapQuant DX (Ipsogen) | 9 | qRT-PCR |
| | EndoPredict (Sividon Diagnostics GmbH) | 12 | qRT-PCR |
| | The Breast Cancer Index (bioTheranostics Inc) | 3 | qRT-PCR |
| | Randox Breast Cancer Array (Randox Laboratories) | 23 | technologia bio chipu |
| | Prosigna/ PAM50 (NanoString) ³¹ | 58 | qRT-PCR ³² |
| Rak prostaty | Oncotype DX Genomic Prostate Score Assay | 17 | RT-PCR ³³ |
| | Prolaris (Myriad) | 46 ³⁴ | qRT-PCR ³⁵ |
| | Prostate Dx (Almac)/ GeneFX colon (Helomics Therapeutics Inc.) | 70 | mikromacierz ³⁶ |
| Rak jelita grubego | ColoPrint (Agendia) | 18 ³⁷ | mikromacierz |
| | Oncotype DX Colon Cancer (Genomic Health Inc.) | 12 | |

²⁴ Warzocha, K., & Puła, B. (2017). Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. *Hematologia*, 8(2), 113-131.

²⁵ Rector, T. S., Taylor, B. C., & Wilt, T. J. (2012). Systematic review of prognostic tests. *Journal of general internal medicine*, 27(1), 94-101.

²⁶ Wilhelm, O. G., & Kiechle, M. (2018). Prognosis and Prediction in Breast Cancer: Is There a Need for Further Tests?

²⁷ Rector, T. S., Taylor, B. C., & Wilt, T. J. (2012). Systematic review of prognostic tests. *Journal of general internal medicine*, 27(1), 94-101.

²⁸ Rector, T. S., Taylor, B. C., & Wilt, T. J. (2012). Systematic review of prognostic tests. *Journal of general internal medicine*, 27(1), 94-101.

²⁹ Wilhelm, O. G., & Kiechle, M. (2018). Prognosis and Prediction in Breast Cancer: Is There a Need for Further Tests?.

³⁰ Pozyskano z: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k062694.pdf, dostęp 22.01.2020

³¹ Pozyskano z: <https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/prosigna>, dostęp z 27.01.2020

³² Wallden, B., Storhoff, J., Nielsen, T., Dowidar, N., Schaper, C., Ferree, S., ... & Vickery, T. (2015). Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC medical genomics*, 8(1), 54.

³³ Lawrence, H. J., Brand, T. C., Burke, E., Denes, B., Knezevic, D., Maddala, T., & Tsiatis, A. C. (2014, October). The development and validation of a 17-gene prostate cancer assay: summary of current and evolving evidence. In *annual PCF meeting*. Pozyskano z: <https://www.epostersonline.com/aua2014/node/516> dostęp 27.01.2020

³⁴ Roa, B., B., Bowles K., L., Lancaster J., M., Zalaznick H. (2018). Prolaris Biopsy test result. Myriad Genetic Laboratories, Inc. Pozyskano z: <https://prolaris.com/wp-content/uploads/2018/11/CaseStudy1.pdf>, dostęp 27.01.2020

³⁵ Roa, B., B., Bowles K., L., Lancaster J., M., Zalaznick H. (2018). Prolaris Biopsy test result. Myriad Genetic Laboratories, Inc. Pozyskano z: <https://prolaris.com/wp-content/uploads/2018/11/CaseStudy1.pdf>, dostęp 27.01.2020

³⁶ Medlow, P. W., Steele, C. J., McCavigan, A. M., Reardon, W., Brown, C. M., Lambe, S. M., ... & Berge, V. (2018). Analytical validation of a prognostic prostate cancer gene expression assay using formalin fixed paraffin embedded tissue. *BMC medical genomics*, 11(1), 1-11.

³⁷ Kopetz, S., Taberero, J., Rosenberg, R., Jiang, Z. Q., Moreno, V., Bachleitner-Hofmann, T., ... & Capellà, G. (2015). Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence in stage II colorectal cancer patients more accurately than clinical factors. *The oncologist*, 20(2), 127.

| Nazwa nowotworu | Nazwa testu (firma) | Liczba genów | Metoda |
|---|---|--------------------|----------------------------|
| | ColDx | 12 | mikromacierz ³⁸ |
| Rak tarczycy | The Afirma Gene Expression Classifier (Veracyte) | 142 | mikromacierz |
| Szpiczak mnogi | MyPRS (Signal Genetics) | 70 ³⁹ | mikromacierz ⁴⁰ |
| Rak o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP) | Pathwork Diagnostics Tissue of Origin (TOO; Pathwork TOO) | 1550 ⁴¹ | mikromacierz ⁴² |
| | CancerTYPE ID | 92 | RT-PCR ⁴³ |
| Czerniak błony naczyniowej oka | DecisionDx-UM (Castle Biosciences) | 15 ⁴⁴ | qPCR |
| | DecisionDx-PRAME | 3 ⁴⁵ | RT-PCR |
| Czerniak skóry | DecisionDx-Melanoma (Castle Biosciences) | 31 ⁴⁶ | |
| Rak jajnika | Almac AADx (Angio) | 63 ⁴⁷ | mikromacierz ⁴⁸ |

W zależności od testu, jego wynikiem jest określenie podtypów guza lub ocena ryzyka nawrotu/przerzutów/umieralności oraz stratyfikacja pacjenta do grupy. Poniższa tabela przedstawia przykładowe zestawienie testów GEP wraz z możliwą klasyfikacją wyników.

Tabela 4. Interpretacja wyników przykładowych testów GEP

| Nazwa testu | Wskazanie | Wynik |
|----------------------------|---|---|
| MammaPrint | Rak piersi we wczesnym stadium (LN0-3, w każdym wieku, z guzem ≤5,0 cm). | Ocena ryzyka przerzutów odległych. Stratyfikacja do dwóch grup: <ul style="list-style-type: none"> niskie ryzyko (dobra prognoza) wysokie ryzyko (zła prognoza) |
| Randox Breast Cancer Array | Rak piersi | Określenie podtypów guza |
| Blueprint | Rak piersi (wykonywany u kobiet, które również miały wykonany MammaPrint) | Określenie podtypów guza |
| PAM50 | Inwazyjny rak piersi niezależnie od zaawansowania i statusu ER | Określenie podtypów guza i wartości ilościowe ESR1/ER, Pgr/PR, ERBB2/HER2, wynik proliferacji i wyn k luminalny (ER) |
| OncotypeDX | Rak piersi w stadium I lub II, ER+, LN- or LN+ (do 3 węzłów) leczony tamoksyfenem | Ocena ryzyka nawrotów. Stratyfikacja do dwóch grup (skala 0-100): <ul style="list-style-type: none"> niskie (RS < 18) średnie (18 ≤ RS ≤ 30) wysokie (RS ≥ 31). |
| Breast Cancer Index (BCI) | Rak piersi ER+, LN- | Ocena ryzyka nawrotów. <ul style="list-style-type: none"> niskie (RS < 5) |

³⁸ Niedzwiecki, D., Frankel, W. L., Venook, A. P., Ye, X., Friedman, P. N., Goldberg, R. M., ... & O'Brien, E. (2016). Association between results of a gene expression signature assay and recurrence-free interval in patients with stage II colon cancer in cancer and leukemia group B 9581 (alliance). *Journal of Clinical Oncology*, 34(25), 3047.

³⁹ BlueCross, BlueShield of North Carolina (2019). *Microarray-Based Gene Expression Profile Testing for Multiple Myeloma Risk Stratification AHS-B0002*. Pozyskano z:

https://www.bluecrossnc.com/sites/default/files/document/attachment/services/public/pdfs/medicalpolicy/microarray-based_gene_expression_profile_testing_for_multiple_myeloma.pdf, dostęp 27.01.2020

⁴⁰ Lab Management Guidelines (2019). *Myeloma Prognostic Risk Signature (MyPRS)*. eviCore healthcare. Pozyskano z: <https://www.evicore.com/-/media/files/evicore/clinical-guidelines/solution/lab-management/healthplan/myeloma-prognostic-risk-signature-myprs.pdf>, dostęp 27.01.2020

⁴¹ Monzon, F. A., Medeiros, F., Lyons-Weiler, M., & Henner, W. D. (2010). Identification of tissue of origin in carcinoma of unknown primary with a microarray-based gene expression test. *Diagnostic pathology*, 5(1), 3. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2823680/>, dostęp 27.01.2020

⁴² Pozyskano z: <https://califesciences.org/pathwork-diagnostics-inc/>, dostęp 27.01.2020

⁴³ Pozyskano z: <https://www.cancertypeid.com/hcp-home>, dostęp 27.01.2020

⁴⁴ Pozyskano z: <https://www.myuvealmelanoma.com/health-care-professionals/decisiondx-um-summary/>, dostęp 27.01.2020

⁴⁵ Molecular Medicine Laboratory (2017). *DECISIONDx-PRAME Uveal Melanoma*. CASTLE Biosciences Inc. Pozyskano z: https://www.myuvealmelanoma.com/wp-content/uploads/2018/01/UM_PRAMEpos_Report_Template_V2.pdf, dostęp 27.01.2020

⁴⁶ Pozyskano z: <https://castlebiosciences.com/products/decisiondx-melanoma/>, dostęp 27.01.2020

⁴⁷ Pozyskano z: <https://www.almacgroup.com/diagnostics-news/almac-validates-novel-test-for-ovarian-cancer-patients/>, dostęp 27.01.2020

⁴⁸ Gourley, C., McCavigan, A., Perren, T., Paul, J., Michie, C. O., Churchman, M., ... & Hill, L. A. (2014). Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) as a predictor of outcome following bevacizumab.

| Nazwa testu | Wskazanie | Wynik |
|--|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • średnie (RS 5–6,3) • wysokie (RS ≥ 6,4) |
| Oncotype DX Colon Cancer ⁴⁹ | Rak jelita grubego w stadium II, MMR-P lub III A/B | Ocena ryzyka nawrotu. Stratyfikacja do dwóch grup (skala 0-100): <ul style="list-style-type: none"> • niskie (RS < 18) • średnie (18 ≤ RS ≤ 30) • wysokie (RS ≥ 31). |
| ColoPrint | Rak jelita grubego w stadium II lub III | Ocena ryzyka przerzutów. Stratyfikacja do dwóch grup: <ul style="list-style-type: none"> • niskie ryzyko (dobra prognoza) • wysokie ryzyko (zła prognoza) |
| Oncotype DX Prostate ⁵⁰ | Mężczyźni z klinicznie niskim lub korzystnym umiarkowanym ryzykiem raka prostaty (wg klasyfikacji NCCN) | Ocena ryzyka nawrotu. Stratyfikacja do dwóch grup (skala 0-100): <ul style="list-style-type: none"> • bardzo niskie • niskie (RS < 18) • umiarkowanie korzystne (18 ≤ RS ≤ 30) • umiarkowane • wysokie (RS ≥ 31). |

W celu identyfikacji testów profilowania ekspresji genów dostępnych na rynku polskim dnia 16.01.2020 r. zwrócono się pismem znak: WS.430.4.2018.ZZK.MaK do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (dalej: URPL) z prośbą o przekazanie posiadanych informacji dotyczących zestawów diagnostycznych Profilowania Ekspresji Genów (*Gene Expression Profiling*), które są obecnie zarejestrowane w Rejestrze Wyrobów Medycznych URPL. W odpowiedzi na pismo URPL, wyjaśnił, iż w wyniku weryfikacji danych pochodzących ze zgłoszeń i powiadomień wpływających do urzędu stwierdzono powiadomienia dotyczące testu Prosigna. Zgodnie z treścią pisma dystrybutor testów, firma Biomedical Poland Sp.z o.o., powiadomiła o wprowadzeniu tego wyrobu na terytorium RP w dniu 11 marca 2016 r.

Z informacji uzyskanych od dystrybutora oznaczenie prognostycznej sygnatury genowej raka sutka Prosigna jest oznaczeniem diagnostycznym *in vitro* wykorzystującym profil ekspresji genów komórek występujących w tkance raka sutka do oceny ryzyka odległego przerzutu u pacjentki. Oznaczenie mierzy profil ekspresji genów za pomocą RNA wyekstrahowanego z utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (*Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded, FFPE*) tkanki raka sutka. Dane ekspresji genów ważone są ze zmiennymi klinicznymi do wygenerowania podtypu (luminalny A, luminalny B, z nadekspresją HER2 lub podstawny) oraz stopnia w skali wskazującej na prawdopodobieństwo odległego przerzutu choroby. Oznaczenie wykonywane jest w systemie analizy NanoString nCounter Dx z użyciem tkanki raka sutka FFPE rozpoznanego wcześniej jako inwazyjny rak sutka. Oznaczenie prognostycznej sygnatury genowej raka sutka Prosigna jest wskazane u pacjentek, które przeszły zabieg mastektomii lub leczenie oszczędzające pierś w połączeniu z leczeniem miejscowym zgodnym ze standardem opieki, jako:

- Wskaźnik prognostyczny 10-letniej przeżywalności bez odległych przerzutów u kobiet po menopauzie z rakiem sutka wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), bez zajętych węzłów chłonnych, stopnia I lub II przeznaczonym do leczenia wyłącznie wspomagającą terapią hormonalną przy zastosowaniu wraz z innymi czynnikami kliniczno-patologicznymi.
- Wskaźnik prognostyczny 10-letniej przeżywalności bez odległych przerzutów u kobiet po menopauzie z rakiem sutka wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), z przerzutami do węzłów chłonnych (1–3 zajęte węzły lub 4 lub więcej zajętych węzłów chłonnych), stopnia II lub IIIA przeznaczonym do leczenia wyłącznie wspomagającą terapią hormonalną przy zastosowaniu wraz z innymi czynnikami kliniczno-patologicznymi.

⁴⁹ Pozyskano z: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2014.101/tables/1>, dostęp 27.01.2020

⁵⁰ Pozyskano z: <https://www.oncotypeiq.com/en-US/prostate-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-genomic-prostate-score/about-the-test>, dostęp 27.01.2020

Test wykonywany jest przy zastosowaniu aparatu nCounter DX. Urządzenie może być używany wyłącznie z zestawami testów nCounter firmy NanoString⁵¹. Cena za odczynniki do wykonania 1 testu (w przypadku posiadania ww aparatu) wynosi: ██████████. W przypadku braku dostępności do aparatu dystrybutor pośredniczy w analizie wykonywanej poza granicami kraju. W tym przypadku cena serwisu (koszt odczynników oraz wykonanie badania) wynosi ██████████ oraz dodatkowo koszty transportu wynoszące ok. ██████████.

Oprócz wyrobów medycznych zarejestrowanych na terytorium RP dostęp do badań wykonywanych z zastosowaniem zestawów diagnostycznych GEP realizowany jest poprzez dystrybutorów pośredniczących w wysyłce utrwalonego do badań materiału w celu obróbki i analizy poza granicami kraju.

Przykładowo firma Agendia (Amsterdam, Holandia) wprowadziła na rynek europejski (2004 r.), amerykański (2007 r.) oraz chiński (2018 r.) test MammaPrint do oceny ryzyka nawrotu raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania (I lub II, wielkość guza do 5 cm, bez zajęcia lub z zajęciem do 3 węzłów chłonnych) i molekularny test Blueprint do oceny podtypu luminalnego raka piersi. Procedura wykonania testu polega na zamówieniu przez lekarza testu poprzez wypełnienie formularza wraz z podaniem informacji o pacjencie. Odpowiednio przygotowana próbka z materiałem z tkanki nowotworowej przesyłana jest do laboratorium w Holandii, gdzie poddawana jest ocenie i analizie. Następnie opracowywany jest raport z próbki (*sample raport*) oraz podsumowanie wyników dla pacjenta (*patient summary*), który zawiera⁵²:

- wynik MammaPrint Index, który klasyfikuje pacjenta z rakiem piersi do grupy „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” rozwoju przerzutów w ciągu pierwszych 10 lat po diagnozie;
- oczekiwane prognozy i korzyści z leczenia na podstawie wyników badania MINDACT (bezwzględna korzyść z chemioterapii i 5-letnie przeżycie wolne od przerzutów w wyniku zastosowania hormonoterapii z lub bez chemioterapii). Wyniki i prognozy prezentowane są w formie ogólnej oraz z uwzględnieniem oceny klinicznych czynników ryzyka. Wyniki 5-letniego przeżycia bez przerzutów prezentowane są zarówno dla pacjentów LN-jak i LN+;
- uproszczone podsumowanie dla pacjenta wskazujące jaki wpływ może mieć wynik testu na decyzje terapeutyczne.

Każdy podtyp raka piersi różni się znacznie pod względem stopnia agresywności, wyników długoterminowych i odpowiedzi na chemioterapię. Blueprint jest molekularnym testem, analizującym aktywność 80 genów, w celu stratyfikacji guza do jednego z trzech następujących podtypów: typu luminalnego, typu HER2 i typu podstawowego. Łącząc test MammaPrint i Blueprint, pacjenci mogą zostać zaklasyfikowani do czterech podgrup: typ luminalny/niskie ryzyko MammaPrint (Luminal A); typ luminalny/wysokie ryzyko MammaPrint (Luminal B); typ podstawowy i HER2⁵³.

Firma Genomic Health, Inc. (Wielka Brytania) produkuje testy Oncotype DX Breast Recurrence Score, Oncotype DX Breast DCIS Score, Oncotype DX Genomic Prostate Score Assay, Oncotype DX Colon Recurrence Score Test. Procedura przeprowadzenia testu jest podobna jak w przypadku testu MammaPrint: lekarz zamawia test, pobiera materiał do badania zgodnie z wytycznymi, następnie próbka guza wysyłana jest do laboratorium firmy, oceniana, analizowana i wydawany jest wynik⁵⁴.

Dla testu Oncotype DX Breast Recurrence Score raport (odrębnie dla pacjentek z zajęciem i bez zajęcia węzłów chłonnych) zawiera trzy elementy⁵⁵:

- wynik nawrotu (Recurrence Score.) w skali 0-100;
- 9-letnie ryzyko nawrotu odległego (oszacowane na podstawie wyników badania TAILORx);
- bezwzględna korzyść z chemioterapii w podziale na grupy wiekowe (> 50 r. ż. i ≤50 r. ż.).

⁵¹ nCounter® Podręcznik użytkownika systemu analizy Dx. 2017-07 MAN-10016-06. Pozyskano z: <https://www.nanostring.com/>, dostęp 27.01.2020

⁵² Pozyskano z: <https://www.agendia.com/our-tests/how-to-order>, dostęp 27.01.2020

⁵³ Pozyskano z: <https://www.agendia.com/our-tests/blueprint>, dostęp 27.01.2020

⁵⁴ Pozyskano z: <https://www.oncotypeiq.com/en-GB/>, dostęp 27.01.2020

⁵⁵ Pozyskano z: <https://www.oncotypeiq.com/en-GB/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/interpreting-the-results>, dostęp 27.01.2020

Zgodnie z informacjami podanymi przez Genomic Health Inc., czas oczekiwania na wynik testu Oncotype DX wynosi 7-10 dni od otrzymania próbki przez laboratorium⁵⁶. Natomiast czas oczekiwania na wynik testu MammaPrint wynosi ok 10-14 dni^{57,58}, jednakże czas realizacji może się różnić w zależności od laboratorium do którego wysyłana jest próbka.

Nie zidentyfikowano dystrybutora testu Oncotype DX Breast Recurrence Score w Polsce, w 2019 r. test dystrybuowało Europejskie Centrum Zdrowia Innowacje w Otwocku.

W Polsce zidentyfikowano jednego dystrybutora testu MammaPrint i Blueprint – Europejskie Centrum Zdrowia Innowacje w Otwocku. Wykonanie testów nie jest refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia, koszty pokrywa wyłącznie pacjentka (koszt: 14 000 zł). Ośrodek posiada dwa punkty pobrań – w Otwocku oraz Warszawie, materiał przygotowany na bloczku parafinowym przesyłany jest do laboratorium w Amsterdamie⁵⁹.

W Polsce trwa badanie pt. „Genomiczne i proteomiczne profilowanie nowotworów tarczycy za pomocą badań wielkoskalowych dla oceny różnic między podtypami histologicznymi oraz ich kliniczną agresywnością” realizowane są w ramach projektu NCBiR Strategmed (DZP/STRATEGMED2/2554/2014), które jest częścią większego zadania zawartego w projekcie MILESTONE („Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego”, (nr umowy o wykonanie i finansowanie projektu: STRATEGMED2/267398/4/ NCBR/2015). W ramach badania zadania⁶⁰:

- „Opracowanie polskiego klasyfikatora molekularnego złośliwości guzów tarczycy” – celem jest ocena diagnostycznej przydatności wieloczynnikowego klasyfikatora molekularnego w rozpoznawaniu ryzyka złośliwości guzków tarczycy na podstawie badania materiału z biopsji cienkoigłowej w porównaniu do standardowej oceny cytologicznej. Pierwszorzędownym punktem końcowym jest poprawa jakości klasyfikacji mierzonej odsetkiem zmian poprawnie zakwalifikowanych jako łagodne lub złośliwe przy wykorzystaniu badania cytologicznego rozszerzonego o wieloparametryczny test molekularny w stosunku do badania cytologicznego samodzielnie o minimum 5 punktów procentowych. Badanie jest przeprowadzone z perspektywą i retrospektywną rekrutacją chorych. Do analizy profilu ekspresji genów zastosowano mikromacierze wysokiej gęstości Human Transcriptome 2.0 (Affymetrix). Aktualnie na podstawie analizy profilu ekspresji genów wytypowano geny do klasyfikatora molekularnego. Ze względu na wymagania patentowe skład genowy klasyfikatora złożono jako poufny w Dyrekcji Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach. Opracowane narzędzie osiągnęło czułość około 96% i swoistość 85%, prawidłowo klasyfikowało guzki tarczycy jako łagodne i złośliwe w 93%. Zadanie finansowane z NCBiR zakończyło się we wrześniu 2019 r. ale aktualnie trwa izolacja RNA dla wytypowanych próbek oraz analiza danych klinicznych pacjentów, od których materiał został wykorzystany do zbioru walidacyjnego.
- „Wykorzystanie genomowego i proteomicznego profilowania nowotworów tarczycy za pomocą badań wielkoskalowych (sekwencjonowanie genomowe, proteomika guza) dla oceny różnic między podtypami histologicznymi oraz ich kliniczną agresywnością” – poszukiwanie cech molekularnych, pozwalających na wczesne rozpoznanie postaci zróżnicowanego raka tarczycy charakteryzujących się niekorzystnym rokowaniem, nie odpowiadających na leczenie jodem promieniotwórczym, a tym samym wyselekcjonowanie grupy chorych, którzy wymagają zastosowania bardziej agresywnych metod terapeutycznych w celu poprawy rokowania i przeżycia całkowitego. Grupę badaną oraz grupę kontrolną wyłoniono z populacji 3 382 chorych z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy operowanych z tego powodu w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Onkologii Gliwice w latach 2002-2010. Ostatecznie wyizolowano RNA z 50 bloczków parafinowych i obecnie trwają badania analizy ekspresji genów metodą mikromacierzy.

⁵⁶ Pozyskano z: <https://www.mybreastcancertreatment.org/en-US/>, dostęp 27.01.2020

⁵⁷ Pozyskano z: <https://knowyourbreastcancer.com/news/faqs/>, dostęp 27.01.2020

⁵⁸ Pozyskano z: <https://www.agendia.com/diagnostic-products/clinician-faqs.html>, dostęp 27.01.2020

⁵⁹ Pozyskano z: <https://www.ecz-innowacje.pl/69/pakiet-mammaprint-blueprint>, dostęp 27.01.2020

⁶⁰ Biuletyn naukowy Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach, Gliwice, 2019 rok

4.2.5. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

W niniejszej analizie ocenie poddano zestawy diagnostyczne profilowania ekspresji genów dedykowane poszczególnym nowotworom.

Warunki realizacji i personel

Realizacja niniejszego świadczenia została zaproponowana w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej. [KPZ]. W związku z wpisaniem badania GEP do Rozporządzenia MZ z dn. 6 listopada 2013 r. ws. świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w części: M. Badania genetyczne, widoczne są rozbieżności w warunkach realizacji wskazanych w KPZ, a wskazanymi w Rozporządzeniu (co prezentuje tabela poniżej).

Tabela 5. Warunki personalne i wyposażenie – porównanie

| Rozporządzenie MZ z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w części: M. Badania genetyczne | Opis z KPZ |
|--|---|
| Personel: | |
| 1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej oraz diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, w przypadku prenatalnej i postnatalnej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych oraz nowotworów dziedzicznych lub 2) diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej w przypadku diagnostyki genetycznej nabytych zmian nowotworowych lub innych chorób niewymienionych w pkt 1 | diagności laboratoryjni ze specjalizacją z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej |
| Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: | |
| 1) mikroskop; 2) termocykler; 3) wirówka preparacyjna; 4) pipeta automatyczna; 5) sprzęt niezbędny do analizy kwasów nukleinowych. | 1) termocykler do real-time PCR, 2) wirówka, 3) spektrofotometr, 4) aparat do elektroforezy, 5) system dokumentacji żelów agarozowych, 6) laminar, 7) skaner do mikromacierzy lub analizator do ekspresji genów |

Uwzględniając obecną dostępność testów profilowania ekspresji genów i sposób organizacji, badania przeprowadza się wyłącznie w certyfikowanych laboratoriach firm produkujących lub dystrybuujących testy diagnostyczne GEP. Obecnie badanie materiału z tkanki nowotworowej jest wykonywane poza granicami kraju (np. w Niderlandach), natomiast w Polsce pobierany jest materiał (np. z biopsji, podczas zabiegu operacyjnego) i tkanki są utrwalane w formalinie i zatopione w parafinowych bloczkach. Zakłady patomorfologii udostępniają na wniosek bloczki parafinowe w celu wykonania danego badania.

4.2.6. Wskazania, których dotyczy zlecenie

KPZ nie precyzuje szczegółowych wskazań do wykonania GEP. W treści karty wymienia się, że testy mogą być stosowane w różnych chorobach nowotworowych, w tym np. w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (*DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma*) czy wczesnym raku piersi.

Testy GEP stosowane są na etapie diagnostycznym w celu klasyfikacji pacjenta do grup ryzyka ale także w celu oceny rokowania i prognozowania wyników choroby. W zależności od grupy ryzyka i rokowania zastosowanie pewnych terapii może wiązać się z wyższym ryzykiem dla pacjenta niż potencjalnymi korzyściami, dlatego też GEP może być pomocne w ukierunkowaniu na odpowiednie, spersonalizowane leczenie pacjentów.

Wstępny przegląd literatury (stron towarzystw naukowych, UpToDate, TRIP Database) wykazał, że profilowanie ekspresji genów może być wykonywane również w innych wskazaniach onkologicznych niż wymienione w KPZ, między innymi w diagnostyce:

- nowotworów piersi – GEP wykorzystuje się do: klasyfikacji podtypów raka piersi (sześć podgrup molekularnych: luminal A, B i C, HER2+/ER-, podstawny [basal-like])⁶¹, oceny i określenia leczenia podgrup pacjentów. Ekspresja niektórych mikroRNA powiązana jest ściśle z biopatologicznymi cechami

⁶¹ Bao, T., & Davidson, N. E. (2008). Gene expression profiling of breast cancer. *Advances in surgery*, 42, 249-260.

nowotworu, np. ekspresją receptorów progesteronowych i estrogenowych, unaczynieniem guza, stopniem zaawansowania nowotworu oraz intensywnością i ilością podziałów komórkowych⁶². A także do przewidywania prognozy choroby, wyników leczenia pacjenta i doboru odpowiedniego leczenia, szczególnie w przypadku pacjentów z rakiem piersi bez zajęcia węzłów chłonnych.

- nowotworów płuca – w celu stratyfikacji pacjentów z nieprawidłowym wynikiem tomografii komputerowej klatki piersiowej (CT) do dalszej inwazyjnej diagnostyki w kierunku raka płuca lub do obserwacji z zastosowaniem diagnostyki obrazowej (*imaging surveillance*)⁶³.
- niedrobnokomórkowego raka płuca – GEP jest pomocne w identyfikacji markerów prognostycznych i dostosowaniu leczenia w oparciu o indywidualny profil genetyczny guza^{64,65}.
- guzów tarczycy – w celu oceny nieokreślonych/niejednoznacznych wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej co pozwala na mniej inwazyjne monitorowanie pacjentów z niejednoznacznymi wynikami biopsji oraz uniknięcie niepotrzebnego zabiegu chirurgicznego⁶⁶.
- nowotworów o nieznanym ognisku pierwotnym (*cancer of unknown primary site; CUP*) – w większości przypadków na podstawie badania z zastosowaniem mikroskopii świetlnej nie można ustalić diagnozy u pacjentów ze słabo zróżnicowanymi nowotworami o nieznanym ognisku pierwotnym. Specjalistyczne badania, w tym immunohistochemiczne, profilowanie ekspresji genów, a w wybranych przypadkach analiza mikroskopowa i/lub chromosomalna zwykle pozwalają na postawienie diagnozy różnicującej nowotwory zarodkowe (*germ cell tumor, GCT*), chłoniaka, czerniaka lub mięsaka⁶⁷.
- nowotworów gruczołu krokowego – dokładna ocena ryzyka nawrotu choroby po radykalnej prostatektomii może pomóc w podjęciu decyzji o leczeniu podstawowym i adjuwantowym. Proces ten jest zwykle oparty na zmiennych klinicznych, takich jak stopień złośliwości guza i poziom PSA w surowicy, ale również profilowaniu ekspresji genów. Dodanie wyników GEP do ustalonego, klinicznego modelu predykcyjnego umożliwi lepszą stratyfikację pacjenta do grup ryzyka⁶⁸.
- nowotworów trzustki – gruczolakorakiem przewodowym trzustki (*pancreatic ductal adenocarcinoma PDA*) GEP przydatny jest w różnicowaniu podtypów nowotworu⁶⁹.
- raka jelita grubego – pomocny w określaniu diagnozy progresji nowotworu, różnicowaniu nowotworu i ocenie ryzyka przerzutów⁷⁰. U pacjentów w stadium III (Dukes C) GEP szczególnie przydatny jest do przewidywania nawrotu po wykonaniu operacji usunięcia guza i określenia postępowania klinicznego⁷¹.
- raka płaskonabłonkowego krtani – GEP pomaga w odróżnieniu tkanek zdrowych od tkanek zmienionych chorobowo, na podstawie potencjalnych markerów nowotworowych ADAM12, KIF14, CDK2, GHES1 (przy czym największą nadekspresję obserwuje się w genie ADAM12)⁷².
- ostrej białaczki limfoblastycznej (*acute lymphoblastic leukaemia, ALL*) – u dzieci i dorosłych, badanie GEP pomaga w postawieniu wczesnej diagnozy, przydzieleniu pacjentów do odpowiedniej grupy ryzyka,

⁶² Budzyński, M., Grenda, A., Filip, A., A., (2014) Cząsteczki mikroRNA jako istotny składnik mechanizmów regulacji ekspresji genów związanych z nowotworami. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 64 (1), 48-60.

⁶³ Steiling, K., Christenson, S., (2019). *Tools for genetics and genomics: Gene expression profiling*. UpToDate, Feb 21, 1-17

⁶⁴ Budzyński, M., Grenda, A., Filip, A., A., (2014) Cząsteczki mikroRNA jako istotny składnik mechanizmów regulacji ekspresji genów związanych z nowotworami. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 64 (1), 48-60.

⁶⁵ Singhal, S., Miller, D., Ramalingam, S., & Sun, S. Y. (2008). *Gene expression profiling of non-small cell lung cancer*. *Lung cancer*, 60(3), 313-324.

⁶⁶ Steiling, K., Christenson, S., (2019). *Tools for genetics and genomics: Gene expression profiling*. UpToDate, Feb 21, 1-17.

⁶⁷ Hainsworth, J., D., Greco, F., A., (2019) *Poorly differentiated cancer from an unknown primary site*. UpToDate, Mar 03, 2017, 1-16.

⁶⁸ Stephenson, A. J., Smith, A., Kattan, M. W., Satagopan, J., Reuter, V. E., Scardino, P. T., & Gerald, W. L. (2005). *Integration of gene expression profiling and clinical variables to predict prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 104(2), 290-298.

⁶⁹ Maurer, H. C., Holmstrom, S. R., He, J., Laise, P., Su, T., Ahmed, A., ... & Genkinger, J. M. (2019). *Experimental microdissection enables functional harmonisation of pancreatic cancer subtypes*. *Gut, gutjnl-2018*.

⁷⁰ Kim, M. S., Kim, D., & Kim, J. R. (2018). *Stage-Dependent Gene Expression Profiling in Colorectal Cancer*. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*.

⁷¹ Arango, D., Laiho, P., Kokko, A., Alhopuro, P., Sammalkorpi, H., Salovaara, R., ... & Järvinen, H. (2005). *Gene-expression profiling predicts recurrence in Dukes' C colorectal cancer*. *Gastroenterology*, 129(3), 874-884.

⁷² Markowski, J., Jarzab, M., Oczko-Wojciechowska, M., Tyszkiewicz, T., Witkowska, M., Kowalska, M., ... & Paluch, J. (2013). *Profil ekspresji genów w raku płaskonabłonkowym krtani in vivo przy użyciu mikromacierzy oligonukleotydowych wysokiej gęstości*. *Polski Przegląd Otorinolaryngologiczny*, 2(2), 63-69.

zastosowaniu odpowiedniego leczenia (w tym terapii celowanych, szczególnie przy odpornej ALL) i szacowaniu czasu przeżycia⁷³.

- dziecięcej ostrej białaczki szpikowej (*acute myeloid leukaemias*, AML) – GEP jest użyteczny w procesie klasyfikowania nowotworów a tym samym określeniu grup ryzyka. GEP pozwala na precyzyjniejszą klasyfikację niż badania cytogenetyczne lub morfologiczne⁷⁴.
- przewlekłej białaczce limfatycznej (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) – badania GEP są przydatne do stratyfikacji pacjentów do odpowiednich grup ryzyka⁷⁵.
- rozlanym chłoniaku z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) – ze względu na zmienną odpowiedź na konwencjonalną chemioterapię, badania GEP użyteczne są do przydzielenia pacjenta do jednej z 3 odrębnych podgrup klinicznych DLBCL. Podgrupa nowotworów układu chłonnego z obwodowych limfocytów B pochodzących z ośrodków rozmnażania (*germinal center B-cell-like*, GCB) ze wszystkimi powszechnie występującymi zmianami onkogennymi translokacji BCL2 i amplifikacji c-Rel, ma o wiele większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na chemioterapię opartą na antracyclinie (*anthracycline*), dłuższe przeżycie i późniejsze wznovy niż inne podgrupy, tj. aktywowanych komórek B (*activated B-cell-like*, ABC) i DLBCL typu 3⁷⁶.
- chłoniaka z komórek płaszczka (*mantle cell lymphoma*, MCL) – badania GEP są pomocne w klasyfikacji pacjentów, i określeniu opcji leczenia⁷⁷.
- szpiczakiem plazmocytowym (*multiple myeloma*, MM) – obserwuje się nadekspresję genu CCND1, pomaga to w zaklasyfikowaniu pacjentów do odpowiednich grup ryzyka⁷⁸.
- czerniakiem błony naczyniowej oka (*uveal melanoma*, UM) – pomocne w klasyfikacji molekularnej guza (różnicowaniu klasy 1- *low-grade* od klasy 2- *high-grade*) oraz ocenie ryzyka przerzutów⁷⁹.
- międzybłoniakiem opłucnej – GEP pomocny jest w badaniu skuteczności nowych leków stosowanych w tej jednostce chorobowej (ze względu na dużą chemooporność nowotworu)⁸⁰.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

4.3.1. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

W KPZ nie wskazano alternatywnych technologii. KPZ wymienia badanie histopatologiczne tkanki nowotworowej jako podstawę do rozpoznania nowotworu. W opinii 4 ekspertów nie ma alternatywnej technologii dla testów GEP, a 3 uważa, że GEP stanowi uzupełnienie do obecnego postępowania.

W literaturze i badaniach najczęściej testy GEP porównywano ze:

- standardową opieką/postępowaniem (podejmowanie decyzji w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, decyzje zespołu multidyscyplinarnego);
- stosowaniem algorytmów do estymacji ryzyka (np. Adjuvant!Online i/lub Nottingham Prognostic Index itp. w raku piersi);

⁷³ Romiszewska, M., & Malinowska, I. (2017). Zaburzenia genetyczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, ich znaczenie kliniczne i terapeutyczne. *Acta Haematologica Polonica*, 48(4), 300-307.

⁷⁴ Armes, J. E., Price, G., & Venter, D. J. (2003, July). The use of gene expression profiling in tumour classification and management. In *Cancer Forum* (Vol. 27, No. 2, p. 106). The Cancer Council Australia.

⁷⁵ Armes, J. E., Price, G., & Venter, D. J. (2003, July). The use of gene expression profiling in tumour classification and management. In *Cancer Forum* (Vol. 27, No. 2, p. 106). The Cancer Council Australia.

⁷⁶ Armes, J. E., Price, G., & Venter, D. J. (2003, July). The use of gene expression profiling in tumour classification and management. In *Cancer Forum* (Vol. 27, No. 2, p. 106). The Cancer Council Australia.

⁷⁷ Armes, J. E., Price, G., & Venter, D. J. (2003, July). The use of gene expression profiling in tumour classification and management. In *Cancer Forum* (Vol. 27, No. 2, p. 106). The Cancer Council Australia.

⁷⁸ Grząśko, N., Jamrozik, K., Dmoszyńska, A., Giannopoulos, K., (2018). Nowe terapie w leczeniu szpiczaka z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. *Acta Haematologica Polonica*. 49(3), 102-111.

⁷⁹ Berry, D., Materin, M., A., (2017) Gene Expression Profiling in Uveal Melanoma. *American Academy of Ophthalmology. EyeNet Magazine*. Jul 2017, 35-37.

⁸⁰ Pawliczak, R., & Kowalski, M. L. (2001). Badanie ekspresji genów metodą *microarray* – perspektywy wykorzystania w medycynie. *Alergia Astma Immunologia*, 6, 77-83.

- brakiem komparatora.

Na podstawie przekazanych opinii eksperckich, a także w związku z informacjami uzyskanymi w ramach analizy problemu decyzyjnego nie zależano analizy do konkretnego komparatora, gdyż nie odnaleziono technologii alternatywnej, która (zgodnie z definicją zawartą w wytycznych AOTMiT) w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię.

4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 12–13.01.2020 r. przeszukano strony polskich oraz międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji zajmujących się problematyką nowotworów i dziedzina genetyki oraz internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących GEP w chorobach nowotworowych.

Przeszukano strony internetowe towarzystw związanych z rekomendacjami klinicznymi, zgodnie z wykazem internetowych źródeł informacji: Guidelines International Network (GIN⁸¹), Trip DataBase (TRIP⁸²), National Health and Medical Research Council (NHMRC⁸³), National Institute for Health and Care Excellence (NICE⁸⁴), National Guideline Clearinghouse (NGC⁸⁵; w ramach Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ), The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP⁸⁶), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN⁸⁷), Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE⁸⁸) oraz strony innych agencji HTA (m.in. CADTH, LBI of HTA, TLV etc.) HealthInsite/HealthDirect [Australian Government initiative – AGI⁸⁹]; strony towarzystw naukowych, m.in. American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), National Cancer Institute, European Society of Human Genetics, American Society of Human Genetics, American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Unia Onkologii, Polskie Towarzystwo Genetyczne.

Do opracowania włączono łącznie 25 rekomendacji w następujących jednostkach chorobowych:

- rak piersi (10 wytycznych: NICE 2018, ASCO 2017, EGAPP 2016, CCO 2016, St Gallen 2015, 2017 i 2019, ESMO 2015 i 2019, NCCN 2019);
- nowotwory o nieznanym ognisku pierwotnym (3 wytyczne: NCCN 2020, ESMO 2015, NICE 2010);
- czerniak skóry (1 wytyczne: NCCN 2020);
- czerniak złośliwy błony śluzowej oka (1 wytyczne: NCCN 2019);
- rak pęcherza moczowego (1 wytyczne: NCCN 2016);
- szpiczak mnogi (2 wytyczne: NCCN 2020, MayoClinic 2013);
- chłoniak złośliwy (1 wytyczne: ESMO 2016);
- rak prostaty (2 wytyczne: NCCN 2020, ASCO 2019);
- rak odbytu (1 wytyczne: NCCN 2020); i jelita grubego (1 wytyczne: NCCN 2020);
- rak tarczycy (1 wytyczne: NCCN 2020)
- niedrobnokomórkowy rak płuca (1 wytyczne: NCCN 2020).

Wszystkie odnalezione wytyczne w przedmiotowym wskazaniu powstały na podstawie przeglądów literatury (systematycznych lub niesystematycznych) oraz konsensusu eksperckiego bądź stanowią zaktualizowaną wersję poprzednich wytycznych. Podsumowanie najważniejszych odnalezionych informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

⁸¹ Pozyskano z: <https://www.g-i-n.net>, dostęp 25.02.2019

⁸² Pozyskano z: www.tripdatabase.com, dostęp 25.02.2019

⁸³ Pozyskano z: <https://nhmrc.gov.au>, dostęp 25.02.2019

⁸⁴ Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance>, dostęp 25.02.2019

⁸⁵ Pozyskano z: <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>, dostęp 25.02.2019

⁸⁶ Pozyskano z: <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines>, dostęp 25.02.2019

⁸⁷ Pozyskano z: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>, dostęp 25.02.2019

⁸⁸ Pozyskano z: <http://kce.fgov.be>, dostęp 25.02.2019

⁸⁹ Pozyskano z: <https://www.healthdirect.gov.au>, dostęp 25.02.2019

Tabela 6. Zestawienie zaleceń dotyczących stosowania profilowania ekspresji genów (GEP) we wskazaniu: nowotwory

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| Rak piersi (sutka) | |
| <p>NCCN 2019a⁹⁰</p> <p>National Comprehensive Cancer Network USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące zalecanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku raka piersi.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego w oparciu o przegląd dostępnych dowodów naukowych. Siła i kategoria zaleceń została opracowana zgodnie z <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i>⁹¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kategoria 1: zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; • Kategoria 2A: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; • Kategoria 2B: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; • Kategoria 3: zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów; istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa. <p><i>NCCN Categories of Preference</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowana interwencja: interwencje preferowane ze względu na wyższą skuteczność, korzystniejszy profil bezpieczeństwa, wyższą wiarygodność dowodów naukowych; oraz, w stosownych przypadkach, przystępność cenową • Inna zalecana interwencja: inne interwencje, dla których wykazano nieco mniejszą skuteczność, mniej korzystny profil bezpieczeństwa, lub zalecenia dot. tych technologii oparte są na mniej jednoznacznych dowodach naukowych; lub istotnie mniej przystępne cenowo przy analogicznych wynikach leczenia • Przydatne w pewnych okolicznościach: Inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (zdefiniowanych zgodnie z zaleceniem) <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się oznaczania statusu receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) w oparciu o testy mRNA lub testy wielogenowe. • Dane dotyczące stosowania testów molekularnych w prognosyce oraz predykcji korzyści z chemioterapii u mężczyzn z rakiem piersi są ograniczone. Dostępne wyniki badań sugerują, że wskaźnik nawrotu 21-genowego testu do profilowania ekspresji genów dostarcza, u mężczyzn z rakiem piersi, informacji prognostycznych (kategoria 2A). • U pacjentek z HER2-ujemnym, hormonozależnym rakiem piersi, bez zajęcia węzłów chłonnych należy rozważyć, przed podjęciem decyzji o systemowym leczeniu adjuwantowym wykonanie 21-genowego testu RT-PCT (Kategoria 1). Można rozważyć również inne prognostyczne testy wielogenowe (Tabela poniżej), które pomogą ocenić ryzyko nawrotu choroby, jednakże testy te nie zostały zwalidowane pod kątem predykcji korzyści ze stosowania chemioterapii adjuwantowej (kategoria 2A). • U pacjentek z rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych pachowych (nN1mi lub N1) można rozważyć wykonanie testów wielogenowych w celu oceny rokowania oraz oceny korzyści z zastosowania chemioterapii (kategoria 2A) (W tej grupie pacjentek wykazano wartość rokowniczą testów wielogenowych, jednakże nie wykazano wartości predykcyjnej w ocenie korzyści ze stosowania chemioterapii, jednakże testy te można wykorzystać do identyfikacji populacji niskiego ryzyka, która mogłaby uzyskać niewielką korzyść z dodatkowego leczenia chemioterapeutycznego i u której można zastosować odpowiednią terapię hormonalną. W przypadku testu 21-genowego, wtórna analiza prospektywnego badania sugeruje, że test ten ma wartość predykcyjną u pacjentek z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie. W odniesieniu do pozostałych testów wielogenowych nie udowodniono ich wartości predykcyjnej w ocenie korzyści ze stosowania chemioterapii). • Istnieje niewiele danych dotyczących roli testów wielogenowych u kobiet z 4 lub większą liczbą zajętych pachowych węzłów chłonnych. Decyzje o zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej w tej grupie powinny opierać się na czynnikach klinicznych (kategoria 2A). • Podsumowując, członkowie Panelu NCCN potwierdzają, że wiele testów zostało klinicznie zwalidowanych do prognozowania rokowania pacjentów w raku piersi. Na podstawie obecnie dostępnych danych Panel NCCN uważa, że 21-genowy test został najlepiej zwalidowany pod kątem |

⁹⁰ National Comprehensive Cancer Network. (2019). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Breast Cancer Version, 1*. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020

⁹¹ Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx, dostęp z 31.05.2019

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | |
|--------------------------------|---|---|----------|---|-----------------------------------|---|
| | zastosowania jako testu prognostycznego, a także w predykcji odpowiedzi na chemioterapię ogólnoustrojową. | | | | | |
| | Testy multigenowe stosowane przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych dot. zastosowania systemowej chemioterapii adjuwantowej w skojarzeniu z adjuwantową terapią hormonalną | | | | | |
| | Test | Predykcja | Prognoza | Kategoria preferencji interwencji wg NCCN (Kategoria siły dowodów i konsensusu wg NCCN) | Ryzyko nawrotu | Uwagi |
| | 21-genowy (Oncotype Dx) (dla pN0 lub bez zajęcia węzłów chłonnych) | Tak | Tak | Preferowana (kategoria 1) | <26 | U pacjentek w wieku ≤ 50 lat oraz RS: 16-25 należy rozważyć zastosowanie chemioterapii w skojarzeniu z terapią hormonalną. |
| | | | | | 26-30 | Przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej w skojarzeniu z terapią hormonalną, u pacjentek z RS: 26-30, powinno się rozważyć dodać kowe kliniczne i patologiczne czynniki ryzyka. |
| | | | | | ≥31 | U pacjentek z T1b/c i T2, rakiem piersi hormono zależnym, HER2-ujemnym i bez zajęcia węzłów chłonnych z punktacją ryzyka RS ≥31, zaleca się zastosowanie chemioterapii w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym. |
| | 21-genowy (Oncotype Dx) (dla pN+ lub z zajęciem węzłów chłonnych) | N/A (w oczekiwaniu na wyniki badania RxPONDER) | Tak | Inna zalecana (kategoria 2A) | Niskie (<18) | Wskaźnik nawrotów RS jest czynnikiem prognostycznym u kobiet z hormono zależnym rakiem piersi, z zajęciem węzłów chłonnych, otrzymujących monoterapię hormonalną. W przypadku guzów hormono zależnych, HER2-ujemnych, z zajęciem węzłów chłonnych, należy mieć na uwadze, że optymalna wartość graniczna wskaźnika RS (<11 vs. <18) jest nadal nieznana, zarówno w odniesieniu do oceny ryzyka nawrotu choroby (prognoza), jak i przewidywania korzyści z zastosowania chemioterapii adjuwantowej (predykcja). |
| | | | | | Średnie (18-30) lub wysokie (≥31) | Ze względu na wyższe ryzyko nawrotu odległego, u pacjentów z guzami hormono zależnymi, 1-3 zajętejmi węzłami chłonnymi i wskaźnikiem ryzyka RS ≥18 powinno rozważyć się zastosowanie chemioterapii adjuwantowej w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym. |
| | 70-genowy (MammaPrint) (dla nie zajętych węzłów chłonnych i z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych) | Nie określono | Tak | Inna zalecana (kategoria 1) | Niskie | W grupie pacjentów z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych dodatkowa korzyść z chemioterapii uzupełniającej może być niewielka. |
| | | | | | Wysokie | Test ten został zatwierdzony przez FDA u kobiet z rakiem sutka z ER+ lub ER- w celu kwalifikacji do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka nawrotu. Test nie został zatwierdzony w celu przewidywania korzyści z adjuwantowego leczenia systemowego. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | |
|---|---|---------------|-----|------------------------------|--|--|
| | 50-genowy (PAM 50) (dla nie zajętych węzłów chłonnych i z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych) | Nie określono | Tak | Inna zalecana (kategoria 2A) | Bez zajęcia węzłów chłonnych Niskie (0-40) Bez zajęcia węzłów chłonnych Średnie (41-60) Bez zajęcia węzłów chłonnych Wysokie (61-100) | Pacjenci z guzem hormonozależnym T1 i T2, HER2-ujemnym, bez zajęcia węzłów chłonnych, z niskim ryzykiem nawrotu, niezależnie od wielkości guza pierwotnego, klasyfikowani są w tej samej kategorii prognostycznej co pacjenci T1a – T1b, N0, M0. Test identyfikuje ponadto wewnętrzne podtypy raka piersi (luminalny A, luminalny B, HER2+ i podstawny rak piersi). |
| | 12-genowy (EndoPredict) (dla nie zajętych węzłów chłonnych i z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych) | Nie określono | Tak | Inna zalecana (kategoria 2A) | Z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych Niskie (0-40) Z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych Wysokie (41-100) | - |
| | Breast Cancer Index (BCI) | Nie określono | Tak | Inna zalecana (kategoria 2A) | Niskie ryzyko odległych nawrotów (0-5) Wysokie ryzyko odległych nawrotów (5,1-10) | Pacjenci z guzami hormonozależnymi T1 i T2, HER2-ujemnymi i bez zajęcia węzłów chłonnych, z niskim ryzykiem wg BCI, niezależnie od wielkości guza pierwotnego, klasyfikowani są w tej samej kategorii prognostycznej co T1a-T1b, N0, M0. Istnieją ograniczone dane dotyczące roli BCI w hormonozależnym, HER2-ujemnym raku piersi bez zajęcia węzłów chłonnych. |
| <p>pN+ – obecne w badaniu patologicznym przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych pN0 – brak zidentyfikowanych w badaniu patologicznym przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub stwierdzono izolowane komórki nowotworowe (ITC) N0 – brak zidentyfikowanych przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych lub stwierdzono izolowane komórki nowotworowe (ITC) M0 – brak klinicznych lub radiograficznych dowodów obecności przerzutów odległych T1 – guz pierwotny o średnicy ≤20 mm w największym wymiarze T1a – guz pierwotny o średnicy >1 mm oraz ≤5 mm w największym wymiarze (każdy pomiar > 1,0-1,9 mm należy zaokrąglić do 2 mm) T1b – guz pierwotny o średnicy >5 mm oraz ≤10 mm w największym wymiarze T1c – guz pierwotny o średnicy >10 mm oraz ≤20 mm w największym wymiarze T2 – guz pierwotny o średnicy >20 mm oraz ≤50 mm w największym wymiarze</p> <p><u>Klasyfikacja do grupy prognostycznego stopnia zaawansowania choroby (PPS – Pathological Prognostic Stage)⁹²</u></p> | | | | | | |

⁹² Pathological Prognostic Stage – klasyfikacja prognostycznego zaawansowania choroby określana u pacjentek z rakiem piersi, u których wykonano zabieg chirurgiczny. System klasyfikacji opiera się na kryteriach analogicznych jak w przypadku klasyfikacji klinicznej (Clinical Prognostic Stage); tj. kategoria TNM, kategoria Grade, ekspresja receptora HER2, ER oraz PR; uzupełnionej o informacje uzyskane podczas zabiegu chirurgicznego oraz analizy patologicznej materiału z resekcji.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------|---------------------|-------|---|----|---|----------------------|-------------------|-----------|-----------|-------|----|
| | <p>1. Badanie profilu genomowego nie jest wymagane do klasyfikacji patologicznej (PPS), jednakże profile genomowe mogą być wykonywane w celu określenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego.</p> <p>2. OncotypeDX jest jedynym panelem wielogenowym włączonym do klasyfikacji rokowniczego stopnia zaawansowania (PPS), ponieważ prospektywne dane poziomu I potwierdzają jego użyteczność u pacjentów z wynikiem RS poniżej 11. Przyszłe aktualizacje systemu stopniowania mogą uwzględniać wyniki z innych testów wielogenowych. Włączenie lub wyłączenie w tabeli stopniowania, testu Oncotype DX nie determinuje stosowania konkretnego testu i nie powinno ograniczać odpowiedniego klinicznego zastosowania, zgodnie z dostępnymi w trakcie leczenia dowodami, innych badań profilu genomowego.</p> <p>3. Przy określaniu grupy prognostycznego stopnia zaawansowania choroby, pacjentów u których był wykonywany test Oncotype DX z rakiem T1N0M0 lub T2N0M0, HER2– i ER+ oraz wynikiem wskaźnika RS < 11 należy klasyfikować do Grupy IA według PPS (Tabela poniżej).</p> <p>4. Jeżeli OncotypeDX nie był wykonywany, jego wynik jest niedostępny lub wynosi ≥ 11, to dla pacjentów z rakiem T1–2N0M0, HER2–, ER+ grupa rokownicza stopnia zaawansowania klinicznego ustalana jest na podstawie kategorii anatomicznych i biomarkerów.</p> <p>Klasyfikacja do grupy prognostycznego stopnia zaawansowania patologicznego u pacjentów z wynikiem testu Oncotype DX poniżej 11.</p> <table border="1" data-bbox="403 701 1447 860"> <thead> <tr> <th>TNM</th> <th>Stopień złośliwości</th> <th>HER2</th> <th>ER</th> <th>PR</th> <th>Grupa prognostycznego stopnia zaawansowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T1 N0 M0 T2 N0 M0</td> <td>Każdy (GX, G1-G4)</td> <td>Negatywny</td> <td>Pozytywny</td> <td>Każdy</td> <td>IA</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>TNM – system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu opartego na ocenie wielkości guza pierwotnego (T), ocenie stanu regionalnych węzłów chłonnych (N) oraz obecności/braku przerzutów odległych (M)⁹³.</i></p> <p><i>HER2 – status receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu</i></p> <p><i>ER – status receptorów estrogenowych</i></p> <p><i>PR – status receptorów progesteronowych</i></p> | TNM | Stopień złośliwości | HER2 | ER | PR | Grupa prognostycznego stopnia zaawansowania | T1 N0 M0 T2 N0 M0 | Każdy (GX, G1-G4) | Negatywny | Pozytywny | Każdy | IA |
| TNM | Stopień złośliwości | HER2 | ER | PR | Grupa prognostycznego stopnia zaawansowania | | | | | | | | |
| T1 N0 M0 T2 N0 M0 | Każdy (GX, G1-G4) | Negatywny | Pozytywny | Każdy | IA | | | | | | | | |
| <p>ESMO 2019⁹⁴</p> <p>ESMO 2015a⁹⁵</p> <p>European Society for Medical Oncology</p> <p>Europa - opracowanie międzynarodowe</p> | <p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki, leczenia i kontroli pacjentów z pierwotnym rakiem piersi.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowano zgodnie ze standardami ESMO dla opracowywania wytycznych dotyczących praktyki klinicznej. Literatura wybrana przez autorów-ekspertów (brak określenia metody doboru). Ocena poziomu dowodów oraz stopnia zaleceń na bazie zaadaptowanego instrumentu, „Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading Systema” została przedstawiona poniżej:</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych; II. Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższej jakości metodologicznej) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z wykazaną heterogenicznością; III. Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych; IV. Dowody oparte na wynikach retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych; V. Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów. <p><i>Siła zalecenia:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> A. Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie rekomendowane; B. Silne lub umiarkowane dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane; | | | | | | | | | | | | |

⁹³ Pozyskano z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>, dostęp z 31.05.2019 r.

⁹⁴ Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., ... & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30, 1194–1220.

⁹⁵ Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., ... & Cardoso, F. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 26(suppl_5), v8-v30.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <p>C. Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności postępowania lub korzyści mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub szkodami (zdarzenia niepożądane, koszty etc.); do stosowania opcjonalnego (nieobowiązkowe);</p> <p>D. Umiarkowane (pośredniej jakości) dowody naukowe przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania, powszechnie nierekomendowane;</p> <p>E. Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub działania niepożądane; zdecydowanie nierekomendowane.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> W celu uzupełnienia oceny patologicznej oraz oceny ewentualnych korzyści z zastosowania chemioterapii uzupełniającej (adjuwantowej) u chorych z pierwotnym rakiem piersi można wykorzystać zwalidowany profil ekspresji genów (GEP), w tym testy takie jak MammaPrint (Agendia Amsterdam, the Netherlands), Oncotype DX Recurrence Score (Genomic Health, Redwood City, CA), Prosigna (Nanostring technologies, Seattle, WA), Endopredict (Myriad Genetics) oraz Breast Cancer Index (Biotheranostics, Inc., San Diego, CA), wszystkie testy za wyjątkiem MammaPrint przeznaczone są tyko dla pacjentów z ER+ wczesnym rakiem piersi [poziom dowodów I, siła zalecenia A]. W przypadku niepewności dotyczącej wskazań do chemioterapii uzupełniającej (po rozważeniu wyników innych testów) można zastosować testy GEP, takie jak MammaPrint [poziom dowodów I, siła zalecenia A], Oncotype DX [poziom dowodów I, siła zalecenia A], Prosigna i Endopredict, Breast Cancer Index jeśli są dostępne. Testy te mogą określić ryzyko nawrotu, a także przewidzieć potencjalnie korzyści z chemioterapii. Panel ekspresji uPA-PAI1 lub wielogenowych, takich jak MammaPrint, Oncotype DX, EndoPredict, Prosigna lub Breast Cancer Index mogą być stosowane w połączeniu oceną czynników kliniczno-patologicznych, w celu wsparcia podejmowania systemowych decyzji dotyczących leczenia u pacjentów, których decyzje są trudne, z rakiem piersi podtypu luminalnego B/ HER2 ujemnym i bez zajęcia węzłów chłonnych / z zajęciem węzłów chłonnych od 1 do 3 [poziom dowodów I, siła zalecenia A]. <p>Autorzy wytycznych zgadzają się z rekomendacjami St Gallen 2013 i St Gallen 2015, które zalecają, dla przypadków luminalnych z niejasnymi wskazaniami do chemioterapii, że decyzja o systemowej terapii adjuwantowej powinna być oparta na fenotypie, określanym przez ocenę ER/ PgR, HER2 i Ki67, z selektywną pomocą testów genomicznych, gdy są dostępne (w szczególności MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna ROR i Endopredict). Należy podkreślić, że ustalenie rzeczywistego fenotypu tylko z zastosowaniem IHC/fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ nie jest dokładne. Warunkiem korzystania z takiej zastępczej oceny jest korzystanie z wystandaryzowanych testów i drobiazgową kontrola jakości. (ESMO 2015a)</p> |
| <p>St Gallen 2019⁹⁶ St Gallen International Expert Consensus Europa - opracowanie międzynarodowe</p> | <p>Wytyczne dotyczące szacowania korzyści z terapii wczesnego raka piersi. Wśród uwzględnionych w publikacji kwestii odniesiono się również do profilowania genomowego w ww. chorobie nowotworowej.</p> <p>Metodyka: Wytyczne zostały opracowane w wyniku konsensusu panelu eksperckiego St Gallen i przedstawione podczas <i>16th St Gallen International Breast Cancer Conference</i> (2019).</p> <p>Rekomendacje:</p> <p>Chemioterapia u pacjentów ER+, HER2-, panel zdecydowanie poparł wartość testów genomowych w celu ustalenia, czy zalecić chemioterapię w guzach T1/T2 N0, guzach T3 N0 i TxN1 (od jednego do trzech dodatnich węzłów chłonnych).</p> |
| <p>NICE 2018⁹⁷ National Institute for Health and Care Excellence Wielka Brytania (UK)</p> | <p>Wytyczne dotyczące analizy profilowania guza w celu podejmowania decyzji o stosowaniu chemioterapii adjuwantowej we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi. Jest to aktualizacja wytycznych z 2013 r.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego i konsensusu eksperckiego.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ol style="list-style-type: none"> Profilowanie nowotworu za pomocą testów EndoPredict (EPclin score; 12-genowy profil), Oncotype DX Breast Recurrence Score (21-genowy profil) i Prosigna (50-genowy profil) zaleca się jako opcję w podejmowaniu decyzji o chemioterapii adjuwantowej u osób z rakiem piersi we |

⁹⁶ Burstein, H. J., Curigliano, G., Loibl, S., Dubsy, P., Gnant, M., Poortmans, P., ... & Senn, H. J. (2019). Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*, 30(10), 1541-1557.

⁹⁷ Metastatic malignant disease of unknown primary origin in adults: diagnosis and management [CG104]. *Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg104/chapter/1-Guidance>, dostęp 11.02.2019*

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <p>wczesnym stadium zaawansowania z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego (ER+) i bez ekspresji HER2⁹⁸, bez zajęcia węzłów chłonnych (z m kropczkami), wyłącznie w sytuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pośredniego ryzyka przerzutów odległych określonego na podstawie zwalidowanego narzędzia takiego jak PREDICT lub indeksu prognostycznego Nottingham (Nottingham Prognostic Index). Dowody naukowe sugerują, że powyższe testy mogą pomóc w prognozowaniu ryzyka odległych nawrotów w powyższej grupie pacjentów. Dowody naukowe są najsilniejsze dla grupy pacjentów bez przerzutów do węzłów chłonnych prawdopodobnie z mikroprzerzutami. Ponadto, test Oncotype DX Breast Recurrence może pomóc przewidzieć, którzy pacjenci odpowiedzą na chemioterapię [<i>dowody naukowe o niepewnej jakości</i>]; • wyniki testu pozwoliłyby podjąć pacjentowi wraz z lekarzem decyzję o zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej uwzględniając preferencje pacjenta; • dostępu do testów na warunkach uzgodnionych pomiędzy NHS a dostawcami testów (firmami); • klinicyści i firmy udostępniają aktualne, kompletne i możliwe do połączenia dane z testów <i>National Cancer Registration and Analysis Service</i> na zasadach dotyczących gromadzenia danych uzgodnionych z NICE. <p>2. Test MammaPrint (70-genowy profil) <u>nie jest zalecany</u> w celu wspierania decyzji o wdrożeniu chemioterapii adjuwantowej u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania z ekspresją receptora estrogenowego (ER+) i bez ekspresji HER2, bez zajęcia węzłów chłonnych ze względu na brak opłacalności. <u>Obecne postępowanie jest bardziej efektywne kosztowe niż zastosowanie MammaPrint.</u></p> <p>3. Test IHC4+C <u>nie jest zalecany</u> w celu wspierania decyzji o wdrożeniu chemioterapii adjuwantowej u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania z ekspresją ER i bez ekspresji HER2, bez zajęcia węzłów chłonnych ze względu na niepewną użyteczność diagnostyczną testu.</p> |
| <p>ASCO 2017⁹⁹</p> <p>American Society of Clinical Oncology Clinical Practice USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące stosowania testu MammaPrint w celu wsparcia decyzji klinicznych dot. systemowego leczenia adjuwantowego u kobiet z inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego, przygotowane na podstawie niżej opisanej klasyfikacji dowodów¹⁰⁰.</p> <p>Jakość dowodów:</p> <p><i>Wysoka – Wysoki poziom pewności, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych (np. korzyści przewyższają szkody) i że mało prawdopodobne jest, iż dalsze badania zmienią wielkość albo kierunek efektów końcowych.</i></p> <p><i>Umiarkowana – Umiarkowany poziom pewności, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych. Mało prawdopodobne jest, iż dalsze badania zmienią kierunek efektów końcowych; jednak mogą zmienić ich wielkość.</i></p> <p><i>Niska – Niski poziom pewności, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych. Dalsze badania mogą zmienić wielkość albo kierunek efektów końcowych.</i></p> <p><i>Niewystarczająca – Dowody naukowe są niewystarczające, aby określić prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych. Dalsze badania mogą dostarczyć lepszych informacji w tym zakresie. Zasadne jest, aby opisując punkty końcowe związane z tym zakresem, wykorzystać jednomyślną opinię ekspertów.</i></p> <p>Siła zaleceń</p> <p><i>Silne – Jest wysoki poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Bazuje to na (1) silnych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach z małymi lub nielicznymi wyjątkami; (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości</i></p> |

⁹⁸ receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2

⁹⁹ Krop, I., Ismaila, N., Andre, F., Bast, R.C., Barlow, W., Collyar, D.E., Hammond, M.E., Kuderer, N.M., Liu, M.C., Menkel, R.G., Van Poznak, C., Wolff, A.C., Stearns, V. (2017) Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 20;35(24):2838-2847

¹⁰⁰ American Society of Clinical Oncology. (2018). Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Methodology Supplement.* Pozyskano z: https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.2017.76.6394/suppl_file/ms_2017.766394.pdf, dostęp 11.02.2019

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p><i>badania; i/lub (4) stopniu zgody ekspertów. Inne przekonujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za silne.</i></p> <p><i>Umiarkowane – Jest umiarkowany poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Bazuje to na (1) ograniczonych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach z istotnymi wyjątkami; (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania; i/lub (4) stopniu zgody ekspertów. Inne, przekonujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za umiarkowane.</i></p> <p><i>Słabe – Jest pewien poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Bazuje to na (1) dobrych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach z małymi lub nielicznymi wyjątkami; (3) zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania; i/lub (4) stopniu zgody ekspertów. Inne przekonujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za słabe.</i></p> <p>Rekomendacje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lekarze mogą użyć 21-genowego profilu (Oncotype DX; Genomic Health, Redwood, CA) u kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania z receptorem estrogenowym (ER+) lub progesteronowym (PgR+) oraz bez ekspresji HER2, bez zajęcia węzłów chłonnych w celu wsparcia decyzji w zakresie systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>oparte dowodach wysokiej jakości, siła rekomendacji: silna</i>]. <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów w wieku powyżej 50 lat, u których wynik testu Oncotype DX wynosi RS <26 oraz w przypadku pacjentów w wieku 50 lat lub młodszych, u których wynik testu Oncotype DX wynosi RS <16, chemioterapia nie przynosi żadnej korzyści. Klinicyści mogą oferować samą terapię hormonalną [<i>oparte na dowodach wysokiej jakości, siła rekomendacji: silna</i>]. • W przypadku pacjentów w wieku 50 lat lub młodszych z wynikiem testu Oncotype DX wynosi RS: 16–25 klinicyści mogą zaoferować leczenie chemoendokrynnie (<i>chemoendocrine therapy</i>) [<i>oparte na dowodach umiarkowanej jakości, siła rekomendacji: umiarkowana</i>]. • Pacjentów z wynikiem testu Oncotype DX RS >30 należy uznać za kandydatów do leczenia chemoendokrynnego [<i>oparte na dowodach wysokiej jakości, siła rekomendacji: silna</i>]. • W oparciu o konsensus panelu ekspertów, onkolodzy mogą oferować leczenie chemoendokrynnie pacjentom z wynikiem Oncotype DX RS od 26 do 30 [<i>niewystarczająca jakość dowodów, siła rekomendacji: umiarkowana</i>]. 2. Lekarze nie powinni stosować 21-genowego profilu (Oncotype DX; Genomic Health) u kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania z ER+/PgR+ oraz bez ekspresji HER2-, z przerzutami do węzłów chłonnych w celu wsparcia decyzji w zakresie systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>oparte dowodach umiarkowanej jakości, siła rekomendacji: umiarkowana</i>]. 3. Lekarze nie powinni stosować 21-genowego profilu (Oncotype DX; Genomic Health) u kobiet z rakiem piersi z ekspresją HER2+ lub potrójnie negatywnym rakiem [ER(-), PgR(-), HER2(-)] w celu podejmowania decyzji o systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>nieformalny konsensus, niewystarczająca jakość dowodów, siła rekomendacji: silna</i>]. 4. Lekarze mogą użyć 12-genowego profilu (EndoPredict; Sividon Diagnostics, Koln, Niemcy) u kobiet z rakiem piersi z ekspresją ER+ lub PgR+, oraz bez ekspresji HER 2-, bez zajęcia węzłów chłonnych w celu wsparcia decyzji w zakresie systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>oparte dowodach umiarkowanej jakości, siła rekomendacji: umiarkowana</i>]. 5. Lekarze nie powinni stosować 12-genowego profilu (EndoPredict; Sividon Diagnostics) u kobiet z rakiem piersi z ER+/PgR+ oraz bez ekspresji HER 2, z przerzutami do węzłów chłonnych w celu wsparcia decyzji w zakresie systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>oparte dowodach; jakość dowodów niewystarczająca, siła rekomendacji: umiarkowana</i>]. 6. Lekarze nie powinni stosować 12-genowego profilu (EndoPredict; Sividon Diagnostics) u kobiet z rakiem piersi z ekspresją HER2 lub potrójnie negatywnym rakiem w celu podejmowania decyzji o systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>nieformalny konsensus, niewystarczająca jakość dowodów, siła rekomendacji: silna</i>]. 7. U kobiet z rakiem piersi z ER+/PgR+, bez ekspresji HER2 i bez przerzutów do węzłów chłonnych test MammaPrint (Agendia, Irvine, CA) może być stosowany u kobiet z wysokim ryzykiem klinicznym wg klasyfikacji MINDACT¹⁰¹ w celu podjęcia decyzji o wstrzymaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej ze względu na zdolność do określenia populacji z dobrą prognozą w której korzyści |

¹⁰¹ Kryteria klasyfikacji ryzyka klinicznego zdefiniowane w badaniu randomizowanym III fazy MINDACT ("Microarray in node-negative and one to three positive lymph node disease may avoid chemotherapy") dotyczącego oceny MammaPrint w populacji 6,693 kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <p>z chemioterapii będą prawdopodobnie ograniczone [<i>oparte na dowodach wysokiej jakości; siła rekomendacji: silna</i>].</p> <ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="453 342 1453 517">8. U kobiet z rakiem piersi z ER+/PgR+, bez ekspresji HER2 i bez przerzutów do węzłów chłonnych test MammaPrint (Agendia, Irvine, CA) nie powinien być stosowany u kobiet z niskim ryzykiem klinicznym wg klasyfikacji MINDACT w celu podjęcia decyzji o wstrzymaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej, ponieważ kobiety z rakiem piersi o niskim ryzyku klinicznym mają dobre wyniki kliniczne i nie wydaje się, aby chemioterapia w ich przypadku przynosiła korzyści, nawet w przypadku wysokiego ryzyka określonego na podstawie analizy genomicznej [<i>oparte na dowodach wysokiej jakości; siła rekomendacji: silna</i>]. <li data-bbox="453 533 1453 730">9. Jeśli u kobiet z rakiem piersi z ER+/PgR+, bez ekspresji HER2 z przerzutami do węzłów chłonnych (od jednego do trzech) oraz wysokim ryzykiem klinicznym wg klasyfikacji MINDACT¹ można użyć testu MammaPrint (Agendia) w celu podjęcia decyzji o wstrzymaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej, gdyż test pozwala na określenie populacji pacjentów z dobrą prognozą, w której korzyści z chemioterapii będą prawdopodobnie ograniczone. Jednakże należy poinformować pacjenta, że nie można wykluczyć, że chemioterapia przyniesie korzyści, szczególnie u pacjentów z zajęciem więcej niż jednym węzłem chłonny [oparte na dowodach wysokiej jakości; siła rekomendacji: umiarkowana]. <li data-bbox="453 745 1453 898">10. Jeśli u kobiet z rakiem piersi z ER+/PgR+, bez ekspresji HER2 z przerzutami do węzłów chłonnych (od jednego do trzech) oraz niskim ryzykiem klinicznym wg klasyfikacji MINDACT nie powinno się stosować MammaPrint (Agendia) w celu podjęcia decyzji o wstrzymaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej. Dostępne dowody naukowe są niewystarczające, aby określić użyteczność kliniczną w tej populacji pacjentek [<i>nieformalny konsensus; niska jakość dowodów, siła rekomendacji: umiarkowana</i>]. <li data-bbox="453 913 1453 1039">11. U kobiet z rakiem piersi z ekspresją HER2 lekarz nie powinien stosować testu MammaPrint (Agendia) w celu podjęcia decyzji o stosowaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej. Niezbędne są dalsze badania, aby określić przydatność testu MammaPrint w grupie pacjentek z tym podtypem nowotworu, które otrzymują również leczenie ukierunkowane na aktywność receptora HER2 [<i>nieformalny konsensus, niska jakość dowodów, siła rekomendacji: umiarkowana</i>]. <li data-bbox="453 1055 1453 1153">12. U kobiet z rakiem piersi z ER-/PgR- oraz bez ekspresji HER2 – potrójnie negatywny rak piersi, lekarz nie powinien stosować testu MammaPrint (Agendia) w celu podjęcia decyzji o stosowaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>nieformalny konsensus, niewystarczająca jakość dowodów, siła rekomendacji: silna</i>]. <li data-bbox="453 1169 1453 1294">13. U kobiet z rakiem piersi z ER+/PgR+, oraz bez ekspresji HER2 bez zajęcia węzłów chłonnych, lekarz może użyć testu PAM50 ROR score (<i>Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay</i>; NanoString Technologies, Seattle, WA) w połączeniu z innymi parametrami kliniczno-patologicznymi w celu podjęcia decyzji o stosowaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>oparte na dowodach wysokiej jakości; siła rekomendacji: silna</i>]. <li data-bbox="453 1310 1453 1435">14. U kobiet z rakiem piersi z ER+/PgR+, oraz bez ekspresji HER 2 z przerzutami do węzłów chłonnych, lekarze nie powinni stosować PAM50 ROR score (<i>Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay</i>; NanoString Technologies) w celu podjęcia decyzji o stosowaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>oparte na dowodach umiarkowanej jakości; siła rekomendacji: umiarkowana</i>]. <li data-bbox="453 1451 1453 1550">15. U kobiet z rakiem piersi z ekspresją HER2 lekarz nie powinien stosować testu PAM50 ROR score (<i>Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay</i>; NanoString Technologies) w celu podjęcia decyzji o stosowaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>nieformalny konsensus, niewystarczająca jakość dowodów, siła rekomendacji: silna</i>]. <li data-bbox="453 1565 1453 1664">16. U kobiet z potrójnie negatywnym rakiem piersi, lekarze nie powinni stosować testu PAM50 ROR score (<i>Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay</i>; NanoString Technologies) w celu podjęcia decyzji o stosowaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>nieformalny konsensus, niewystarczająca jakość dowodów, siła rekomendacji: silna</i>]. <li data-bbox="453 1680 1453 1778">17. U kobiet z rakiem piersi z ER+/PgR+, oraz bez ekspresji HER 2, bez zajęcia węzłów chłonnych, lekarz może użyć testu Breast Cancer Index (bioTheranostics, San Diego, CA) w celu podjęcia decyzji o stosowaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>oparte na dowodach umiarkowanej jakości; siła rekomendacji: umiarkowana</i>]. <li data-bbox="453 1794 1453 1892">18. U kobiet z rakiem piersi z ER+/PgR+, oraz bez ekspresji HER 2 z zajęciem węzłów chłonnych lekarz nie powinien stosować testu Breast Cancer Index (bioTheranostics, San Diego, CA) w celu podjęcia decyzji o stosowaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>nieformalny konsensus, niewystarczająca jakość dowodów, siła rekomendacji: silna</i>]. <li data-bbox="453 1908 1453 2007">19. U kobiet z rakiem piersi z ekspresją HER2 lub potrójnie negatywnym rakiem piersi lekarz nie powinien stosować testu Breast Cancer Index (bioTheranostics, San Diego, CA) w celu podjęcia decyzji o stosowaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej [<i>nieformalny konsensus, niewystarczająca jakość dowodów, siła rekomendacji: silna</i>]. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <p>20. U kobiet z rakiem piersi z ER+/PgR+, oraz bez ekspresji HER2 z lub bez zajęcia węzłów chłonnych, lekarz nie powinien stosować analizy 5-białkowej Mammostrat (GE Healthcare, Aliso Viejo, CA) w celu podjęcia decyzji o stosowaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej [oparte na dowodach umiarkowanej jakości; siła rekomendacji: umiarkowana].</p> <p>21. U kobiet z rakiem piersi z ekspresją HER2 lub potrójnie negatywnym rakiem piersi lekarz nie powinien stosować analizy 5-białkowej Mammostrat (GE Healthcare, Aliso Viejo, CA) w celu podjęcia decyzji o stosowaniu systemowej chemioterapii adjuwantowej [nieformalny konsensus, niewystarczająca jakość dowodów, siła rekomendacji: silna].</p> <ul style="list-style-type: none"> • U kobiet z rakiem piersi z ER+/PgR+, oraz bez ekspresji HER2, bez zajęcia węzłów chłonnych w okresie 5 lat leczenia endokrynologicznego bez nawrotów choroby, lekarz nie powinien stosować wieloparametrowych testów ekspresji genów ani białkowych (Oncotype DX, EndoPredict, PAM50, Breast Cancer Index) w celu podejmowania decyzji dotyczących rozszerzenia leczenia endokrynologicznego [oparte na dowodach umiarkowanej jakości; siła rekomendacji: umiarkowana]. |
| <p>St Gallen 2017¹⁰²</p> <p>St Gallen International Expert Consensus</p> <p>Europa – opracowanie międzynarodowe</p> | <p>Wytyczne dotyczące przeglądu nowych istotnych dowodów nt. lokoregionalnych i ogólnoustrojowych terapii raka piersi we wczesnym okresie. Wśród uwzględnionych w publikacji kwestii odniesiono się również do profilowania genomowego w ww. chorobie nowotworowej.</p> <p>Metodyka: Wytyczne zostały opracowane w wyniku konsensusu panelu eksperckiego St Gallen i przedstawione podczas <i>15th St Gallen International Breast Cancer Conference</i> (2017).</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panel ekspercki zaaprobował analizy sygnatur ekspresji genów, które pozwalają na unknęcie chemioterapii u wielu pacjentów z rakiem piersi [z receptorami estrogenowymi (ER+) w komórkach nowotworu]. Członkowie panelu zgodnie stwierdzili, że liczba sygnatur ekspresji genów służyła jako marker prognostyczny w ustalaniu adjuwantowej terapii hormonalnej w nowotworach piersi (bez zajęcia węzłów), uwzględniając PAM50 ROR score, EpClin score oraz Breast Cancer Index (celem oceny prawdopodobieństwa nawrotu raka piersi, dzięki temu wspomagając zaplanowanie najbardziej optymalnego leczenia). • Przedmiotem dyskusji w ww. zakresie było powszechne wskazanie do testowania wielogenowego w ER+ nowotworach piersi. Ustalono jednak, że testy wielogenowe nie powinny być jedynym czynnikiem brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o kontynuacji lub unknęciu chemioterapii. • Panel St Gallen podkreślał, że w zakresie profilowania ekspresji genów w dużej mierze sugerował się wynikami dostępnych badań prospektywnych: MINDACT¹⁰³ oraz TAILORx¹⁰⁴ i West German Plan-B¹⁰⁵. <p>Ekspersi zgodzili się co do tego, że profilowanie ekspresji genów oferuje informacje, które mogą ulepszyć rokowanie dla pacjentów z nowotworem piersi z przerzutami do węzłów. Jednakże Panel St Gallen nie poparł jednomyślnie zastosowania ww. profilowania celem podejmowania decyzji terapeutycznych co do chemioterapii adjuwantowej w przypadkach z przerzutami do węzłów.</p> |
| <p>EGAPP 2016¹⁰⁶</p> <p>Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention Working Group</p> | <p>Wytyczne dotyczące zastosowania profilowania ekspresji genów w postaci testu Oncotype DX celem podjęcia decyzji co do efektywnego leczenia pacjentek z rakiem piersi. Populację docelową zaleceń stanowiły kobiety w I lub II stadium nowotworu piersi, HR-pozytywne, z wynikiem HER2¹⁰⁷ ujemnym, z zajęciem węzłów chłonnych (LN+) lub bez zajęcia węzłów chłonnych (LN-), otrzymujące terapię hormonalną.</p> |

¹⁰² Curigliano, G., Burstein, H. J., P Winer, E., Gnant, M., Dubsy, P., Loibl, S., ... & Thürlimann, B. (2017). De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*, 28(8), 1700-1712.

¹⁰³ Cardoso, F., van't Veer, L. J., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delalogue, S., ... & Glas, A. M. (2016). 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 717-729.

¹⁰⁴ Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., ... & Zujewski, J. (2015). Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2005-2014.

¹⁰⁵ Gluz, O., Nitz, U. A., Christgen, M., Kates, R. E., Shak, S., Clemens, M., ... & Kusche, M. (2016). West German Study Group Phase III PlanB Trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol*, 34(20), 2341-2349.

¹⁰⁶ Calonge, N., Klein, R. D., Berg, J. S., Campos-Outcalt, D., Djulbegovic, B., Ganiats, T. G., ... & Richards, C. S. (2016). Recommendations from the EGAPP Working Group: does the use of Oncotype DX tumor gene expression profiling to guide treatment decisions improve outcomes in patients with breast cancer?. *GENETICS IN MEDICINE*, 18(8), 770-779.

¹⁰⁷ receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| <p>USA</p> | <p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014¹⁰⁸)</i> i inne wytyczne kliniczne (np. <i>National Cancer Institute – Dana-Farber Cancer Institute; BlueCross BlueShield of Michigan</i> oraz <i>American Society of Clinical Oncology – Hasset 2012¹⁰⁹</i>) zalecają stosowanie testów typu Oncotype DX w określonych populacjach pacjentów jako pomoc w podejmowaniu decyzji dot. adjuwantowej chemioterapii. Test znajduje zastosowanie w wielu ośrodkach klinicznych na terenie USA. Jednak jak podkreślają wyniki prac grupy roboczej EGAPP, do momentu uzyskania ostatecznych dowodów przydatności klinicznej ww. testów profilowania ekspresji genów, klinicyści podejmują decyzję o jego zastosowaniu indywidualnie w stosunku do każdego pacjenta. Natomiast jeśli dany test jest już oferowany, wymaga on dokładnego przedyskutowania z pacjentem potencjalnych szkód i korzyści oraz dostarczenia odpowiednich materiałów edukacyjnych danemu pacjentowi.</p> <p>Metodyka: Przegląd raportów, dowodów i rekomendowanych stanowisk oraz przegląd systematycznych przeglądów użyteczności klinicznej, i efektywności kosztowej profilowania ekspresji genów (GEP) opublikowanych między 2009 a 2013 r.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p>Grupa robocza EGAPP doszła do wniosku, że z powodu niewystarczających dowodów, nie można wydać stosownych/jednoznacznych zaleceń dot. zastosowania w rutynowej praktyce terapeutycznej profilowania ekspresji genów na przykładzie testu Oncotype DX, celem podjęcia decyzji co do chemioterapii u pacjentek z HR+, LN- lub LN+ z rakiem piersi we wczesnym okresie poddanych terapii hormonalnej.</p> <p><i>Wiarygodność analityczna</i></p> <ul style="list-style-type: none"> W zaleceniach EGAPP z 2009 r. stwierdzono, że z powodu braku komparatora w postaci złotego standardu, nie można było oszacować czułości i swoistości testu Oncotype DX. W danej aktualizacji wytycznych kwestia ta nie została ponownie rozważona. <p><i>Trafność kliniczna</i></p> <ul style="list-style-type: none"> EGAPP odnalazła odpowiednie dowody pochodzące z dużych badań na czterech populacjach celem potwierdzenia związku między wynikami testu Oncotype DX a klinicznymi punktami końcowymi u kobiet z HR+, HER-, z nowotworem piersi który jest LN+ lub LN-. Istnieją też wystarczające dowody z analiz wielowymiarowych, że informacje prognostyczne dostarczane przez test Oncotype DX pozostają istotne po skorygowaniu o wpływ innych cech klinicznych i cech charakterystycznych dla danego pacjenta. Jednak obecnie wartość prognostyczna łączenia wyników testu Oncotype DX (w zakresie nawrotów choroby) z innymi zmiennymi kliniczno-patologicznymi jest niepewna. <p><i>Użyteczność kliniczna</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa EGAPP nie znalazła żadnych bezpośrednich dowodów łączących zastosowanie Oncotype DX z lepszymi klinicznymi punktami końcowymi. Nie znaleziono żadnych bezpośrednich dowodów na korzyści zdrowotne wynikające z zastosowania Oncotyp DX w podejmowaniu decyzji dotyczących adjuwantowej chemioterapii. Znaleziono pośrednie dowody dot. niektórych komponentów użyteczności klinicznej (np. zdolność testu do przewidywania korzyści z chemioterapii i wpływ testów na praktykę kliniczną oraz decyzje pacjentów), natomiast ich jakość była niska/bardzo niska wg skali GRADE. |
| <p>CCO 2016¹¹⁰ Cancer Care Ontario Kanada</p> | <p>Wytyczne dotyczące klinicznej wiarygodności i użyteczności testów wielogenowego profilowania celem przewidywania ryzyka nawrotów choroby u pacjentów z inwazyjnym nowotworem piersi.</p> <p>Metodyka: Wytyczne oparte o przegląd systematyczny i konsensus ekspercki, przygotowane na podstawie niżej opisanej klasyfikacji dowodów:</p> <p><i>Kategorie badań:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> RCT zaprojektowane z testami/biomarkerami nowotworowymi jako interwencją; RCT opracowane w celu uwzględnienia interwencji terapeutycznej, która nie jest biomarkerem/testem nowotworowym; Prospektywne badania obserwacyjne; Retrospektywne badania. |

¹⁰⁸ National Comprehensive Cancer Network. (2014). *NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer version 3*. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network.

¹⁰⁹ Hasset, M. J., Silver, S. M., Hughes, M. E., Blayney, D. W., Edge, S. B., Herman, J. G., ... & Theriault, R. (2012). Adoption of gene expression profile testing and association with use of chemotherapy among women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30(18), 2218.

¹¹⁰ Chang, M. C. (2016). *Clinical Utility of Multigene Profiling Assays in Invasive Early-Stage Breast Cancer*. Cancer Care Ontario.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>IA – 1 kategoria badania A</i></p> <p><i>IB – co najmniej 2 kategorie badań B ze zgodnymi wynikami</i></p> <p><i>II – 1 kategoria badania B, lub wiele kategorii badań B z niezgodnymi wynikami, lub co najmniej 2 kategorie badań C ze zgodnymi wynikami</i></p> <p><i>III – 1 kategoria badania C lub wiele kategorii badań C z niezgodnymi wynikami</i></p> <p><i>IV – każda liczba kategorii D badań. Należy zauważyć, że dowody poziomu IV nie są wystarczające do określenia użyteczności klinicznej.</i></p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze mogą oferować testy profilowania wielogenowego potencjalnym kandydatom z inwazyjnym rakiem piersi, z ekspresją ER+/HER2- [zalecenie oparte na dowodach; poziom IB; siła zalecenia: umiarkowana]. Głównym celem ww. testów jest ustalenie poziomu ryzyka nawrotu nowotworu. • Wśród pacjentów z rakiem piersi ER+, brakiem przerzutów do węzłów i HER2-, lekarze mogą korzystać z wyniku niskiego ryzyka testów Oncotype DX, Prosigna lub EndoPredict/EPclin w ramach poparcia decyzji wstrzymania chemioterapii [zalecenie oparte na dowodach; poziom IB; siła zalecenia: umiarkowana]. • U pacjentów z rakiem piersi ER+, brakiem przerzutów do węzłów i HER2-, lekarze mogą wykorzystać wynik wysokiego ryzyka za pomocą testu Oncotype DX celem poparcia decyzji oferowania chemioterapii [zalecenie oparte na dowodach; poziom IB-II; siła zalecenia: słabe]. • Wśród niektórych pacjentów z nowotworem ER+/HER2- i 1 do 3 zajętych węzłów, lekarze mogą wstrzymać chemioterapię opartą na wyniku Oncotype DX lub Prosigna o niskim ryzyku, jeśli decyzja jest wspierana przez inne czynniki kliniczne, patologiczne lub czynniki związane z pacjentem [zalecenie oparte o konsensus ekspercki; poziom II; siła zalecenia: słabe]. <p>U pacjentów z chorobą z ER+, nie ma wystarczających dowodów w kierunku rekomendowania stosowania testów wielogenowego profilowania celem informowania o podejmowaniu decyzji klinicznych dot. późniejszego ryzyka nawrotu. Wynik wysokiego ryzyka przy użyciu Prosigna lub EndoPredict przewiduje późne nawroty, natomiast brakuje dowodów na to, że testy te przewidują korzyści z rozszerzonego adjuwantowego leczenia endokrynologicznego po upływie pięciu lat [zalecenie oparte o konsensus ekspercki; brak dowodów; siła zalecenia: słaba].</p> |
| <p>St Gallen 2015¹¹¹</p> <p>St Gallen International Expert Consensus</p> <p>Europa - opracowanie międzynarodowe</p> | <p>Wytyczne dotyczące przeglądu nowych istotnych dowodów nt. lokoregionalnych i ogólnoustrojowych terapii raka piersi we wczesnym okresie. Jednym z poruszanych aspektów było zastosowanie profilowania genomowego w ww. chorobie nowotworowej.</p> <p>Metodyka: Wytyczne zostały opracowane w wyniku konsensusu panelu eksperckiego St Gallen i przedstawione podczas <i>14th St Gallen International Breast Cancer Conference</i> (2015).</p> <p>Rekomendacje:</p> <p>Panel ekspercki St Gallen uznał, że w populacji we wczesnym stadium raka piersi istotną wartość ma test Oncotype DX Breast Recurrence Score celem identyfikacji pacjentów, którzy powinni skorzystać z chemioterapii adjuwantowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespół ekspertów rozważył rolę wieloparametrowych oznaczeń markerów molekularnych celem ich prognozy w latach 1–5 i powyżej 5 lat oraz ich wartość w zakresie wyboru pacjentów wymagających chemioterapii. Za testy użyteczne prognostycznie w okresie 1-5 lat uznano: Oncotype DX Breast Recurrence Score, MammaPrint, PAM50 ROR, EndoPredict i Breast Cancer Index. Wyniki co do pozostałych testów nie były jednoznaczne w zakresie ich wartości prognostycznej dla okresu >5 lat (zdecydowana większość ekspertów odrzuciła wartość prognostyczną testu MammaPrint). • Jedynie test Oncotype DX był polecany przez większość ekspertów jako test do przewidywania przydatności chemioterapii. |
| Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP) | |

¹¹¹ Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M., ... & Baselga, J. (2015). Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology*, 26(8), 1533-1546.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| <p>NCCN 2020e¹¹²</p> <p>National Comprehensive Cancer Network USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące zalecanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku nowotworów o nieznanym ognisku pierwotnym.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego w oparciu o przegląd dostępnych dowodów naukowych. Siła i kategoria zaleceń została opracowana zgodnie z <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i>¹¹³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kategoria 1: zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2A: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2B: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 3: zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów; istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i> <p>Rekomendacje:</p> <p>Panel ekspercki nie zaleca obecnie profilowania ekspresji genów celem identyfikacji pochodzenia tkanki, jako standardu terapeutycznego w badaniu diagnostycznym pacjentów z nowotworem o nieznanym ognisku pierwotnym [kategoria 3 rekomendacji].</p> <p>Badania sugerują, że może istnieć korzyść diagnostyczna, ale niekoniecznie odnotowuje się korzyści kliniczne.</p> |
| <p>ESMO 2015b¹¹⁴</p> <p>European Society for Medical Oncology Europa - opracowanie międzynarodowe</p> | <p>Wytyczne dotyczą praktyki klinicznej dostarczając nowych informacji na temat definicji, zapadalności i biologii, oceny stopnia zaawansowania i leczenia tych nowotworów nieznanego pochodzenia (CUP), a także przeglądu aktualnych strategii medycznych w celu zidentyfikowania mniejszości pacjentów z CUP, którzy mogą spodziewać się korzyści z terapii ukierunkowanej.</p> <p>Metodyka: Wytyczne oparte o konsensus ekspercki i przegląd dostępnych dowodów zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami ESMO (poziom dowodów i stopień zaleceń przedstawiony w Metodyce ESMO 2019 i 2015a).</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wpływ testów profilowania ekspresji genów na punkty końcowe dla pacjenta poprzez podstawowe leczenie in situ pozostaje niepewny i niepotwierdzony w badaniach randomizowanych [poziom dowodu: IV; siła zaleceń: C]. • Część testów profilowania ekspresji genów stała się dostępnych na rynku, twierdząc, że poprawnie identyfikuje pierwotny nowotwór i prawdopodobną tkankę pochodzenia u pacjentów z CUP (w przybliżeniu do 80%) [poziom dowodów: III]. Testy te bazują na mRNA lub miRNA w badaniach z użyciem metody RT-PCR (<i>real-time</i> PCR) lub technologiach m kromacierzy oligonukleotydowych. |
| <p>NICE 2010¹¹⁵</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence Wielka Brytania (UK)</p> | <p>Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w nowotworach złośliwych z przerzutami o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego i konsensusu eksperckiego.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się stosowania profilowania ekspresji genów do diagnozowania guzów pierwotnych u pacjentów z wstępnymi nowotworami o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym w ramach diagnostyki drugiego rzutu ani do podejmowania decyzji w zakresie leczenia. • Wytyczne wskazują, że potrzebę przeprowadzenia prospektywnych badań z randomizacją wśród pacjentów z nowotworami o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym w celu oceny, czy zastosowanie |

¹¹² National Comprehensive Cancer Network. (2020). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Occult Primary (Cancer of Unknown Primary)*. Version, 1. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020

¹¹³ Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx, dostęp z 25.02.2019

¹¹⁴ Fizazi, K., Greco, F. A., Pavlidis, N., Daugaard, G., Oien, K., & Pentheroudakis, G. (2015). *Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 26(suppl_5), v133-v138.*

¹¹⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010). *Metastatic Malignant Disease of Unknown Primary Origin. Diagnosis and Management of Metastatic Malignant Disease of Unknown Primary Origin. NICE. [CG104].* Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg104/chapter/1-Guidance>, dostęp 11.02.2019

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <p>optymalnej chemioterapii w oparciu o wyniki profilowania ekspresji genów jest lepsze od leczenia opartego na ocenie konwencjonalnych czynników kliniczno-patologicznych.</p> |
| Czerniak skóry | |
| <p>NCCN 2020b¹¹⁶</p> <p>National Comprehensive Cancer Network USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w czerniaku skóry.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego w oparciu o przegląd dostępnych dowodów naukowych. Siła i kategoria zaleceń została opracowana zgodnie z <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i> – patrz NCCN 2020e.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obok takich badań jak porównawcza hybrydyzacja genomowa (CGH), fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH), sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) i immunohistochemia (IHC) które mogą być pomocne w wykrywaniu wybranych mutacji genów w przypadku zmian niejednoznacznych histopatologicznie, na rynku komercyjnym dostępne są inne molekularne testy diagnostyczne lub prognostyczne takie jak profilowanie ekspresji genów. Ponieważ testy pomocnicze są przeznaczone jako uzupełnienie, a nie zamienniki, w badaniu klinicznym i ocenie przez lekarza specjalistę, należy je zawsze interpretować w kontekście wyników klinicznych i histopatologicznych. • Prognostyczne profilowanie ekspresji genów (GEP) może dostarczyć informacji o indywidualnym ryzyku nawrotu, jako uzupełnienie standardowego stopnia zaawansowania AJCC i nie powinno zastępować obecnego postępowania. • Dostępne komercyjnie testy profilowania ekspresji genów, zostały opracowane w celu prognozowania biologicznych zmian atypowych znamion melanocytowych z nieokreśloną histopatologią (np. guzy melanocytowe lub guzy Spitz o niepewnej potencji złośliwej). Jednakże nawet w przypadku występowania przerzutów do węzła wartowniczego nieokreślone nowotwory mogą wykazywać łagodne zmiany biologiczne, co sprawia, że niezwykle trudna jest ocena i określenie prawdziwie pozytywnych wyników (w pełni złośliwego nowotworu). Ponadto w tej grupie niskiego ryzyka zmiany biologiczne pojawiają się późno, dlatego konieczna jest obserwacja w długim horyzoncie czasowym, aby potwierdzić istotność prognostyczną tego testu. Nie jest jednak jasne, czy testy te zapewniają klinicznie przydatne informacje prognostyczne, gdy są stosowane jako uzupełnienie lub w porównaniu z oceną znanych kliniczno-patologicznych czynników lub nomogramów uwzględniających płeć pacjenta, wiek, lokalizację i wielkość guza, owrzodzenie, częstość mitotyczną, zajęcie naczyń limfatycznych, ogniska m. krosatelitarne i status zajęcia węzłów chłonnych. Ponadto nie ustalono wpływu tych testów na wyniki leczenia lub przydatność w okresie obserwacji. • Komercyjnie dostępny jest test GEP mający na celu dostarczenie informacji prognostycznej poprzez badanie pierwotnego guza i węzłów wartowniczych. Test ten to 28-genowy profil, pozwalający na różnicowanie pacjentów z niskim ryzykiem od pacjentów z wysokim ryzykiem przerzutów, jednakże jego niezależna wartość prognostyczna nie została jeszcze potwierdzona w badaniach na dużej populacji pacjentów z czerniakiem o umiarkowanym lub niskim ryzyku. • Istniejące i powstające platformy GEP oraz inne techniki prognostyczne należy porównać ze zoptymalizowanymi współczesnymi wielowymiarowymi modelami fenotypowymi (tj. opracowywany przez AJCC kalkulator ryzyka czerniaka / narzędzie prognostyczne). • Niespójne dowody naukowe (wyniki badań) mające na celu zdefiniowanie najbardziej prognostycznych profili genów dla czerniaka nie pozwalają obecnie na uznanie profilowania ekspresji genów jako niezależnego czynnika prognostycznego [<i>kategoria 2A</i>]. |
| Czerniak złośliwy błony naczyniowej gałki ocznej | |
| <p>NCCN 2019b¹¹⁷</p> <p>National Comprehensive Cancer Network USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące zalecanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku czerniaka złośliwego błony naczyniowej gałki ocznej.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego w oparciu o przegląd dostępnych dowodów naukowych. Siła i kategoria zaleceń została opracowana zgodnie z <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i>¹¹⁸:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kategoria 1: zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> |

¹¹⁶ National Comprehensive Cancer Network. (2020). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Cutaneous Melanoma. Version, 1.* Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020

¹¹⁷ National Comprehensive Cancer Network. (2019). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Uveal Melanoma. Version, 1.* Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020

¹¹⁸ Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx, dostęp z 25.02.2019

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kategoria 2A: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2B: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 3: zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów; istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i> <p>Rekomendacje:</p> <p>Diagnostyka, ustalanie planu leczenia, stratyfikacja ryzyka, postępowanie w przypadku nawrotu lub odległych przerzutów: biopsja guza pierwotnego w czerniaku złośliwym błony naczyniowej gątki ocznej podczas diagnostyki i ustalania planu leczenia nie ma wpływu na wynik leczenia, ale może dostarczyć informacji prognostycznych, pomocnych w ustaleniu częstotliwości kontroli oraz kwalifikacji do badań klinicznych. Próbkę należy przesać do badania histologicznego, analizy chromosomów i/lub profilowania ekspresji genów. Ryzyko/korzyści wykonania biopsji w celu analizy prognostycznej należy dokładnie rozważyć i omówić z pacjentem. W przypadku nawrotów odległych można rozważyć szersze profilowanie genomowe, jeśli wyniki testu mogą pomóc w podejmowaniu decyzji lub zakwalifikowaniu pacjenta do udziału w badaniu klinicznym.</p> |
| Rak pęcherza moczowego | |
| <p>NCCN 2016¹¹⁹ National Comprehensive Cancer Network USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące profilowania molekularnego zaawansowanego raka pęcherza moczowego.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego w oparciu o przegląd dostępnych dowodów naukowych.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istnieją istotne dowody, wskazujące na zasadność stosowania w leczeniu zaawansowanego raka pęcherza moczowego terapii ukierunkowanej opartej na ocenie biomarkerów takich jak receptory PD-1 i PDL1. Dane z badań II fazy oceniających atezolizumab wskazują na potencjalne wykorzystanie obciążenia mutacyjnego jako predyktora odpowiedzi, co stanowi argument za szerszą oceną profili genomowych. W związku z powyższym autorzy rekomendacji wskazują, iż wykorzystanie profilowania molekularnego może mieć zastosowanie u pacjentów nieodpowiadających na leczenie. • Wytyczne mają jednak charakter opisowy i nie rekomendują konkretnych działań. |
| Szpiczak mnogi | |
| <p>NCCN 2020c¹²⁰ National Comprehensive Cancer Network USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące między innymi postępowania diagnostycznego w przypadku szpiczaka mnogiego, uwzględniające również kwestię profilowania ekspresji genów (GEP).</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego w oparciu o przegląd dostępnych dowodów naukowych. Siła i kategoria zaleceń została opracowana zgodnie z <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i> – patrz NCCN 2020e.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panel NCCN jednomyślnie stwierdza, że chociaż GEP nie jest obecnie rutynowo stosowane w praktyce klinicznej podczas badania diagnostycznego, to jest przydatnym narzędziem i może być pomocne u wybranych pacjentów do oszacowania agresywności choroby i zindywidualizowanego leczenia [kategoria 2A]. |
| <p>Mayo Clinic 2013¹²¹ Amerykańska organizacja non-profit działająca w branży medycznej</p> | <p>Aktualizacja dwóch opublikowanych wytycznych z 2007 r. i 2009 r. dotyczące nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [<i>Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART)</i>]. Celem wytycznych jest dostarczenie klinicytom zaleceń dotyczących początkowego leczenia, przeszczepu i leczenia podtrzymującego. Aktualizacja dotyczy między innymi uwzględnienia większej liczby czynników ryzyka w stratyfikacji pacjentów, a także w związku z dostępnością do nowych technik takich jak GEP będącym narzędziem do identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem.</p> |

¹¹⁹ Pal, S. K., Agarwal, N., Boorjian, S. A., Hahn, N. M., Siefker-Radtke, A. O., Clark, P. E., & Plimack, E. R. (2016). National Comprehensive Cancer Network recommendations on molecular profiling of advanced bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 34(27), 3346.

¹²⁰ National Comprehensive Cancer Network. (2020). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Multiple Myeloma. Version, 2.* Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020

¹²¹ Mikhael, J. R., Dingli, D., Roy, V., Reeder, C. B., Buadi, F. K., Hayman, S. R., ... & Lin, Y. (2013, April). Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 88, No. 4, pp. 360-376). Elsevier*

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| USA | <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego, zgodnie z następującą klasyfikacją zaleceń:</p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody naukowe z metaanalizy wielu, dobrze zaprojektowanych badań z grupą kontrolną. Badania randomizowane z niskim odsetkiem błędów fałszywie pozytywnych i fałszywie negatywnych (wysoka jakość). II. Dowody naukowe z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego z wysokim błędem wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych (niska jakość). III. Dowody naukowe z dobrze zaprojektowanych, quasi-eksperymentalnych badań, takich jak nierandomizowane badania, badania kontrolne z jedną grupą, badania typu pre-post, kohortowe, kliniczno-kontrolne z doborem dopasowanym (matching) IV. Dowody naukowe z dobrze zaprojektowanych, nie-eksperymentalnych badań, takich jak badania porównawcze lub ekologiczne (korelacyjne) oraz serie przypadków. V. Dowody naukowe pochodzące z opisu przypadku lub przykładów klinicznych. <p><i>Siła zalecenia:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> A. Istnieją dowody I typu lub spójne wyniki z dowodów jakości typu II, III lub IV. B. Istnieją dowody II, III lub IV typu, a wyniki są zasadniczo spójne. C. Istnieją dowody typu II, III lub IV, ale wyniki są niespójne. D. Istnieje niewiele dowodów lub brak systematycznych empirycznych dowodów naukowych. <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ocenie ryzyka, aby można było ich zaklasyfikować do grupy standardowego, umiarkowanego lub wysokiego ryzyka [jakość dowodów: II, siła rekomendacji: A]. • Jednym ze wskazanych badań do oceny wysokiego ryzyka jest GEP, jednakże wielu pacjentów jak i lekarzy nie ma dostępu do GEP mimo, że zostało zawarte w mSMART. • GEP nie jest rutynowo wykonywane ani zalecane w innych sytuacjach niż badania kliniczne ze względu na koszty oraz obecny brak wpływu na leczenie. Jednak w miarę rozwoju testów komercyjnych, w przyszłości GEP najprawdopodobniej odegra większą rolę w procesie diagnostyki i leczenia szpiczaka mnogiego. |
| Chłoniak złośliwy | |
| <p>ESMO 2016¹²² European Society for Medical Oncology Europa - opracowanie międzynarodowe</p> | <p>Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w chłoniaku złośliwym.</p> <p>Metodyka: Wytyczne oparte o konsensus ekspercki i przegląd dostępnych dowodów zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami ESMO (poziom dowodów i stopień zaleceń przedstawiony w Metodyce ESMO 2015a).</p> <p><i>Aspekty metodologiczne:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dostępność do GEP ogranicza się do wysoce wyspecjalizowanych laboratoriów. 2. Brak dostępnego ustandaryzowanego systemu interpretacji danych lub raportowania wyników. <p>Rekomendacje panelu w zakresie stosowania GEP w identyfikacji komórek nowotworowych (<i>cell of origin</i>) w badaniach klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silnie zaleca się stosowanie GEP w prospektywnych badaniach klinicznych do prognozowania. [I A; zgodność ekspertów: 100%] • Badania kliniczne dotyczące interwencji oparte na wynikach GEP są zachęcające [I B; zgodność ekspertów: 100%] • Brak odpowiedniej standaryzacji i dobrze zaprojektowanych badań interwencyjnych dotyczących stosowania GEP do oznaczania komórek nowotworowych nie jest na ogół zalecane w rutynowej |

¹²² Ladetto, M., Buske, C., Hutchings, M., Dreyling, M., Gaidano, G., Le Gouill, S., ... & the ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. (2016). ESMO consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for prognostic tools in mature B-cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia. *Annals of Oncology*, 27(12), 2149-2160.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | |
|---|---|------|--|----------|---|----------------------|--|----------|--|---------|--|
| | praktyce klinicznej w chłoniaku rozlanym (nieziarnicznym) z dużych komórek B poza badaniami klinicznymi [VD; zgodność ekspertów: 100%]. | | | | | | | | | | |
| Rak prostaty | | | | | | | | | | | |
| <p>NCCN 2019c¹²³</p> <p>National Comprehensive Cancer Network USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące raka prostaty w tym wczesnego wykrywania.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego w oparciu o przegląd dostępnych dowodów naukowych. Siła i kategoria zaleceń została opracowana zgodnie z <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i>¹²⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kategoria 1: zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2A: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2B: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 3: zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów; istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żadne badania RCT nie oceniały użyteczności wielogenowych testów molekularnych, jednakże 4 spośród testów – Decipher, Oncotype DX Prostate, Prolaris i ProMark¹²⁵ – zostało pozytywnie ocenione przez Molecular Diagnostic Services Program (MoDX) i prawdopodobnie zostaną objęte CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services). Pełna ocena użyteczności klinicznej testów molekularnych wymaga prospektywnych randomizowanych badań klinicznych. • Wstępna stratyfikacja ryzyka: u chorych na raka gruczołu krokowego pośrednio korzystnego lub niskiego ryzyka można rozważyć zastosowanie następujących testów molekularnych opartych na analizie materiału z guza: Decipher, Oncotype DX Prostate, Prolaris i ProMark (<i>kategoria 2B</i>). Badania retrospektywne wykazały, że testy molekularne wykonywane na próbkach z biopsji prostaty lub radykalnej prostatektomii dostarczają informacji prognostycznych niezależnych od klasyfikacji grup ryzyka NCCN lub CAPRA. Obejmują one między innymi prawdopodobieństwo zgonu w przypadku leczenia zachowawczego, prawdopodobieństwo progresji biochemicznej po radykalnej prostatektomii lub radioterapii wiązką zewnętrzną oraz prawdopodobieństwo rozwoju przerzutów po radykalnej prostatektomii lub radioterapii ratunkowej. • Stratyfikacja ryzyka u pacjentów z opornością/wznową biochemiczną (PSA) po radykalnej prostatektomii: test molekularny Decipher można rozważyć w zakresie stratyfikacji ryzyka u pacjentów z rakiem stercza opornym na kastrację/nawrotem PSA po radykalnej prostatektomii (<i>kategoria 2B</i>). <p>Testy wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego</p> <table border="1" data-bbox="403 1440 1447 1839"> <thead> <tr> <th data-bbox="403 1440 550 1473">Test</th> <th data-bbox="550 1440 1447 1473">Rekomendacja Molecular Diagnostic Services Program</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 1473 550 1599">Decipher</td> <td data-bbox="550 1473 1447 1599">Badanie na mikromacierzy oligonukleotydowej zoptymalizowana pod kątem badania próbek na bloczkach parafinowych. U pacjentów po biopsji z bardzo niskim lub niskim ryzykiem wg NCCN raka gruczołu krokowego z oczekiwaną długością życia co najmniej 10 lat, którzy nie otrzymali leczenia raka prostaty i są kandydatami do aktywnego nadzoru lub ostatecznej terapii.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1599 550 1700">Oncotype DX Prostate</td> <td data-bbox="550 1599 1447 1700">Badanie metodą ilościowego RT-PCR. U pacjentów po biopsji z bardzo niskim, niskim lub korzystnym średnim ryzykiem wg NCCN raka gruczołu krokowego z oczekiwaną długością życia co najmniej 10 lat, którzy nie otrzymali leczenia raka prostaty i są kandydatami do aktywnego nadzoru lub ostatecznej terapii.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1700 550 1800">Prolaris</td> <td data-bbox="550 1700 1447 1800">Badanie metodą ilościowego RT-PCR. U pacjentów po biopsji z bardzo niskim, niskim lub korzystnym średnim ryzykiem wg NCCN raka gruczołu krokowego z oczekiwaną długością życia co najmniej 10 lat, którzy nie otrzymali leczenia raka prostaty i są kandydatami do aktywnego nadzoru lub ostatecznej terapii.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1800 550 1839">ProMark</td> <td data-bbox="550 1800 1447 1839">Badanie metodą multipleksowego barwienia immunofluorescencyjnego 8 białek.</td> </tr> </tbody> </table> | Test | Rekomendacja Molecular Diagnostic Services Program | Decipher | Badanie na mikromacierzy oligonukleotydowej zoptymalizowana pod kątem badania próbek na bloczkach parafinowych. U pacjentów po biopsji z bardzo niskim lub niskim ryzykiem wg NCCN raka gruczołu krokowego z oczekiwaną długością życia co najmniej 10 lat, którzy nie otrzymali leczenia raka prostaty i są kandydatami do aktywnego nadzoru lub ostatecznej terapii. | Oncotype DX Prostate | Badanie metodą ilościowego RT-PCR. U pacjentów po biopsji z bardzo niskim, niskim lub korzystnym średnim ryzykiem wg NCCN raka gruczołu krokowego z oczekiwaną długością życia co najmniej 10 lat, którzy nie otrzymali leczenia raka prostaty i są kandydatami do aktywnego nadzoru lub ostatecznej terapii. | Prolaris | Badanie metodą ilościowego RT-PCR. U pacjentów po biopsji z bardzo niskim, niskim lub korzystnym średnim ryzykiem wg NCCN raka gruczołu krokowego z oczekiwaną długością życia co najmniej 10 lat, którzy nie otrzymali leczenia raka prostaty i są kandydatami do aktywnego nadzoru lub ostatecznej terapii. | ProMark | Badanie metodą multipleksowego barwienia immunofluorescencyjnego 8 białek. |
| Test | Rekomendacja Molecular Diagnostic Services Program | | | | | | | | | | |
| Decipher | Badanie na mikromacierzy oligonukleotydowej zoptymalizowana pod kątem badania próbek na bloczkach parafinowych. U pacjentów po biopsji z bardzo niskim lub niskim ryzykiem wg NCCN raka gruczołu krokowego z oczekiwaną długością życia co najmniej 10 lat, którzy nie otrzymali leczenia raka prostaty i są kandydatami do aktywnego nadzoru lub ostatecznej terapii. | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX Prostate | Badanie metodą ilościowego RT-PCR. U pacjentów po biopsji z bardzo niskim, niskim lub korzystnym średnim ryzykiem wg NCCN raka gruczołu krokowego z oczekiwaną długością życia co najmniej 10 lat, którzy nie otrzymali leczenia raka prostaty i są kandydatami do aktywnego nadzoru lub ostatecznej terapii. | | | | | | | | | | |
| Prolaris | Badanie metodą ilościowego RT-PCR. U pacjentów po biopsji z bardzo niskim, niskim lub korzystnym średnim ryzykiem wg NCCN raka gruczołu krokowego z oczekiwaną długością życia co najmniej 10 lat, którzy nie otrzymali leczenia raka prostaty i są kandydatami do aktywnego nadzoru lub ostatecznej terapii. | | | | | | | | | | |
| ProMark | Badanie metodą multipleksowego barwienia immunofluorescencyjnego 8 białek. | | | | | | | | | | |

¹²³ National Comprehensive Cancer Network. (2019). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Prostate Cancer. Version, 4.* Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020

¹²⁴ Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx, dostęp z 25.02.2019

¹²⁵ Test biomarkerów białkowych – metoda obrazowania ilościowego do pomiaru biomarkerów białkowych z zastosowaniem barwienia immunofluorescencyjnego

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <p>U pacjentów po biopsji z bardzo niskim lub niskim ryzykiem wg NCCN raka gruczołu krokowego z oczekiwaną długością życia co najmniej 10 lat, którzy nie otrzymali leczenia raka prostaty i są kandydatami do aktywnego nadzoru lub ostatecznej terapii.</p> |
| <p>ASCO 2019¹²⁶ American Society of Clinical Oncology Clinical Practice USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące stosowania biomarkerów molekularnych w celu wsparcia decyzji klinicznych dot. identyfikacji pacjentów odpowiednich do aktywnego nadzoru, identyfikacji choroby istotnej klinicznie, podjęcia decyzji o radioterapii adjuwantowej lub ratującej życie po prostatektomii.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p>Dla pacjentów w celu identyfikacji pacjentów, którzy najprawdopodobniej odniosą korzyści z aktywnego nadzoru lub w celu zdiagnozowania klinicznie istotnego raka prostaty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komercyjne dostępne biomarkery molekularne (tj. Oncotype Dx Prostate, Prolaris, Decipher) mogą być oferowane w sytuacjach, w których wynik testu, rozpatrywany łącznie jako całość wraz z innymi rutynowo ocenianymi czynnikami, może mieć wpływ na postępowanie. Nie zaleca się rutynowej oceny biomarkerów molekularnych [oparte dowodach umiarkowanej jakości, siła rekomendacji: umiarkowana]. • Wszelkie inne biomarkery molekularne poddawane ocenie nie mają wystarczających dowodów naukowych, aby można je było zastosować klinicznie lub nie są dostępne komercyjnie, a zatem nie powinny być oferowane [oparte dowodach niewystarczającej jakości, siła rekomendacji: umiarkowana]. <p>Dla pacjentów w celu wsparcia decyzji o zastosowaniu radioterapii adjuwantowej lub ratującej życie po prostatektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panel ekspertów zaleca rozważenie zastosowania komercyjnie dostępnego biomarkera molekularnego (np. Decipher Genomic Classifier) w sytuacjach, w których wynik testu, rozpatrywany jako całość wraz z innymi rutynowo ocenianymi czynnikami, prawdopodobnie wpłynie na postępowanie. Ze względu na brak danych z prospektywnych badań klinicznych nie należy oferować rutynowego stosowania biomarkerów genomowych po prostatektomii w celu ustalenia czy należy stosować radioterapię adjuwantową czy ratującą życie lub w celu rozpoczęcia terapii ogólnoustrojowej [oparte dowodach umiarkowanej jakości, siła rekomendacji: umiarkowana]. • Wszelkie inne biomarkery molekularne poddawane ocenie nie mają wystarczających dowodów naukowych, aby można je było zastosować klinicznie lub nie są dostępne komercyjnie, a zatem nie powinny być oferowane [oparte dowodach niewystarczającej jakości, siła rekomendacji: umiarkowana]. <p>Mocne i słabe strony genomiki w porównaniu do rezonansu magnetycznego w identyfikacji klinicznie istotnej choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U mężczyzn z nowo zdiagnozowanym rakiem prostaty kwalifikujących się do aktywnego nadzoru, zarówno rezonans magnetyczny i badania genetyczne mają na celu identyfikację klinicznie istotnych nowotworów. Panel ekspertów zatwierdza ich użycie tylko w sytuacjach, w których wynik k, biorąc pod uwagę rutynowe czynniki kliniczne, prawdopodobnie wpłynie na postępowanie [nieformalny konsensus, stosunek korzyści do szkód nieznan, jakość dowodów niska, siła rekomendacji: słaba]. |
| Rak odbytu i jelita grubego | |
| <p>NCCN 2020f¹²⁷ National Comprehensive Cancer Network USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące zalecanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku raka odbytu.</p> <p>Metodyka: wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego w oparciu o przegląd dostępnych dowodów naukowych. Siła i kategoria zaleceń została opracowana zgodnie z <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i>¹²⁸:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kategoria 1: zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2A: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> |

¹²⁶ Eggener, S. E., Rumble, R. B., Armstrong, A. J., Morgan, T. M., Crispino, T., Cornford, P., ... & Klein, E. A. (2019). Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, JCO-19.

¹²⁷ National Comprehensive Cancer Network. (2020). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Rectal Cancer. Version, 1.* Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020

¹²⁸ Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx, dostęp z 25.02.2019

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kategoria 2B: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 3: zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów; istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W opinii panelu NCCN Oncotype DX colon cancer może dostarczać, poza oceną innych czynników ryzyka, informacji na temat ryzyka nawrotu raka odbytu, jednakże kwestionują wartość dodaną tego testu. <p>Brak jest dowodów na wartość predykcyjną dostępnych testów wielogenowych stosowanych do oceny potencjalnych korzyści z chemioterapii u pacjentów z rakiem odbytnicy lub rakiem jelita grubego. W opinii panelu, nie ma wystarczających danych, aby zalecić u pacjentów z rakiem jelita grubego stosowanie testów wielogenowych przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii adjuwantowej.</p> |
| <p>NCCN 2020a¹²⁹</p> <p>National Comprehensive Cancer Network USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące zalecanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku raka jelita grubego.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego w oparciu o przegląd dostępnych dowodów naukowych. Siła i kategoria zaleceń została opracowana zgodnie z <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i>¹³⁰.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kategoria 1: zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2A: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2B: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 3: zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów; istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i> <p>Rekomendacje:</p> <p>Wyniki testów wielogenowych (Oncotype DX colon cancer, ColoPrint, ColDx) mogą dodatkowo, poza oceną innych czynników ryzyka, informować o ryzyku wystąpienia nawrotu, jednakże w opinii panelu NCCN dyskusyjna pozostaje kwestia wartości dodanej tych testów. Brak jest dowodów na wartość predykcyjną tych testów przy ocenie potencjalnej korzyści z chemioterapii. <u>W opinii panelu NCCN nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie testów wielogenowych</u> w celu określenia zasadności kierowania pacjentów na terapię uzupełniającą.</p> |
| Rak tarczycy | |
| <p>NCCN 2019d¹³¹</p> <p>National Comprehensive Cancer Network USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące zalecanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku raka tarczycy.</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego w oparciu o przegląd dostępnych dowodów naukowych. Siła i kategoria zaleceń została opracowana zgodnie z <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i>¹³².</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kategoria 1: zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2A: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2B: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 3: zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów; istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i> |

¹²⁹ National Comprehensive Cancer Network. (2020). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Colon Cancer. Version, 1.* Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020

¹³⁰ Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx, dostęp z 25.02.2019

¹³¹ National Comprehensive Cancer Network. (2019). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Thyroid Carcinoma. Version, 2.* Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020

¹³² Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx, dostęp z 25.02.2019

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <p>Rekomendacje:</p> <p>Panel NCCN zaleca molekularne testy diagnostyczne, w tym klasyfikator molekularny oparty na analizie profilu ekspresji genów: Afirma gene expression classifier (GEC), do oceny wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (FNA), u pacjentów u których występuje podejrzenie nowotworu pęcherzykowego tarczycy, atypia o nieokreślonym znaczeniu (AUS) lub zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (FLUS) (<i>kategoria 2A</i>). Wyniki badań wskazują na brak zasadności stosowania testu Afirma gene expression classifier (GEC) w diagnostyce nowotworów tarczycy z komórek Hürthle'a.</p> |
| Niedrobnokomórkowy rak płuca | |
| <p>NCCN 2020d¹³³</p> <p>National Comprehensive Cancer Network USA</p> | <p>Wytyczne dotyczące zalecanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku nie drobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p>Metodyka: Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego w oparciu o przegląd dostępnych dowodów naukowych. Siła i kategoria zaleceń została opracowana zgodnie z <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i>¹³⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kategoria 1: zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2A: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 2B: zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu; istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i> • <i>Kategoria 3: zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów; istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panel wytycznych NCCN NDRP zaleca szersze profilowanie molekularne w celu zidentyfikowania rzadkich mutacji kierujących, dla których skuteczne leki mogą być już dostępne, lub w celu odpowiedniego doradzenia pacjentom udziału w badaniach klinicznych. Szerokie profilowanie molekularne jest kluczowym elementem poprawy opieki nad pacjentami z NDRP. • Jedną z metod jest sekwencjonowanie następnej generacji, ale także dostępne są inne testy przesiewowe do wykrywania wielu biomarkerów jednocześnie takie jak system MassARRAY firmy Sequenom i SNaPshot Multiplex System, które mogą wykryć ponad 50 mutacji punktowych; Platformy NGS mogą wykryć jeszcze więcej biomarkerów. Jednak systemy multipleksowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) zazwyczaj nie wykrywają rearanżacji genów. Przegrupowania genów ROS1 i ALK można wykryć za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), NGS i innymi metodami. |

Podsumowanie

Wśród 25 odnalezionych rekomendacji klinicznych odnoszących się do zastosowania profilowania ekspresji genów w nowotworach, 10 z nich dotyczyła populacji z nowotworem piersi.

Rak piersi

- Wszystkie wytyczne wskazują, że profilowanie ekspresji genów ma na celu ustalenie poziomu ryzyka nawrotu nowotworu (np. **CCO 2016**) i/lub wsparcia decyzji w zakresie zastosowania chemioterapii adjuwantowej (np. **NCCN 2019 h**).
- Wszystkie wytyczne wskazują, że GEP powinien być stosowany u kobiet z zaawansowanym rakiem piersi (we wczesnym stadium) z ER+/PgR+, bez ekspresji HER2 oraz bez zajęcia węzłów chłonnych lub z zajęciem węzłów 1-3.
- U kobiet z rakiem piersi z ekspresją HER2+ lub potrójnie negatywnym rakiem [ER(-), PgR(-), HER2(-)] nie powinno stosować się testów Oncotype DX; EndoPredict, MammaPrint, Prosigna (**ASCO 2017**).

¹³³ National Comprehensive Cancer Network. (2020). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version, 2.* Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020

¹³⁴ Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx, dostęp z 25.02.2019

- Testy Oncotype DX Recurrence Score, Prosigna, Endopredict oraz Breast Cancer Index przeznaczone są dla pacjentów z ER+ za wyjątkiem MammaPrint, który można stosować u pacjentek bez względu na status ER (**ESMO 2019**). Panel NCCN uważa, że 21-genowy test (Oncotype DX) został najlepiej zwalidowany pod kątem zastosowania jako testu prognostycznego, a także w predykcji odpowiedzi na chemioterapię ogólnoustrojową. Dowody wysokiej jakości potwierdzają jego użyteczność u pacjentów z wynikiem RS poniżej 11. Pozostałe testy (MammaPrint, PAM50 Endopredict, Breast Cancer Index) mają wartość prognostyczną (**NCCN 2019 h**).
- Wytyczne **NICE 2018** i **ASCO 2017** wskazują, na możliwość zastosowania następujących testów w celu wsparcia decyzji klinicznych o chemioterapii adjuwantowej: EndoPredict, Oncotype DX Breast Recurrence Score. Wytyczne **NICE 2018** dodatkowo zalecają Prosigna. Testy MammaPrint oraz IHC4+C nie są zalecane w ww. populacji (**NICE 2018**).
- Nie powinno się jednak stosować Oncotype DX u kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania z przerzutami do węzłów chłonnych oraz z ER+/PgR+, bez ekspresji HER2, celem wsparcia decyzji w zakresie systemowej chemioterapii adjuwantowej (**ASCO 2017**).
- Testy wielogenowe nie powinny być jedynym czynnikiem brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o kontynuacji lub uniknięciu chemioterapii (**St Gallen 2017**).
- Test Oncotype DX był polecany przez większość ekspertów jako test w przewidywaniu przydatności chemioterapii (**St Gallen 2015**). W zaleceniach z 2019 r. panel poparł stosowanie testów u pacjentów z rakiem piersi ER+, HER2-, T1/T2 N0 lub T3, N0 i TxN1 (**St Gallen 2019**).
- Nie znaleziono żadnych bezpośrednich dowodów na korzyści zdrowotne wynikające z zastosowania Oncotype DX w podejmowaniu decyzji dotyczących adjuwantowej chemioterapii. u pacjentek z rakiem piersi we wczesnym okresie z HR+, LN- lub LN+ poddanych terapii hormonalnej (**EGAPP 2016**).
- Wśród pacjentów z ekspresją ER+, LN- i HER2-, lekarze mogą korzystać z wyniku niskiego ryzyka nawrotu testów Oncotype DX, Prosigna lub EndoPredict/EPclin w ramach poparcia decyzji co do wstrzymania chemioterapii (**CCO 2016**).
- U kobiet z zajęciem 4 lub więcej węzłów chłonnych decyzje o zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej w tej grupie powinny opierać się na czynnikach klinicznych (**NCCN 2019a**).

Nowotwory o nieznanym ognisku pierwotnym (CUP)

- Nie zaleca się stosowania GEP do diagnozowania guzów pierwotnych u pacjentów z wstępnymi nowotworami o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym w ramach diagnostyki drugiego rzutu ani do podejmowania decyzji w zakresie leczenia (**NICE 2010, NCCN 2020e**). Wpływ testów GEP na punkty końcowe dla pacjenta poprzez podstawowe leczenie in situ pozostaje niepewny i niepotwierdzony w badaniach randomizowanych (**ESMO 2015b**).

Czerniak skóry

- Istnieją niespójne dowody naukowe, co nie pozwala obecnie na uznanie GEP jako niezależnego czynnika prognostycznego. GEP może dostarczyć informacji prognostycznych, ale powinien stanowić uzupełnienie obecnego postępowania i należy wyniki testu interpretować w kontekście wyników kliniczno-histopatologicznych (**NCCN 2020b**).

Rak pęcherza moczowego

- Brak jednoznacznej rekomendacji, jednakże stosowanie GEP może mieć zastosowanie u pacjentów nieodpowiadających na leczenie zaawansowanego raka pęcherza moczowego (**NCCN 2016**).

Szpiczak mnogi

- GEP nie jest rutynowo wykonywany/zalecany w innych sytuacjach niż badania kliniczne ze względu na koszty oraz obecny brak wpływu na leczenie. Jest natomiast przydatnym narzędziem i może być pomocne u wybranych pacjentów do oszacowania agresywności choroby i zindywidualizowanego leczenia (**Mayo Clinic 2013, NCCN 2020c**).

Chłoniak złośliwy

- Zaleca się stosowanie GEP w prospektywnych badaniach klinicznych do prognozowania komórek nowotworowych (**ESMO 2016**).

Rak prostaty

- Testy molekularne takie jak Decipher, Oncotype DX Prostate, Prolaris i ProMark mogą być oferowane u pacjentów z rakiem prostaty po wykonaniu biopsji z bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzykiem nawrotu (w zależności od testu) w sytuacjach, w których wynik testu, rozpatrywany łącznie jako całość wraz z innymi rutynowo ocenianymi czynnikami, może mieć wpływ na postępowanie. Nie zaleca się rutynowej oceny biomarkerów molekularnych (**NCCN 2019c, ASCO 2019**).
- Nie zaleca się stosowania testów molekularnych u pacjentów po prostatektomii w celu podjęcia decyzji o rodzaju radioterapii (adjuwantowa vs ratująca życie) (**ASCO 2019**).

Rak odbytu i jelita grubego

- Brak dowodów na wartość predykcyjną testów, dlatego brak zalecenia stosowania testów wielogenowych. Jednakże badanie obok standardowego postępowania może dostarczyć dodatkowych informacji o ryzyku wystąpienia nawrotu (**NCCN 2020a, NCCN 2020f**).

Rak tarczycy

- Zaleca się stosowanie klasyfikatora molekularnego opartego na analizie profilu ekspresji genów, do oceny wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej u pacjentów, u których występuje podejrzenie nowotworu pęcherzykowego tarczycy, atypia o nieokreślonym znaczeniu lub zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (**NCCN 2019d**).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

- Panel wytycznych NCCN NDRP zaleca szersze profilowanie molekularne w celu zidentyfikowania rzadkich mutacji kierujących, dla których skuteczne leki mogą być już dostępne, lub w celu odpowiedniego doradzenia pacjentom udziału w badaniach klinicznych (**NCCN 2020d**).

4.5. Przegląd rozwiązań międzynarodowych

W dniach 10.10.–16.01.2019 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie niesystematyczne zaleceń i rozwiązań międzynarodowych dotyczących stosowania badania metodą profilu ekspresji genów GEP (*Gene Expression Profiling*) – różnych zestawów diagnostycznych dedykowanych poszczególnym nowotworom dla krajów Europy, Ameryki Północnej oraz Australii i Nowej Zelandii. Wyszukiwanie przeprowadzono głównie na stronach rządowych (np. ministerstw ds. zdrowia) lub agencji HTA.

Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu następujących słów kluczowych: „gene expression profiling”, „gene signature”, „genetic testing” oraz nazw handlowych testów m. in. „Oncotype DX”, „MammaPrint”, „Prosigna”, „Femtele”, „FoundationOne CDx”.

W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione informacje w zakresie finansowania badań genetycznych metodą profilu ekspresji genów w innych krajach.

Tabela 7. Przegląd rozwiązań międzynarodowych

| Kraj | Rozwiązania międzynarodowe | | | | | | | |
|------------------------|---|---|-------------------------------------|-----------------------|-------------|---|---|-------------|
| Wielka Brytania | <p>W Wielkiej Brytanii w ramach środków publicznych (NHS England) refundowane są badania genetyczne określone w krajowym katalogu testów genomowych (<i>National Genomic Test Directory</i>)¹³⁵. Tyko testy zawarte w katalogu są zlecane i opłacane w ramach NHS. Warunkiem refundacji jest wykonanie badania przez krajową sieć laboratoriów genomowych (<i>Genomic Laboratory Hub</i>) lub podwykonawców, zgodnie ze standardami określonymi w specyfikacji usługi.</p> <p>Ogólnokrajowy katalog testów genomowych 2019/2020 podzielony został na dwa katalogi: katalog testów dla rzadkich i dziedzicznych chorób oraz katalog testów dla chorób nowotworowych.</p> <p>Katalog testów dla chorób nowotworowych obejmuje następujące badania genetyczne GEP:</p> <p>Badania GEP refundowane w ramach NHS England – wskazania do badania</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test genetyczny</th> <th>Grupa wskazań / wskazanie kliniczne</th> <th>Kryteria kwalifikacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oncotype DX</td> <td rowspan="2">Guzy łebe (dorośli) / rak piersi</td> <td rowspan="2">Zgodnie z zaleceniami NICE w przypadku wczesnego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego (ER+), bez ekspresji receptora HER2 (HER2-), bez przerzutów do węzłów chłonnych.</td> </tr> <tr> <td>Endopredict</td> </tr> </tbody> </table> | Test genetyczny | Grupa wskazań / wskazanie kliniczne | Kryteria kwalifikacji | Oncotype DX | Guzy łebe (dorośli) / rak piersi | Zgodnie z zaleceniami NICE w przypadku wczesnego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego (ER+), bez ekspresji receptora HER2 (HER2-), bez przerzutów do węzłów chłonnych. | Endopredict |
| Test genetyczny | Grupa wskazań / wskazanie kliniczne | Kryteria kwalifikacji | | | | | | |
| Oncotype DX | Guzy łebe (dorośli) / rak piersi | Zgodnie z zaleceniami NICE w przypadku wczesnego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego (ER+), bez ekspresji receptora HER2 (HER2-), bez przerzutów do węzłów chłonnych. | | | | | | |
| Endopredict | | | | | | | | |

¹³⁵ NHS. (2019). *National Genomic Test Directory*. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>, dostęp z 28.11.2019 r.

| Kraj | Rozwiązania międzynarodowe |
|-----------|--|
| | <p>Prosigna</p> <p>Źródło: Opracowanie własne na podstawie „National Genomic Test Directory for cancer 2019/2020”.</p> <p>W ramach katalogu testów dla rzadkich i dziedzicznych chorób nie odnaleziono testów GEP.</p> |
| Szkocja | <p>Badania molekularne i cytogenetyczne w Szkocji są realizowane i refundowane w ramach <i>National Services Division (NHS National Services Scotland)</i> i świadczone przez regionalne centra genetyki w Aberdeen, Dundee, Edynburgu i Glasgow za pośrednictwem konsorcjum czterech laboratoriów (<i>Scottish Genetic Laboratory Consortium</i>)^{136,137}. Usługi genetyczne obejmują genetykę kliniczną, genetykę molekularną, cytogenetykę i genetykę biochemiczną. Na stronach NHS Scotland dostępna jest lista wskazań wraz z świadczonymi usługami i jednostkami realizującymi świadczenia. Katalog obejmuje ponad 120 wskazań, w tym diagnostykę nowotworów, badania prenatalne oraz badania rzadkich i dziedzicznych chorób.¹³⁸</p> <p>Z uwagi na ogólny opis realizowanych świadczeń w katalogu dostępnych testów genetycznych (w większości przypadków wskazujący na zakres analizowanych zmian, a nie stosowaną metodę) nie można jednoznacznie stwierdzić czy dane badanie jest refundowane w ramach <i>NHS National Services Scotland</i>. Katalog nie wyodrębnia badań z zastosowaniem metody FISH. Z metod PCR katalog wymienia stosowanie badań QF-PCR. Jednakże podkreśla się rolę NGS jako metody, która powinna być stosowana w diagnostyce nowotworów, oraz jako badanie predykcyjne i prognostyczne.¹³⁹</p> |
| Irlandia | <p>W Irlandii określono jasne, przejrzyste ramy określające świadczenia z zakresu patologii molekularnej w odniesieniu do onkologii i hematologicznej oceny złośliwości nowotworów. <i>The Cancer Molecular Diagnostics Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT) Advisory Group (SACT)</i> wydaje zalecenia dla Krajowego Programu Kontroli Raka (<i>National Cancer Control Programme, NCCP</i>) w sprawie trafności klinicznej, trafności analitycznej i przydatności klinicznej testów genetycznych. Szczegółowe postępowanie dotyczące zaopiniowania testu zostało opisane w dokumencie <i>NCCP Framework for Decision Making for Tests (Predictive for Systemic Anti-Cancer Therapy Treatment in the Irish Molecular Pathology Service)</i>¹⁴⁰.</p> <ul style="list-style-type: none"> GEP rekomendowany jest przez NCCP (od 2011 r.) w celu wsparcia decyzji dotyczących chemioterapii u pacjentów we wczesnym stadium raka piersi zgodnie z wytycznymi kwalifikacyjnymi opracowanymi przez Irish Society of Medical Oncology.¹⁴¹ |
| Norwegia | <p>W raporcie opublikowanym przez <i>Norwegian Institute of Public Health</i> z 2019 r.¹⁴² odnajdujemy konkluzję dot. oceny HTA testu Prosigna. Zgodnie z konkluzjami zawartymi w raporcie prawdopodobnie istnieje ścisły związek między prognozowaniem ryzyka z zastosowaniem Prosigna a obserwowanym ryzykiem nawrotu u pacjentów z rakiem piersi typu HR+/HER2-, N0. Jednak nie jest pewne, czy Prosigna przyczynia się do uzyskania informacji prognostycznych, które przekładają się na lepsze wyniki kliniczne. Z uwagi na brak wiarygodnych danych na temat stosowania chemioterapii dla różnych kategorii ryzyka z testami Prosigna i bez nich autorzy nie byli w stanie oszacować opłacalności. Istnieją również niepewne powiązania dotyczące tego, w jaki sposób zmiana w chemioterapii przełoży się na wyniki kliniczne. Tym samym brak jest podstaw do tego, aby technologia została zatwierdzona do finansowania¹⁴³.</p> |
| Australia | <p>Refundowane badania genetyczne w Australii znajdują się w wykazie świadczeń Medicare (<i>Medicare Benefits Schedule</i>)¹⁴⁴, a poradnictwo genetyczne jest świadczone głównie w ramach państwowego i terytorialnego, publicznego systemu ochrony zdrowia¹⁴⁵. W odniesieniu do badań GEP w Medical Services Advisory Committee (MSAC, niezależny komitet pełniący funkcję doradczą powoływany przez Ministra Zdrowia Rządu Australii, zajmujący się oceną technologii medycznych¹⁴⁶) wydał następujące rekomendacje:</p> |

¹³⁶ National Services Scotland. (2018). *Molecular Genetics and Cytogenetics*. Pozyskano z: <https://www.nhsggc.org.uk/about-us/professional-support-sites/laboratory-medicine/laboratory-disciplines/laboratory-genetics/>, dostęp z 15.01.2020 r.

¹³⁷ https://services.nhslthian.scot/clinicalgeneticsservice/GeneticLaboratoryServices/molecular_genetics/DNA_Tests/Pages/Scottish-Molecular-Consortium-DNA-Tests.aspx, dostęp z 15.01.2020 r.

¹³⁸ NHS Scotland. Pozyskano z: <https://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/MolGenTestList2015-10.pdf>, dostęp z 10.10.2019 r.

¹³⁹ Scottish Science Advisory Council Report (2019). *Informing the Future of Genomic Medicine in Scotland*. Pozyskano z: <https://www.scottishscience.org.uk/sites/default/files/article-attachments/Genomics%20Full%20Report.pdf>, dostęp z 10.10.2019 r.

¹⁴⁰ NCCP. (2018). *Framework for Decision Making for Tests (Predictive for Systemic Anti-Cancer Therapy Treatment) in the Irish Molecular Pathology Service*. Pozyskano z: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/medonc/nccp%20framework%20for%20decision%20making%20for%20tests%20in%20the%20irish%20molecular%20pathology%20service%20date.pdf>, dostęp z: 15.01.2020 r.

¹⁴¹ Pozyskano z: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/breast/#Oncotype%20DX>, dostęp z: 15.01.2020 r.

¹⁴² Norwegian Institute of Public Health. (2019). *Single Technology Assessment: Prosigna Gene Signature to Assess Expected Benefit from Chemotherapy in Breast Cancer. Assessment of manufacturer's submission*. Pozyskano z: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Metodevurdering%20oppdatert%20ID2017_073%20Prosigna%20Test.pdf, dostęp z: 02.12.2019 r.

¹⁴³ Pozyskano z: https://fhi.no/en/publ/2019/Prosigna_Gene_Signature_to_Assess_Expected_Benefit_from_Chemotherapy_in_Breast_Cancer/, dostęp z: 02.12.2019 r.

¹⁴⁴ Pozyskano z: <https://www.alrc.gov.au/publication/essentially-yours-the-protection-of-human-genetic-information-in-australia-alrc-report-96/10-genetic-testing/access-to-genetic-testing/>, dostęp z: 14.10.2019 r.

¹⁴⁵ Pozyskano z: <https://www.alrc.gov.au/publication/essentially-yours-the-protection-of-human-genetic-information-in-australia-alrc-report-96/23-genetic-counselling-and-medical-education/genetic-counselling/>, dostęp z: 18.10.2019 r.

¹⁴⁶ Australian Government. Department of Health. (2016). *About MSAC – Medical Services Advisory Committee*. Pozyskano z: <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/about-msac>, dostęp z: 03.12.2019 r.

| Kraj | Rozwiązania międzynarodowe |
|---------------|---|
| | <p>Profilowanie ekspresji 21 genów (Oncotype DX) w raku piersi¹⁴⁷ Raport dotyczył Oncotype DX Breast Cancer Test, a jego celem była ocena testu w podgrupie pacjentów z wczesnym rakiem piersi ER+, PR+, HER2-, N0-3 w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa nawrotu choroby i odpowiedzi na chemioterapię. Zgodnie z konkluzjami MSAC w czasie opracowywania raportu Oncotype DX, jest jedynym dostępnym testem, który ocenia 21 genów przy użyciu techniki RT-PCR. MSAC stwierdził, że wciąż nie ma odpowiedzi na pytania dotyczące przydatności klinicznej proponowanego testu GEP. MSAC zwrócił również uwagę na wysoki koszt testu GEP, w tym pozostałe koszty dla pacjentów, nawet jeśli test byłby finansowany ze środków publicznych. MSAC, <u>nie zarekomendował finansowania testu profilowania ekspresji 21 genów ze środków publicznych</u>.</p> <p>70-genowa sygnatura (MammaPrint) w raku piersi w celu oszacowania ryzyka nawrotu choroby i predykcji korzyści z chemioterapii uzupełniającej¹⁴⁸ Po rozważeniu bezpieczeństwa, skuteczności klinicznej i koszt-efektywności, MSAC <u>nie zarekomendował publicznego finansowania testu MammaPrint</u>.</p> <p>50-genowa sygnatura (Prosigna) w predykcji nawrotu raka piersi¹⁴⁹ Po rozważeniu siły dostępnych dowodów w odniesieniu do bezpieczeństwa, skuteczności klinicznej i kosztów-efektywności, MSAC <u>nie zarekomendował publicznego finansowania testu Prosigna (PAM50)</u> w ocenie ryzyka nawrotu raka piersi u kobiet po menopauzie, ER+ i/lub PR+, HER2-. MSAC uznając, że korzyść inkrementalna technologii Prosigna w porównaniu ze standardową opieką w proponowanej populacji nie została wystarczająco ustalona i pozostaje niepewna.</p> <p>Na dzień 03.12.2019 r. w wykazie świadczeń refundowanych w ramach środków publicznych w Australii (<i>Medicare Benefits Schedule¹⁵⁰</i>) nie odnaleziono testów GEP.</p> |
| Nowa Zelandia | <p>Genetic Health Service New Zealand (GHSNZ) od 2012 r. zapewnia diagnostykę genetyczną, porady genetyczne, pomoc w zarządzaniu chorobami genetycznymi oraz edukację na temat chorób genetycznych. Usługa jest finansowana przez National Health Board i świadczona przez Auckland oraz Capital and Coast DHB i stanowi część publicznego systemu opieki zdrowotnej. Usługi genetyczne są świadczone przez trzy główne ośrodki: Christchurch (South Island Hub), Wellington (Central Hub) i Auckland (Northern Hub) oraz kliniki pomocnicze w całym kraju. GHSNZ na stronie internetowej udostępnia informacje dot. testów genetycznych, które mogą zlecić lekarze pierwszego kontaktu (GP). Brak jest dostępnych informacji na temat innych wykonywanych badań GEP.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej <i>Breast Cancer Foundation NZ</i> profilowanie ekspresji genów jest stosunkowo nową technologią. W ciągu ostatnich 5–10 lat opracowano wiele testów, a badania nad wykorzystaniem i skutecznością profilowania ekspresji genów są w toku. Żaden z tych testów nie jest jeszcze finansowany w Nowej Zelandii ze środków publicznych¹⁵¹. Próbki guzów nowotworowych można natomiast przesyłać za granicę celem ich przebadania ww. technologią, a następnie należy przedyskutować wynik z odpowiednią kadrą specjalistów¹⁵². |
| Szwecja | <p>W czerwcu 2019 r. Agencja rządowa <i>Tandvårds Läkemedelförmånsverket</i> (TLV) opublikowała pełną ocenę ekonomiczną dotyczącą opłacalności stosowania testu profilowania genomowego dla wszystkich guzów litych FoundationOne CDx w sześciu typach nowotworów: niedrobnokomórkowy rak płuc, rak piersi, rak o nieznanym pierwotnym charakterze (CUP), czerniak, rak jelita grubego i odbytnicy oraz rak jajnika¹⁵³. Z raportu TLV wynika, że w większości przypadków stosowanie FoundationOne CDx jest droższe w porównaniu do obecnych metod leczenia. Jednak metoda ta charakteryzuje się wyższą czułością i dokładnością. W odniesieniu do analizy kosztów</p> |

¹⁴⁷ Medical Services Advisory Committee. 2013. Public summary document. Application 1342 – Gene expression profiling of 21 genes in breast cancer. Pozyskano z: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/5874A3073E22DE4BCA25801000123BC4/\\$File/1342-PSD-GeneExpressionProfiling-accessible%20\(D14-2089675\).pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/5874A3073E22DE4BCA25801000123BC4/$File/1342-PSD-GeneExpressionProfiling-accessible%20(D14-2089675).pdf), dostęp z 03.12.2019 r.

¹⁴⁸ Medical Services Advisory Committee. (2018). Public Summary Document Application No. 1376.1 – 70 gene signature (MammaPrint) for use in breast cancer to quantify the risk of disease recurrence and predict adjuvant chemotherapy benefit. Pozyskano z: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C7E58C0AE3D9CD7ECA2580E9007F867D/\\$File/1376.1%20-%20Final%20PSD.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C7E58C0AE3D9CD7ECA2580E9007F867D/$File/1376.1%20-%20Final%20PSD.pdf), dostęp z 03.12.2019 r.

¹⁴⁹ Medical Services Advisory Committee. (2017). Public Summary Document Application No. 1473 - 50 gene signature assay for predicting breast cancer recurrence. Pozyskano z: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/5C3F8A6F8465F1E8CA2580E8008378C4/\\$File/1473-Final-PSD.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/5C3F8A6F8465F1E8CA2580E8008378C4/$File/1473-Final-PSD.pdf), dostęp z 03.12.2019 r.

¹⁵⁰ Australian Government Department of Health. (2019). Medicare Benefits Schedule Book. Pozyskano z: [http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/797BE31AE62DB6F4CA258489000B715A/\\$File/201911-MBS%2018Dec2019.pdf](http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/797BE31AE62DB6F4CA258489000B715A/$File/201911-MBS%2018Dec2019.pdf), dostęp z 03.12.2019 r.

¹⁵¹ Breast Cancer Foundation NZ. Pathologists use tests to determine the size, stage, grade, lymph node involvement, and receptor status of a tumour. Pozyskano z: <https://www.breastcancerfoundation.org.nz/breast-cancer/tests-and-diagnosis/gene-expression-profiling>, dostęp z 12.12.2019 r.

¹⁵² Breast Cancer Foundation NZ. Pathologists use tests to determine the size, stage, grade, lymph node involvement, and receptor status of a tumour. Pozyskano z: <https://www.breastcancerfoundation.org.nz/breast-cancer/tests-and-diagnosis/gene-expression-profiling>, dostęp z 12.12.2019 r.

¹⁵³ Tandvårds Läkemedelförmånsverket. (2019). Underlag för beslut i regionerna FoundationOneCDx. Pozyskano z: <https://mtrconsult.com/news/foundationone-cdx-comprehensive-genomic-profiling-test-all-solid-tumors-assessed-sweden>, dostęp z 06.12.2019 r.

| Kraj | Rozwiązania międzynarodowe |
|---------------|---|
| | występują duże wątpliwości, dotyczące kosztu testów stanowiących komparatory. Agencja TLV pozyskała dane z sześciu regionów opieki zdrowotnej i zauważyła, że testy i koszty mogą się różnić ¹⁵⁴ . |
| Niemcy | <ul style="list-style-type: none"> • We wnioskach Krajowego Stowarzyszenia Ustawowych Funduszy Ubezpieczeń Zdrowotnych (<i>Anträge des GKV-Spitzenverband</i>) opisano następujące testy oparte na biomarkerach: Femtelle, Oncotype DX Brest Recurrence Score, Endopredict/Endopredict clin, Mammaprint Breast Cancer Index, Mammostrat, PAM50 Test (obecnie Prosigna), IHC4 Test, Rotterdam 76 gen Signatur, Randox BCA i Genomic Grade Indeks (MapQuant DX). Według producentów dwa testy Mammostrat i MapQuant DX nie są już oferowane ani produkowane (informacje od firmy Neogenomika od 14 marca 2017 r. i IQWiG od 28 marca 2017 r.). W międzyczasie (status: 04.12.2018) „Rotterdam 76 gen Signatur” i Randox BCA nie są już oferowane na stronach internetowych firm, które pierwotnie opracowały ten test¹⁵⁵. • Decyzją <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i>¹⁵⁶ (G-BA, organ określający, które terapie i usługi medyczne są objęte w Niemczech publicznym systemem ubezpieczeń zdrowotnych) w ramach publicznego systemu opieki zdrowotnej dostępny jest test OncotypeDX. Zgodnie z decyzją badanie może być wykonane u pacjentów z pierwotnym rakiem piersi ER+, HER2-, bez przerzutów do węzłów chłonnych. Zastosowanie testu wskazane jest w przypadku, gdy nie można jednoznacznie określić zalecenia dotyczącego chemioterapii uzupełniającej w pierwotnym raku piersi na podstawie samych kryteriów klinicznych i patologicznych. |
| Belgia | <ul style="list-style-type: none"> • Profilowanie ekspresji genów (GEP) refundowane jest w ramach ubezpieczenia zdrowotnego w Belgii, dla pacjentów we wczesnym stadium raka piersi lub w zakresie podjęcia decyzji o zastosowaniu chemioterapii. Jednakże to tzw. Komitet ds. Ubezpieczeń (<i>Le Comité de l'assurance</i>) określa, które testy GEP kwalifikują się do zwrotu kosztów¹⁵⁷. • Zgodnie z Konwencją GEP¹⁵⁸ (<i>Convention GEP</i>), a dokładniej Załącznikiem 2 do wspomnianego aktu prawnego (stan na lipiec 2019), refundowane są następujące testy: <ul style="list-style-type: none"> ○ MammaPrint (<i>op microarray uitgevoerd door Agendia</i>), ○ Oncotype DX (<i>via Taqman uitgevoerd door Genomic Health</i>), ○ MammaPrint (<i>via NGS, uitgevoerd door UZ-Leuven</i>). |
| Włochy | <ul style="list-style-type: none"> • Testy genetyczne o charakterze predykcyjnym we Włoszech mają obecnie niewielkie zastosowanie w praktyce klinicznej. • Ostatnie wyniki niektórych członków sieci GENISAP Network (dawniej <i>Italian Network for Public Health Genetics</i>; sieć monitorująca i rozpowszechniająca wiedzę nt. predykcyjnego działania testów genetycznych) wykazały, że laboratoria molekularne badające dziedziczne raki piersi/jajnika i jelita grubego w czterech regionach Włoch (Abruzja, Liguria, Toskania, Lacjum) nie są koordynowane, ponieważ nie ma regionalnych (i krajowych) wytycznych lub planów dotyczących dostarczania tych testów, a jakość nie jest monitorowana w sposób systematyczny¹⁵⁹. • W przypadku wielogenowych testów prognostycznych oceny ryzyka w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, <i>Servizio Sanitario Nazionale</i> (włoski odpowiednik NFZ) ich nie finansuje. Kosztem wykonania tego typu testu obciążony jest pacjent (stan na sierpień 2018 r.)¹⁶⁰. • Testy te zgodnie z danymi producentów stosowane są w ramach badań klinicznych, w szczególności Oncotype DX (od 2010 r. w 100 włoskich szpitalach, a 50 z nich deklaroowało uczestnictwo w większym badaniu PONDx 2016-2017) i MammaPrint (w 22 ośrodkach, ale od lipca 2018 r. jedynie w jednym ośrodku badawczym ze względu na trudności związane z systemem zwrotu kosztów)¹⁶¹. |
| Czechy | <ul style="list-style-type: none"> • Badania genetyczne (w tym: cytogenetyczne i molekularne) są ogólnodostępne i w pełni refundowane przez płatnika publicznego dla osób ubezpieczonych¹⁶². W Czechach za usługi opieki zdrowotnej zasadniczo płaci jedna z publicznych firm ubezpieczeń zdrowotnych. |

¹⁵⁴ Pozyskano z: <https://www.tlv.se/in-english/medical-devices/economic-evaluations-of-medical-devices/completed-health-technology-assessment/arkiv/2019-09-09-summary-of-the-health-technology-assessment-of-foundationone-cdx.html>, dostęp z 15.01.2020 r.

¹⁵⁵ Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemo-therapie beim primären Mammakarzinom Vom 20. Juni 2019. Gemeinsamer Bundesausschuss.

¹⁵⁶ Der Gemeinsame Bundesausschuss. (2019). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemo-therapie beim primären Mammakarzinom. Pozyskano z: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3809/2019-06-20_MVV-RL_Biomarker-Test-prim-Mamma_BAnz.pdf, dostęp z 02.12.2019 r.

¹⁵⁷ Pozyskano z: <https://www.riziv.fgov.be/nl/professionals/verzorgingsinstellingen/laboratoria/Paginas/terugbetaling-gep-vroegstadium-borstkanker.aspx>, dostęp z 02.12.2019

¹⁵⁸ Pozyskano z: <https://www.riziv.fgov.be/fr/professionnels/etablissements-services/laboratoires/Pages/remboursement-gep-cancer-sein-stade-precoce.aspx>, dostęp z 02.12.2019

¹⁵⁹ Simone, B., Mazzucco, W., Gualano, M. R., Agodi, A., Coviello, D., Bricarelli, F. D., ... & Varesco, L. (2013). The policy of public health genomics in Italy. *Health policy*, 110(2-3), 214-219.

¹⁶⁰ Paone, S., Amicosante, A.M.V., Di Maria, E., Gillespie, F., et al. (2019). Test prognostici multigenici (TPM) per guidare la decisione sulla chemioterapia adiuvante nel trattamento del tumore al seno in stadio precoce. Agenas. Roma. Pozyskano z: http://www.salastampa.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5204_listaFile_itemName_2_file.pdf, dostęp z 09.12.2019

¹⁶¹ Paone, S., Amicosante, A.M.V., Di Maria, E., Gillespie, F., et al. (2019). Test prognostici multigenici (TPM) per guidare la decisione sulla chemioterapia adiuvante nel trattamento del tumore al seno in stadio precoce. Agenas. Roma. Pozyskano z: http://www.salastampa.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5204_listaFile_itemName_2_file.pdf, dostęp z 09.12.2019

¹⁶² Pozyskano z: https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/committees/MedicalGenetics/2011_PSP_Kozich_Macek_final.pdf, dostęp z 21.09.2019 r.

| Kraj | Rozwiązania międzynarodowe |
|-----------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Generalny zakład ubezpieczeń zdrowotnych (<i>Všeobecná zdravotní pojišťovna VZP</i>) w Republice Czeskiej¹⁶³ jedna z największych z 7 firm ubezpieczeniowych¹⁶⁴, zwraca koszty za test Oncotype DX od grudnia 2013 roku – jako jedyna firma ubezpieczeniowa w kraju. Test wykonuje się u kobiet we wczesnym stadium raka piersi po usunięciu guza w celu obiektywnej oceny zasadności zastosowania np. chemioterapii, terapii hormonalnej lub radioterapii lub ich kombinacji, tak aby zminimalizować możliwość nawrotu choroby. Pozwala to zastosować najlepszą praktykę i dostosować leczenie do konkretnego pacjenta¹⁶⁵. Dzięki zastosowaniu testu niektórzy pacjenci mogą uniknąć niepotrzebnej chemioterapii¹⁶⁶. Odpowiedzialność za badania genetyczne i testy spoczywa na Czeskim Stowarzyszeniu Medycznym, Czeskiej Izbie Lekarskiej (www.lkr.cz), Genetycznym Towarzystwie Medycznym (www.czechie.com/SLG/default.htm), Towarzystwie Położnictwa (www.lf2.cuni.cz/cgps), sekcji Medycyny Płodowej Położnictwa, Towarzystwa Ginekologicznego (www.lf2.cuni.cz/sfm) i Towarzystwa Pediatrycznego. Wspomniane instytucje zatwierdzają testy genetyczne oraz są w pełni odpowiedzialne za wyniki, bezpieczeństwo pacjenta i stosowanie testów genetycznych¹⁶⁷. |
| Holandia | <ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z treścią ogólnonarodowego badania (Kuijjer 2016¹⁶⁸), stosowanie GEP jest w pełni refundowane przez firmy ubezpieczeniowe w Holandii, i dostępne dla każdego, ubezpieczonego pacjenta z rakiem piersi (należy podkreślić, że ubezpieczenie zdrowotne jest obligatoryjne). Po raz pierwszy GEP został wprowadzony w 2004 r. w celu wsparcia decyzji klinicznych dotyczących stosowania chemioterapii adjuwantowej u pacjentów z wczesnym rakiem piersi ER+¹⁶⁹. W treści ww. badania sugeruje się, że test Oncotype DX jest powszechnie stosowany w ramach praktyki klinicznej w Holandii, od 2013 r. Z kolei, wg danych Dutch National Health Care Institute¹⁷⁰ (Zorginstituut) z 2018 r., jeden z testów GEP, tj. MammaPrint, pomimo ponownej jego oceny przez ww. Instytut (wcześniejsza w 2010 r.), nie został zakwalifikowany do refundacji w ramach podstawowego pakietu ubezpieczeniowego celem podjęcia decyzji o wdrożeniu chemioterapii. |
| USA | <ul style="list-style-type: none"> Prawie wszystkie (90%) główne amerykańskie firmy ubezpieczeniowe obejmują test Oncotype DX dla kwalifikujących się pacjentów z wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi, w tym Medicare, Aetna, CIGNA, United Healthcare, Kaiser Permanente, Anthem / WellPoint, Humana, Blue Cross Federal i wiele innych. Medicare obejmuje od 2006 r. Oncotype DX w inwazyjnym raku piersi oraz od 2011 r. Oncotype DX w raku jelita grubego, od października 2015 r. Oncotype DX u pacjentów z niskim i bardzo niskim ryzykiem raka prostaty zgodnie z wytycznymi NCCN. Aktualne stawki za testy Oncotype DX DCIS i Oncotype DX Genomic Prostate Score w Centers for Medicare and Medicaid Services weszły w życie 1 stycznia 2020 r.¹⁷¹ Oncotype DX dla DCIS (rak przewodowy in situ), stadium 0 przedinwazyjny rak piersi¹⁷² Test Oncotype DX u pacjentów z DCIS jest pierwszym i jedynym klinicznie potwierdzonym testem genomowym, który zapewnia zindywidualizowane przewidywanie 10-letniego ryzyka nawrotu miejscowego (DCIS lub raka inwazyjnego). Ten test diagnostyczny pomaga w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia kobiet z DCIS leczonych operacyjnie, z terapią hormonalną lub bez niej (tamoksyfen). Medicare ustaliło wskazania dla testu Oncotype DX (pacjenci z DCIS), chociaż zakres ubezpieczenia poza Medicare może być różny w zależności od planu ubezpieczenia. Oncotype DX Genomic Prostate Score¹⁷³ Firma wnioskowała o refundację testu przez Medicare u pacjentów z rakiem prostaty niskiego i bardzo niskiego ryzyka, zgodnie z wytycznymi NCCN. Od października 2017 r. wnioskowano o rozszerzeniu refundacji dla pacjentów z korzystnym pośrednim ryzykiem. Jednakże Blue Shield of North California w raporcie z września 2019 r. wskazuje, że zastosowanie testów Prolaris, Oncotype DX, Promark lub Decipher do zarządzania rakiem prostaty nie jest refundowane, ponieważ technologie te znajdują się w fazie badań¹⁷⁴. |

¹⁶³ Pozyskano z: Ministerstvo Zdravotnictví České Republiky http://www.mzcr.cz/KvalitaABezpeci/obsah/zdravotni-pojistovny_3307_29.html dostęp: 20.02.2019 r.

¹⁶⁴ Pozyskano z: *Všeobecná zdravotní pojišťovna (VZP)*, <https://www.vzp.cz/o-nas> dostęp: 20.02.2019 r.

¹⁶⁵ Pozyskano z: *Všeobecná zdravotní pojišťovna (VZP)*, <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/vzp-uhradi-zenam-s-nadorem-prsu-unikatni-test-aby-se-vyhnyly-zbytecne-chemoterapii> dostęp: 20.02.2019 r.

¹⁶⁶ Pozyskano z: *Všeobecná zdravotní pojišťovna (VZP)*, <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/rocní-zkusenost-desitky-klientek-vzp-se-vyhnyly-chemoterapii-díky-novému-testu> dostęp: 20.02.2019 r.

¹⁶⁷ Pozyskano z: <http://www.oecd.org/sti/emerging-tech/regulatorydevelopmentsingeneticstestingintheczechrepublic.htm>, dostęp z 21.09.2019 r.

¹⁶⁸ Kuijjer, A., Drukker, C. A., Elias, S. G., Smorenburg, C. H., Th. Rutgers, E. J., Siesling, S., & van Dalen, T. (2016). Changes over time in the impact of gene-expression profiles on the administration of adjuvant chemotherapy in estrogen receptor positive early stage breast cancer patients: A nationwide study. *International journal of cancer*, 139(4), 769-775.

¹⁶⁹ Kuijjer, A., Drukker, C. A., Elias, S. G., Smorenburg, C. H., Th. Rutgers, E. J., Siesling, S., & van Dalen, T. (2016). Changes over time in the impact of gene-expression profiles on the administration of adjuvant chemotherapy in estrogen receptor positive early stage breast cancer patients: A nationwide study. *International journal of cancer*, 139(4), 769-775.

¹⁷⁰ Pozyskano z: <https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2018/09/28/mammaprint-niet-in-basispakket>, dostęp z 02.12.2019

¹⁷¹ Pozyskano z: <https://www.marketwatch.com/press-release/10-q-genomic-health-inc-2019-08-06>, dostęp z 15.01.2020

¹⁷² Pozyskano z: <https://www.marketwatch.com/press-release/10-q-genomic-health-inc-2019-08-06>, dostęp z 15.01.2020

¹⁷³ Pozyskano z: <https://www.marketwatch.com/press-release/10-q-genomic-health-inc-2019-08-06>, dostęp z 15.01.2020

¹⁷⁴ Pozyskano z: https://www.bluecrossnc.com/sites/default/files/document/attachment/services/public/pdfs/medicalpolicy/gene_expression_profiling_and_protein_biomarkers_for_prostate_cancer_management.pdf, dostęp z 15.01.2020

| Kraj | Rozwiązania międzynarodowe |
|------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Profilowanie ekspresji genów czerniaka błony naczyniowej¹⁷⁵ Refundacja kosztów zapewniona jest między innymi przez ubezpieczenie Blue Shield of North California u pacjentów z pierwotnym, zlokalizowanym czerniakiem błony naczyniowej oka. |
| Kanada | <ul style="list-style-type: none"> • We wszystkich prowincjach Kanady (Kolumbia Brytyjska, Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Ontario, Quebec, Nowa Szkocja, PEI, Nowy Brunzwik i Nowa Fundlandia) test Oncotype DX jest finansowany ze środków publicznych u pacjentów z rakiem piersi z ujemnym guzem we wczesnym stadium. Test jest również finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z rakiem piersi z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych w Saskatchewan, Manitoba i Nowej Fundlandii¹⁷⁶. • Pacjenci mają również możliwość opłacenia testu z własnej kieszeni, jeśli nie posiadają ubezpieczenia w swojej prowincji lub jeśli nie spełniają wcześniej określonych kryteriów kwalifikowalności na poziomie prowincji. |
| Litwa | <ul style="list-style-type: none"> • Na Litwie prywatna firma PharmaDNA oferuje testy w następujących cenach: EndoPredict 2 395,80 €, Prolaris 2 310,00 €¹⁷⁷. • Nie odnaleziono informacji na temat refundacji testów GEP (Zgodnie z ogłoszeniem Ministra Zdrowia Republiki Litewskiej dotyczącym świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego)¹⁷⁸. |
| Chorwacja | <ul style="list-style-type: none"> • Breast Cancer Network University Hospital for Tumors and Allied Diseases w Zagrzebie w Chorwacji nie wykonuje testów Oncotype DX i Mammaprint¹⁷⁹. |
| Estonia | <ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z listą usług zdrowotnych Estońskiego Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych (ang. Estonian Health Insurance Fund) w EHIF nie znaleziono badań GEP¹⁸⁰. |

Podsumowanie

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje dotyczące technologii profilowania ekspresji genów (GEP) w diagnostyce chorób nowotworowych w 17 krajach: Niemcy, Wielka Brytania, Szkocja, Irlandia, Norwegia, Szwecja, Belgia, Holandia, USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Włochy, Czechy, Chorwacja, Estonia, Litwa. Nie odnaleziono informacji dla następujących krajów: Słowacja, Węgry, Łotwa, Portugalia.

Biorąc pod uwagę 17 analizowanych krajów, badania profilowania ekspresji genów finansowane lub współfinansowane ze środków publicznych są w siedmiu z nich:

- Wielkiej Brytanii – Oncotype DX, Endopredict, Prosigna w przypadku wczesnego raka piersi ER+, HER2-, bez przerzutów do węzłów chłonnych.
- Niemczech – Oncotype DX u pacjentów z pierwotnym rakiem piersi ER+, HER2-, bez przerzutów do węzłów chłonnych. Zastosowanie testu wskazane jest w przypadku, gdy nie można jednoznacznie określić zalecenia dotyczącego chemioterapii uzupełniającej w pierwotnym raku piersi na podstawie samych kryteriów klinicznych i patologicznych.
- Belgii – Oncotype DX, Mammaprint dla pacjentów we wczesnym stadium raka piersi.
- Czechach – Oncotype DX u kobiet we wczesnym stadium raka piersi po usunięciu guza w celu obiektywnej oceny zasadności zastosowania np. chemioterapii, terapii hormonalnej lub radioterapii lub ich kombinacji.
- Holandii – Oncotype DX u pacjentów z wczesnym rakiem piersi ER+ w celu wsparcia decyzji klinicznych dotyczących stosowania chemioterapii adjuwantowej.
- USA – Oncotype DX dla kwalifikujących się pacjentów z wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi refundowany prawie przez wszystkie firmy ubezpieczeniowe. Medicare obejmuje od 2006 r. Oncotype DX w inwazyjnym raku piersi oraz od 2011 r. Oncotype DX w raku jelita grubego, a od października 2015 r. Oncotype DX u pacjentów z niskim i bardzo niskim ryzykiem raka prostaty zgodnie z wytycznymi NCCN.

¹⁷⁵ Pozyskano z:

https://www.bluecrossnc.com/sites/default/files/document/attachment/services/public/pdfs/medicalpolicy/gene_expression_profiling_for_uveal_melanoma.pdf, dostęp z 15.01.2020

¹⁷⁶ Pozyskano z: [US/LearnAboutOncotypeDX/InsuranceAndOncotypeDX](https://www.dnr.lt/11-kita-informacija/48-apie-mus), dostęp z 15.01.2020

¹⁷⁷ Pozyskano z: <https://www.dnr.lt/11-kita-informacija/48-apie-mus>, dostęp z 15.01.2020

¹⁷⁸ Pozyskano z: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/493f6ea0952611e4b92e9028929aad91>, dostęp z 15.01.2020

¹⁷⁹ Pozyskano z:

<https://www.breastcentresnetwork.org/doc/PdfBU/University%20Hospital%20for%20Tumors,%20University%20Hospital%20Center%20Sestre%20Milosrdnice.pdf>, dostęp z 15.01.2020

¹⁸⁰ Pozyskano z: <https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu>, dostęp z 15.01.2020

Profilowanie ekspresji genów czerniaka błony naczyniowej refundowane jest między innymi przez przez ubezpieczenie Blue Shield of North California.

- Kanadzie – Oncotype DX u pacjentów z rakiem piersi z ujemnym guzem we wczesnym stadium finansowany jest we wszystkich prowincjach. Test jest również finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z rakiem piersi z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych w Saskatchewan, Manitoba i Nowej Funlandii.

W ramach badań klinicznych test Oncotype DX oraz MammaPrint stosowany jest we Włoszech. W niektórych krajach takich jak Norwegia, Australia, Nowa Zelandia, Szwecja, testy GEP poddawano ocenie HTA, jednakże nie zarekomendowano ich finansowania ze środków publicznych. Między innymi w Norwegii wskazano, że choć prawdopodobnie istnieje ścisły związek między prognozowaniem ryzyka z zastosowaniem Prosigna a obserwowanym ryzykiem nawrotu u pacjentów z rakiem piersi typu HR+/HER2-, N0 to nie jest pewne czy wyniki te przekładają się na wyniki kliniczne, a ze względu na brak wiarygodnych danych niemożliwym było oszacowanie opłacalności. Również w Australii, MSAC wskazał, że nie ma wystarczających dowodów naukowych na przydatność kliniczną testu Oncotype DX, MammaPrint i Prosigna oraz ze względu na wysokie koszty nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych.

4.6. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad Raportem wystąpiono o opinię łącznie do 23 ekspertów klinicznych w zakresie przedmiotu zlecenia. Otrzymano osiem odpowiedzi (dwie w 2019 r. i sześć w 2020 r.), które przedstawiono w tabelach poniżej. Dodatkowo uwzględniono dwie opinie otrzymane przez Agencję w roku 2018, nadesłane przez ówczesną KK w dz. genetyki klinicznej oraz [REDAKTOWANE]. Stanowiska te zostały również uwzględnione w tabelach poniżej.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie argumentów ekspertów w zakresie finansowania/niefinansowania GEP. KK w dz. genetyki klinicznej (**Kochański 2020**) zaznacza, że niezbędne jest ponowne skonstruowanie KPZ do profilowania ekspresji genów w gronie eksperckim, gdyż informacje przedstawione w aktualnej wersji KPZ są niespójne i niezrozumiałe mając na uwadze populację docelową interwencji oraz wybór stosowanych wskazań klinicznych. Podobnie ekspert w dz. onkologii ([REDAKTOWANE]) podkreśla, że KPZ jest przygotowana w sposób nieodpowiedni. Brakuje dokładnej charakterystyki ocenianego świadczenia, a przy tym konkretnego wskazania klinicznego. Sugeruje on odstąpienie od oceny przedmiotowej technologii, ze względu na brak możliwości oceny merytorycznej. Ekspert w dz. radioterapii i onkologii klinicznej ([REDAKTOWANE]) zaznacza, że technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych w formie zaproponowanej we wniosku, podkreślając, iż nie sprecyzowano konkretnych wskazań do stosowania metody, a podana wycena testu nie odpowiada rzeczywistym kosztom badań. Ponadto ekspert proponuje przygotowanie nowego wniosku, precyzującego wskazania kliniczne do ich stosowania. Dodatkowo ekspertowi nie jest znane żadne polskie laboratorium, które wykonuje takie badania.

KK w dz. onkologii klinicznej (**Krzakowski 2019**) podkreśla, że wykorzystywanie wielogenowych badań jest obecnie wyłącznie przedmiotem działań o charakterze eksperymentalnym i nie ma uzasadnienia w praktyce klinicznej (być może zasadne byłoby dofinansowanie instytucji badawczej w tym zakresie). Ponadto ekspert zaznacza, że testy GEP są komercyjne i przeznaczone dla określonych nowotworów uzupełniając wyniki badań patomorfologicznych i identyfikując określone mutacje genów. Podobnie ekspert w dz. onkologii – [REDAKTOWANE] – podkreśla, że wielkoskalowe badania ekspresji genów nie znajdują odzwierciedlenia w onkologii klinicznej (w szczególności w zakresie każdego pacjenta z nowotworem) i są obecnie przedmiotem badań naukowych. Jak również ekspert w dz. genetyki klinicznej ([REDAKTOWANE]) podkreśla, że brakuje rzetelnych dowodów naukowych wykazujących zasadność stosowania techniki GEP w diagnozowaniu zdecydowanej większości pacjentów onkologicznych.

Podobnie ekspert w dz. genetyki klinicznej (wcześniej KK we wspomnianej dziedzinie, **Sąsiadek 2018**) przedstawia, że nie ma uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii, mając na uwadze brak jednoznacznych rekomendacji klinicznych i rutynowe postępowanie onkologiczne.

Ekspert w dz. onkologii klinicznej (**Jagielska 2020**) podkreśla, że na obecnym etapie wiedzy procedura powinna być finansowana wyłącznie dla rozpoznania raka piersi powołując się na wyniki amerykańskiego raportu


Washington State Health Care Authority¹⁸¹ z 2018 r. Ekspert w dz. radioterapii i onkologii klinicznej () wskazuje, że najwięcej danych klinicznych na temat stosowania GEP dotyczy raka piersi i dostępnych jest kilka testów o różnym doborze genów i technologii, które w niewielkim stopniu różnią się wartością kliniczną. Testy te wykonuje się praktycznie wyłącznie w celu określenia ryzyka rozsiewu nowotworu po leczeniu miejscowym o radykalnym założeniu. Ponadto ekspert podkreśla, że zasadność stosowania testów wielogenowych w raku piersi jest nadal przedmiotem kontrowersji – z jednej strony pozwalają one uniknąć chemioterapii u części chorych, z drugiej jednak ich wyższość w stosunku do alternatywnych i znacznie tańszych rozwiązań, jest wątpliwa.


Inni eksperci kliniczni sugerują, że profilowanie ekspresji genów może uchronić pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu choroby nowotworowej przed zbędną chemioterapią adjuwantową (rak piersi, ,) lub niepotrzebnym zabiegiem operacyjnym/ suplementacją hormonów tarczycy (rak tarczycy, ,), jak i zwiększyć dostępność do ukierunkowanych molekularnie terapii onkologicznych w zakresie niedrobnokomórkowego raka płuca (). Może to spowodować oszczędność środków publicznych. Jednak jak sygnalizuje , w chwili obecnej dostępność do tego typu testów jest ograniczona, natomiast koszt jednego z testów GEP w zakresie wczesnego raka piersi jest zbyt wysoki (ok. 14 tys. zł) i jest on wykonywany poza krajem. Ekspert powołując się na wywiad z prof. Jackiem Jassemem zaznacza też, że kwestionowana jest skuteczność danych testów GEP w kontekście dostępności tańszych i również skutecznych, alternatywnych metod oceny ryzyka. Podkreśla też znaczenie wymogów jakościowych materiału dot. testów GEP (bardzo wrażliwy tuż po pobraniu od pacjenta). Podobnie ekspert zaznacza, że ewentualna refundacja GEP we wskazaniach onkologicznych powinna być bezwzględnie powiązana z warunkami jakościowymi zapewniającymi adekwatną wartość kliniczną uzyskiwanych wyników. Ponadto, nie powinna być refundowana poza ośrodkami, które posiadają adekwatne kompetencje i doświadczenie w realizacji tego typu analiz diagnostycznych wykonywanych w ściśle określonym kontekście klinicznym.


Ekspert dodaje, że zasadne jest rozważenie możliwości finansowania GEP ze środków publicznych w takich wskazaniach jak rak piersi (liczne testy komercyjne rekomendowane m.in. przez towarzystwa ASCO, NCCN, ESMO), rak tarczycy (na etapie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej), rak stercza (na etapie biopsji gruboigłowej), nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej (odwołując się jednak do metody NGS). W opinii eksperta () w przypadku refundacji testu ze środków publicznych, powinien on być dostępny zarówno w lecznictwie szpitalnym, jak i w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej, gdyż nie ma uzasadnienia, aby jego dostępność związana była z potrzebą hospitalizacji, bowiem takie rozwiązanie istotnie podniosłoby jego koszty (jednakże podkreśla, że nie ma uzasadnienia do finansowania wnioskowanej technologii w obecnej formie).

¹⁸¹ HCA (2018). *Gene Expression Profile Testing of Cancer Tissue*. Pozyskano z: https://www.hca.wa.gov/assets/program/gene-expression-final-rpt-20180220_0.pdf, dostęp z 22.01.2020

Tabela 8. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu wnioskowanej technologii

| Ekspert | Argumenty przemawiające za finansowaniem | Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu |
|---|---|---|
| <p>prof. dr hab. Maria Małgorzata Szaśiadek, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej</p> | <p>–</p> | <p>(...) Ze względu na brak obecnie jednoznacznych rekomendacji klinicznych dla wykorzystania takich testów <u>nie ma uzasadnienia dla wprowadzenia obecnie ich finansowania w Polsce.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metoda ta <u>nie jest obecnie wykorzystywana w rutynowym postępowaniu onkologicznym.</u> • Są to zestawy diagnostyczne służące do analizy ekspresji genów opierają się na analizie mRNA. W określonym typie komórek lub tkanek tylko nieznaczna część informacji genetycznej zapisanej w postaci DNA ulega ekspresji w postaci mRNA. Ten właśnie unikatowy zapis tworzy swoisty podpis tkankowy. Wykorzystanie określonych algorytmów do analizy dużej ilości tkanek pozwoliło na stworzenie testów diagnostycznych, które analizują ekspresję wybranych genów w tkance nowotworowej. Testy te pozwalają na wysoce efektywną diagnostykę i różnicowanie różnych podtypów nowotworów a także stanowią niezależny czynnik predykcyjny. |
|  | <ul style="list-style-type: none"> • Możliwość równoczesnej oceny wszystkich biomarkerów istotnych klinicznie w ramach faktycznej i/lub optymalnej dostępności nowoczesnych, ukierunkowanych molekularnie terapii onkologicznych, w tym dedykowanych dla niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), w szczególności: <ul style="list-style-type: none"> o terapii aktualnie objętych refundacją w Polsce zgodnie z zapisami programów lekowych o terapii aktualnie objętych refundacją w Polsce, lecz zgodnie z pełnymi wskazaniami rejestracyjnymi (kryzotylinib w I linii leczenia raka gruczołowego płuca oraz kryzotylinib w populacji ROS1+) o terapii aktualnie zalecanych przez rekomendacje światowe zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi o terapii aktualnie zalecanych przez rekomendacje światowe zgodnie z aktualną wiedzą z uwzględnieniem substancji czynnych dostępnych w ramach badań klinicznych wczesnych faz. • Równoczesowa ocena biomarkerów skraca sumaryczny czas konieczny dla wykonania pełnej, klinicznie konkluzywnej diagnostyki molekularnej, jak w przypadku diagnostyki NDRP prowadzonej w oparciu o podstawowy panel diagnostyczny aktualnie stosowany w Polsce zgodnie z zakresem refundacji objętej programami lekowymi. • Równoczesowa ocena biomarkerów znacząco zmniejsza sumaryczne zapotrzebowanie na materiał biologiczny (zwykle biopsyjny) niezbędny dla wykonania pełnej, klinicznie konkluzywnej diagnostyki molekularnej, jak w przypadku diagnostyki NDRP prowadzonej w oparciu o podstawowy panel diagnostyczny aktualnie stosowany w Polsce zgodnie z zakresem refundacji objętej programami lekowymi. • W zoptymalizowanych warunkach koszt kompleksowej analizy biomarkerów może być zbliżony (panel biomarkerów zgodny z programami lekowymi), a nawet istotnie niższy niż sumaryczny koszt badań | <p><u>Procedura GEP nie powinna być refundowana poza ośrodkami, które posiadają adekwatne kompetencje i doświadczenie w realizacji tego typu analiz diagnostycznych wykonywanych w ściśle określonym kontekście klinicznym,</u> w szczególności z uwzględnieniem specyfiki narządowej (krytyczne znaczenie ma rozróżnienie procedur wykonywanych w celach diagnostycznych od oznaczeń dla celów naukowych).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fakt refundacji powinien być powiązany z kompetencjami ośrodka realizującego badanie. <u>Diagnostyczne procedury wysokospecjalistyczne są wykonywane w praktyce klinicznej najczęściej w oparciu o materiał nieoptymalny, wymagają więc bardzo szczególnych warunków realizacji.</u> Fakt posiadania adekwatnego wyposażenia nie jest wystarczający dla zapewnienia wiarygodnego wyniku badania. • Istotnym kryterium refundacji winno być doświadczenie i kompetencje ośrodka wykonującego wysokospecjalistyczną procedurę molekularną wyrażające się (łącznie): <ul style="list-style-type: none"> o liczbą rutynowo wykonywanych badań w materiale diagnostycznym pochodzącym od chorych z rozpoznaniem danego nowotworu narządowego (specyfika narządowa analizowanych materiałów biologicznych jest kluczowa); o liczbą rutynowo wykonywanych badań diagnostycznych w poszczególnych typach materiałów diagnostycznych (należy bezwzględnie rozróżnić badania wykonywane w materiałach resekcyjnych od materiałów drobnych (np. z biopsji igłowej), a zwłaszcza od biopsji płynnej); o certyfikatami (aktualnym i historycznymi) poświadczającymi jakość ośrodka w zakresie danego testu diagnostycznego wykonywanego w konkretnym materiale diagnostycznym w danym wskazaniu klinicznym (certyfikaty udziału w międzynarodowych programach jakości badań molekularnych; w chwili obecnej brak krajowych programów kontroli jakości) o potwierdzonym pełnym zakresem stosowania danej procedury wysokospecjalistycznej według specyfiki narządowej |

| Ekspert | Argumenty przemawiające za finansowaniem | Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu |
|--|---|--|
| | <p>wykonywanych indywidualnie dla każdego z biomarkerów.</p> | <ul style="list-style-type: none"> o afiliacja w ośrodku referencyjnym dysponującym pełną bazą diagnostyczną wg specyfiki narządowej, a w szczególności posiadającym w strukturach zakład patomorfologii wykonujący pełen zakres procedur diagnostycznych w ramach tych samych wskazań co wysokospecjalistyczna procedura molekularna. |
| <p>prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej,</p> | <p>-</p> | <p>Przekazany projekt pt. Profil ekspresji genów GEP (gene expression profiling) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom <u>nie powinien być finansowany z publicznych środków.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wniosek dotyczy testu diagnostycznego poprzedzającego przeprowadzenie właściwych badań, które powinno obejmować – w pierwszej kolejności – określenie sygnatury genetycznej korelującej z przebiegiem nowotworu oraz – w drugiej kolejności – udowodnienie korzyści dla chorych związanych z wykorzystaniem wymienionej sygnatury genetycznej. Wnioskowanie o przyznanie finansowania z publicznych środków bez przeprowadzenia wymienionych wyżej badań jest całkowicie nieuzasadnione naukowo. Wykorzystywanie wielogenowych badań jest obecnie wyłącznie przedmiotem działań o charakterze eksperymentalnym i nie ma uzasadnienia w praktyce klinicznej. Istniejące testy komercyjne nie są finansowane z publicznych środków. Dodatkowo - zwracam uwagę, że wymienione testy komercyjne są przeznaczone dla określonych nowotworów oraz uzupełniają wyniki badań patomorfologicznych i polegają na identyfikowaniu określonych mutacji genów (nie polegają na ocenie ekspresji wielu genów). Uważam, że źródłem finansowania proponowanego projektu mogłaby być jedynie instytucja badawcza (np. Narodowe Centrum Badań i Rozwoju) pod warunkiem przeprowadzenia odpowiedniego postępowania oceniającego naukowe uzasadnienie. |
|  | <p>Ekspert wymienia wskazania w jakich uzasadnione jest finansowanie GEP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak piersi (C50): (...) Testy molekularne typu GEP są stosowane w diagnostyce raka piersi od wielu lat. Niektóre testy komercyjne uzyskały certyfikat FDA (<i>MammaPrint, Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay</i>). Komercyjnie dostępne są również inne testy nie certyfikowane (<i>BluePrint, OncotypeDX, EndoPredict</i>). Tym niemniej, Oncotype DX jest rekomendowany przez American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) oraz the St. Gallen International Breast Cancer Conference dla zaawansowanych raków piersi. • Rak tarczycy (C73): (...) Testem molekularnym stosowanym we „wczesnej” diagnostyce rak tarczycy (tj. na etapie BAC) mógłby być test typu GEP. Obecnie wśród komercyjnie dostępnych testów tego typu jest test Afirma Gene Expression Classifier stosowany w USA (również w systemie refundacji przez towarzystwa ubezpieczeniowe). • Rak stercza (C61): (...) Testem molekularnym stosowanym w diagnostyce raka stercza (na etapie biopsji gruboigłowej) mógłby być test typu GEP. Obecnie stosowane są testy | <p>W żadnym z ww. wskazań nie należy <i>a priori</i> odrzucać możliwości finansowania ze środków publicznych.</p> |

| Ekspert | Argumenty przemawiające za finansowaniem | Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu |
|--|--|---|
| | <p>ekspresyjne oparte w głównej mierze o ocenę genów zaangażowanych w regulację proliferacji. Komercyjnie dostępny jest np. test Oncotype DX Genomic Prostate Score (GPS), stosowany jako test predykcyjny do oceny agresywności choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej (C81-96): (...)Testem molekularnym stosowanym w kompleksowej diagnostyce nowotworów hematologicznych mógłby być test typu GEP. W związku z istotnym znaczeniem zmian genetycznych w patogenezie tych nowotworów kompleksowy test diagnostyczny powinien umożliwiać ocenę zarówno poziomu ekspresji genów jak i mutacji punktowych i rearanżacji genowych. Co jednak istotne, oba rodzaje badań molekularnych mogą być prowadzone z wykorzystaniem RNA - w tym przypadku mutacje i rearanżacje genów analizowane są na poziomie ich transkryptów metodą NGS. Przykładem komercyjnie dostępnego testu o takim charakterze (tj. testu NGS, w którym materiałem wyjściowym jest RNA) jest Archer FusionPlex. Test ten występuje w kilku wariantach, w tym typu „pan-hem” zawierającym informację o 199 genach (poziomie ekspresji, mutacjach punktowych lub rearanżacjach) i umożliwiającym diagnostykę różnicową wielu typów nowotworów hematologicznych. | |
| <p>prof. dr hab. Andrzej Kochański, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej</p> | <p>-</p> | <p><i>Konsultant nie odniósł się bezpośrednio do wnioskowanej technologii, ale do Karty Problemu Zdrowotnego adekwatnej do GEP przesłanej do Agencji w ramach przedmiotowego zlecenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Pozwalam sobie zaproponować ponowne opracowanie KPZ od początku – w grupie ekspertów zaproponowanych przez konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i genetyki klinicznej po uzyskaniu akceptacji składu grupy ekspertów przez AOTMiT. (...) Treść ww. karty jest niespójna i niezrozumiała. Autor KPZ określa jako populację minimalną, w której należałoby zakładać wykonanie GEP populację liczącą 144 000. Jest to populacja wszystkich chorych zapadających na choroby nowotworowe rocznie w Polsce. Tymczasem w tekście KPZ pojawiają się tylko dwie nazwy nowotworów tj. DLBCL oraz „wczesny rak piersi”. W żaden sposób wymienione nowotwory nie korespondują z liczbą proponowanych badań: 144 tysiące chorych. W KPZ brakuje określenia wskazań klinicznych do przeprowadzenia badania GEP. Opracowanie wyżej wymienionych wskazań wymaga wiedzy, którą można zdobyć jedynie w wyniku prac grup eksperckich (...). |
| <p>dr n. med. Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej</p> | <ul style="list-style-type: none"> Na obecnym etapie wiedzy procedura powinna być finansowana wyłącznie dla rozpoznania raka piersi w oparciu o dostępne rekomendacje towarzystw naukowych oraz przeprowadzoną kompleksowy raport¹⁸² dotyczący efektywności klinicznej i ekonomicznej – w załączeniu (z <i>przyp. analityka: załącznik został zamieszczony w ramach opinii Pani Dr w piśmiennictwie Raportu</i>). | <p>-</p> |
|  | <ul style="list-style-type: none"> W przypadku raka piersi może uchronić pacjentkę z niskim ryzykiem nawrotu przed | <ul style="list-style-type: none"> W chwili obecnej w naszym kraju jest tyko dostępny test dotyczący wczesnego raka piersi |

¹⁸² Odwołanie do źródła: https://www.hca.wa.gov/assets/program/gene-expression-final-rpt-20180220_0.pdf (stan na 22.01.2020)

| Ekspert | Argumenty przemawiające za finansowaniem | Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu |
|------------|--|---|
| [REDACTED] | <p>toksycznością chemioterapii adjuwantowej. Płatnik może zaoszczędzić środki publiczne z tytułu kosztów samej chemioterapii, hospitalizacji w wyniku powikłań chemioterapii oraz powikłań długoterminowych chemioterapii w postaci nowotworów wtórnych.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku raka tarczycy, pacjent może uniknąć niepotrzebnego zabiegu operacyjnego oraz suplementacji hormonami tarczycy do końca życia. Natomiast płatnik może zaoszczędzić środki publiczne z tytułu kosztów zabiegu operacyjnego oraz kosztów suplementacji z wykorzystaniem hormonów tarczycy. | <p>(oparty o GEP), jednak jego koszt wynosi 12000-14000 PLN i jest wykonywany poza granicami naszego kraju. Dodatkowo jest kwestionowana jego skuteczność w porównaniu z innymi metodami¹⁸³.</p> <ul style="list-style-type: none"> Inną kwestią, którą należy wziąć pod uwagę są wymogi jakościowe materiału dotyczące tego typu testów. Testy GEP opierają się o pomiar poziomu mRNA wielu genów. Jest to materiał bardzo wrażliwy, jeśli chodzi o procesowanie materiału tkankowego tuż po pobraniu od pacjenta. |
| [REDACTED] | - | <ul style="list-style-type: none"> (...) Dokumentacja jest przygotowana w sposób nieodpowiedni. Nie jest scharakteryzowane świadczenie, którego ma dotyczyć ocena. Badania wiekoskalowe ekspresji genów nie znajdują zastosowania w onkologii klinicznej i pozostają domeną sfery badań naukowych. Wybrane zastosowania oceny ekspresji genów mają raczej charakter analizy jakościowej niż względnej ilościowej oceny normalizowanej na ekspresję genów referencyjnych jak w analizach wiekoskalowych. Określenie, iż każdy chory z nowotworem powinien być badany molekularnie jest sprzeczne z logiką postępowania w onkologii. |
| [REDACTED] | - | <ul style="list-style-type: none"> Diagnostyka molekularna polegająca na ocenie Profilu ekspresji genów GEP (<i>GeneExpressionProfiling</i>) nie powinna być finansowana ze środków publicznych ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> brak wystarczających danych literaturowych potwierdzających przydatność i skuteczność tej techniki w diagnozowaniu zdecydowanej większości pacjentów onkologicznych, brak rekomendacji krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych wykazujących zasadność stosowania tej techniki w diagnozowaniu zdecydowanej większości pacjentów onkologicznych. |
| [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> Z jednej strony pozwalają one uniknąć chemioterapii u części chorych, z drugiej jednak ich wyższość w stosunku do alternatywnych i znacznie tańszych rozwiązań, jest wątpliwa. Testy molekularne stosowane w onkologii służą optymalizacji leczenia systemowego i w efekcie mają na celu wydłużenie życia. Niezależnie od tego pozwalają one uniknąć toksycznego leczenia (chemioterapii), co poprawia jakość życia. | <ul style="list-style-type: none"> Wnioskowana procedura diagnostyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych w formie zaproponowanej we wniosku. We wniosku nie sprecyzowano konkretnych wskazań do stosowania metody, a podana wycena testu nie odpowiada rzeczywistym kosztom badań, które mają rzeczywistą wartość kliniczną (są one kilkakrotnie wyższe). Nie ma także możliwości wykonania ich w Polsce (wykonywane są w centralnym laboratorium producenta). Metoda może być zastąpiona innymi metodami diagnostycznymi o podobnej wartości klinicznej, a znacznie tańszymi. Istnieje duże ryzyko ich stosowania niezgodnie ze wskazaniami. Najwięcej danych klinicznych na temat stosowania GEP dotyczy raka piersi. (...) Zasadność stosowania testów wielogenowych w raku piersi jest nadal przedmiotem kontrowersji. Z jednej strony pozwalają one |

¹⁸³ Odwołanie do źródła: <https://www.termedia.pl/onkologia/Prof-Jacek-Jassem-Mozliwe-ze-przestrzezenie-zalecen-diagnostyki-i-leczenia-raka-piersi-zostanie-uwzglednione-w-zasadach-refundacji,30777.html> (stan na: 22.01.2020)

| Ekspert | Argumenty przemawiające za finansowaniem | Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu |
|---------|--|---|
| | | <p>uniknąć chemioterapii u części chorych, z drugiej jednak ich wyższość w stosunku do alternatywnych i znacznie tańszych rozwiązań, jest wątpliwa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konieczność wykonywania [testów GEP dla raka piersi] w zewnętrznych laboratoriach (np. Oncotype DX jest wykonywany wyłącznie w laboratorium producenta, znajdującym się w Stanach Zjednoczonych). |

W tabeli poniżej (Tabela 9) przedstawiono stanowiska ekspertów w kwestii finansowania wnioskowanej technologii. Część ekspertów klinicznych podkreśla, że nie ma obecnie uzasadnienia dla finansowania GEP w ramach środków publicznych (**Sąsiadek 2018, Krzakowski 2019, Kochański 2020, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]**), zwracając uwagę na:

- brak jednoznacznych podstaw naukowych (rekomendacji/rzetelnych badań) dla zastosowania testów GEP,
- niejasności w zakresie wskazań klinicznych do danych testów,
- sprzeczność z logiką postępowania w onkologii (każdy pacjent onkologiczny nie musi być badany molekularnie),
- wątpliwą wyższość GEP w stosunku do alternatywnych i znacznie tańszych rozwiązań,
- w przypadku wprowadzenia świadczenia – ryzyko stosowania technologii niezgodnie ze wskazaniami,
- konieczność wykonywania testów GEP w zewnętrznych laboratoriach zagranicznych.

Jeden z ekspertów uwzględnił możliwość stosowania testów w oparciu GEP w przypadku zmniejszenia ich kosztów wykonania oraz ustalenia jasnych wskazań diagnostycznych ([REDACTED]). Zwraca uwagę, że zasadnym byłoby odroczenie oceny przydatności testów GEP ze względu na toczące się wielośrodkowe badania w Polsce, w przedmiotowym zakresie, w przypadku raka tarczycy.



Część ekspertów zaznacza, że dopuszczenie refundacji GEP we wskazaniach onkologicznych jest w pełni uzasadnione i korzystne przy uwzględnieniu warunków jakościowych ([REDACTED], [REDACTED], **Jagielska 2020**), w szczególności dla niedrobnokomórkowego raka płuca ([REDACTED], [REDACTED]) lub wyłącznie dla raka piersi (wczesne stadium ER+/HER2-; **Jagielska 2020**).

Jeden z ekspertów podkreśla potencjał diagnostyczny testów GEP w zakresie optymalizacji procesu diagnostyczno-terapeutycznego pacjentów z dobrym rokowaniem, nie wymagających agresywnej terapii ([REDACTED]). Zaznacza również wpływ wprowadzenia GEP do diagnostyki, na jakość życia pacjenta, ale i oszczędność finansową dla systemu. Jako priorytetowe wskazania do wykonania ww. testów wskazuje się raka piersi (w kontekście decyzji o sposobie leczenia uzupełniającego) i raka tarczycy (w kontekście diagnozy opartej o materiał cytologiczny z BAC; [REDACTED], [REDACTED]).

Jednak ewentualne refundowanie konkretnych testów GEP ze środków publicznych wymagałoby wcześniejszej pogłębionej analizy ich rzeczywistej wartości diagnostycznej w kontekście ich przydatności dla populacji Polski np. w badaniach walidacyjnych ([REDACTED], [REDACTED]).

Ekspert w dz. genetyki klinicznej ([REDACTED]) zaznacza jednak, że wykorzystanie niektórych z komercyjnie dostępnych testów badających ekspresję genów uznaje się za sprawdzone i pomocne w podjęciu decyzji dot. chemioterapii adjuwantowej u pacjentów z pierwotnym rakiem piersi (np. Mammaprint, Oncotype DX Breast, Prosigna PAM50 Cancer Cancer Prognostic Gene Signature Assay, Breast Cancer Cancer (BCI) i EndoPredict). Należy mieć na uwadze dokładne kryteria kwalifikacji do wykonania ww. testów. Ekspert podkreśla jednak, że ze względu na dynamiczny rozwój technik diagnostycznych stosowanych u pacjentów onkologicznych należy w przyszłości przeprowadzić ponowną ocenę techniki jaką jest GEP.

Tabela 9. Stanowisko eksperckie w kwestii finansowania wnioskowanej technologii

| Ekspert | Stanowisko eksperckie |
|---|--|
| prof. dr hab. Maria Małgorzata Szaśadek, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej | Uważam, że ze względu na brak obecnie jednoznacznych rekomendacji klinicznych dla wykorzystania takich testów nie ma uzasadnienia dla wprowadzania obecnie ich finansowania w Polsce. |
|  | Dopuszczenie refundacji procedury GEP we wskazaniach onkologicznych w zakresie uzasadnionym aktualnymi warunkami refundacji w ramach programów lekowych jest w pełni uzasadnione i korzystne („Argumenty przemawiające za finansowaniem” – Tabela 8). Jednak powinno być bezwzględnie powiązane z warunkami jakościowymi zapewniającymi adekwatną wartość kliniczną uzyskiwanych wyników, a więc spełnieniu łącznie wszystkich warunków wymienionych w „Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu” – Tabela 8. |
| prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej, | Projekt oceniam negatywnie i w związku z powyższym nie przekazuję opinii w formularzu stanowiska eksperckiego, ponieważ wniosek nie powinien być poddawany ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji. (...) Wnioskowanie o przyznanie finansowania z publicznych środków bez przeprowadzenia wymienionych wyżej badań jest całkowicie nieuzasadnione naukowo. (...) Uważam, że źródłem finansowania proponowanego projektu mogłaby być jedynie instytucja badawcza (np. Narodowe Centrum Badań i Rozwoju) pod warunkiem przeprowadzenia odpowiedniego postępowania oceniającego naukowe uzasadnienie. |
|  | <p>Testy typu GEP mają istotny potencjał diagnostyczny, a ich wdrożenie powinno skutkować optymalizacją procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Podstawowym celem zastosowania testów typu GEP powinna być identyfikacja chorych o dobrym rokowaniu, nie wymagających agresywnej terapii. Obecnie, ze względu na tzw. „niepokój onkologiczny” wielu chorych poddawanych jest agresywnym procedurom terapeutycznym bez istotnego uzasadnienia, również w sytuacji kiedy na podstawie przyjętych algorytmów klinicznych ryzyko przerzutów odległych i zgonu oceniane jest jako niskie lub graniczne. Bardziej wiarygodne oszacowanie tego ryzyka, dokonane na podstawie testu molekularnego GEP, może prowadzić do odstąpienia od „nadmiarowych” procedur terapeutycznych. W przypadku raka piersi chodzi o chemioterapię wielolekową i tzw. przedłużoną hormonoterapię, w przypadku raka stercza o prostatektomię i radioterapię, a w przypadku raka tarczycy o częściową lub całkowitą tyroidektomię (również w kontekście „zabiegu diagnostycznego”). Wszystkie w/w procedury medyczne wiążą się z ograniczeniem jakości życia chorych, zarówno w okresie leczenia jak i w postaci „efektów odległych”. U ok. 2% chorych poddanych chemioterapii uzupełniającej z powodu raka piersi rozwinię się poważna choroba przewlekła, która prowadzi do zgonu (najczęstszym powikłaniem są niewydolność serca lub nowotwory hematologiczne indukowane chemioterapią). U chorych po leczeniu operacyjnym lub radioterapią raka stercza częstym powikłaniem są zaburzenia funkcjonalne jelit i układu moczowo-płciowego. Natomiast po leczeniu operacyjnym guzów tarczycy jednym z częstszych powikłań są niedoczynność tarczycy, porażenie nerwu kraniowego wstecznego oraz niedoczynność przytarczyc.</p> <p>Można założyć, że włączenie do procesu diagnostyczno-terapeutycznego testów GEP i uzyskanie optymalizacji indywidualnego postępowania leczniczego będzie skutkowało dwoma typami korzyści:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podwyższeniem jakości życia pacjenta, który uniknie obciążającego leczenia o nieokreślonej celowości i skuteczności; • oszczędnościami finansowymi dla systemu opieki zdrowotnej, wynikającymi ze zmniejszenia liczby pacjentów kierowanych do zabiegów operacyjnych i radioterapii, zmniejszenia kosztów terapii farmakologicznej (chemioterapii i substytucji funkcji tarczycy) oraz zmniejszenia kosztów leczenia powikłań (np. niewydolności serca czy nowotworów wtórnych). <p>Mając na uwadze powyższe, uważam że finansowania testów typu GEP ze środków publicznych jest racjonalną i korzystną inwestycją, umożliwiającą podniesienie efektywności (również kosztowej) leczenia onkologicznego. Uwzględniając istniejące rekomendacje (oparte o opublikowane wyniki badań) należałoby w pierwszej kolejności wprowadzić finansowanie testów GEP w raku piersi (w kontekście decyzji o sposobie leczenia uzupełniającego) oraz raka tarczycy (w kontekście diagnozy opartej o materiał cytologiczny z BAC).</p> <p>Powyższa opinia dotyczy wykorzystania testów typu GEP w diagnostyce chorób (...): rak piersi, rak tarczycy, rak stercza i nowotwory hematologiczne, co do zasady, tj. jako istotnego nowego kierunku rutynowej diagnostyki molekularnej. Opinia ta nie dotyczy jednak wprost konkretnych dostępnych komercyjnie testów diagnostycznych (...). Ewentualne refundowanie konkretnych testów komercyjnych ze środków publicznych (jeśli tego miałyby dotyczyć decyzja AOTMiT) wymagałoby wcześniejszej pogłębionej analizy ich rzeczywistej wartości diagnostycznej, również w kontekście ich przydatności dla populacji Polski. Ponadto, refundowanie w Polsce ze środków publicznych testów GEP nie powinno ograniczać się do istniejących obecnie testów oferowanych komercyjnie przez producentów amerykańskich i zachodnioeuropejskich (tym bardziej, że ich obecny koszt znacząco przekracza proponowane we wniosku koszty badania). Należy zwrócić uwagę, że w ostatnich latach prowadzone są w Polsce prace nad opracowaniem i walidacją</p> |

| Ekspert | Stanowisko eksperckie |
|--|---|
| | onkologicznych testów diagnostycznych o charakterze GEP. Prace te finansowane były i są ze środków publicznych, na przykład w ramach programu STRATEGMED prowadzonego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. W przypadku pozytywnej walidacji wartości diagnostycznej takich testów powinny one być włączone do systemu finansowania procedur diagnostycznych GEP ze środków publicznych. Zaletą takich testów byłoby ich oczywiste dopasowanie do populacji Polski i możliwość racjonalizacji kosztów. Niezbędnym warunkiem finansowania tych testów ze środków publicznych powinno być jednak potwierdzenie ich przydatności diagnostycznej w badaniach walidacyjnych. |
| prof. dr hab. Andrzej Kochański, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej | Ekspert ustosunkował się do treści KPZ, sygnalizując m.in., że „W KPZ brakuje określenia wskazań klinicznych do przeprowadzenia badania GEP. Opracowanie wyżej wymienionych wskazań wymaga wiedzy, którą można zdobyć jedynie w wyniku prac grup eksperckich”. |
| dr n. med. Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej | Na obecnym etapie wiedzy procedura powinna być finansowana wyłącznie dla rozpoznania raka piersi w oparciu o dostępne rekomendacje towarzystw naukowych oraz przeprowadzoną kompleksowy raport dotyczący efektywności klinicznej i ekonomicznej – w załączeniu. GEP powinien być dedykowany chorym na wczesnego raka piersi ER+/HER(-). |
| | Według mojej wiedzy testy w oparciu GEP mogą znaleźć swoje szerokie zastosowanie, kiedy ich koszt wykonania będzie znacznie niższy oraz będzie ustalone jasne wskazanie diagnostyczne. Obniżenie kosztów diagnostyki można w pierwszym kroku uzyskać, gdy rzeczony testy byłby wykonywane w naszym kraju oraz wypracowanymi metodami. Zakończyły się intensywne prace wielośrodkowe i ogólnopolskie dotyczące testu w oparciu o GEP pod kierunkiem Pani Profesor Jarzab (COI Gliwice) w przypadku diagnostyki guzków tarczycy. Były to więc polski test powstały dzięki myśli polskich naukowców! Zasadnym więc jest powrót do oceny przydatności testów GEP za około 1 rok. |
| | Po przeanalizowaniu załączonej dokumentacji z przykrością muszę stwierdzić, iż takie świadczenie nie może być ocenione. Dokumentacja jest przygotowana w sposób nieodpowiedni. Nie jest scharakteryzowane świadczenie, którego ma dotyczyć ocena. Badania wielkoskalowe ekspresji genów nie znajdują zastosowania w onkologii klinicznej i pozostają domeną sfery badań naukowych. Wybrane zastosowania oceny ekspresji genów mają raczej charakter analizy jakościowej niż względnej ilościowej oceny normalizowanej na ekspresję genów referencyjnych jak w analizach wielkoskalowych. Określenie, iż każdy chory z nowotworem powinien być badany molekularnie jest sprzeczne z logiką postępowania w onkologii. Proponuje odstąpić od oceny wniosku z powodów braku możliwości wykonania oceny merytorycznej. |
| | <p>Na dzień dzisiejszy, zgodnie z międzynarodowymi rekomendacjami oraz danymi literaturowymi, praktyczne wykorzystanie badań opartych o analizę profilu ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) jest bardzo ograniczone. Wykorzystanie tylko niektórych z komercyjnie dostępnych testów badających ekspresję genów (Mammaprint, Oncotype Dx Breast, Prosigna PAM50 Cancer Cancer Prognostic Gene Signature Assay, Breast Cancer Cancer (BCI) i EndoPredict) uważa się za sprawdzone i pomocne w podjęciu decyzji terapeutycznej dotyczącej chemioterapii uzupełniającej u kobiet lub mężczyzn z pierwotnym rakiem piersi. Przy czym badania te powinny być wykonywane wyłącznie u pacjentów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nowo zdiagnozowanym guzem (w ciągu ostatnich 6 miesięcy), gdy spełnione są wszystkie następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • węzły chłonne nie zajęte lub tyko 1-3 węzły chłonne pachowe zajęte; • receptor estrogenowy pozytywny (ER+) lub receptor progesteronowy pozytywny (PgR+) lub oba receptory pozytywne (ER+ oraz PgR+); • ujemny receptor HER2; • nie jest wykluczone stosowanie chemioterapii uzupełniającej z powodu jakiegokolwiek innego czynnika (np. zaawansowanego wieku i/lub chorób współistniejących); • pacjent i lekarz prowadzący rozmawiali przed badaniem na temat potencjalnych wyników testu i postanowili wykorzystać wyniki do podjęcia decyzji terapeutycznej; <p>lub</p> 2. pacjent obecnie otrzymuje uzupełniającą terapię hormonalną (np. tamoksyfen lub inhibitor aromatazy) z powodu raka piersi zdiagnozowanego w ciągu ostatnich sześciu lat i spełnione są wszystkie następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • pacjent nie miał wcześniejszych badań ekspresji genów; • receptor estrogenowy pozytywny (ER+) lub receptor progesteronowy pozytywny (PgR+) lub oba receptory pozytywne (ER+ oraz PgR+); • ujemny receptor HER2; • pacjent i lekarz prowadzący rozmawiali przed testem na temat potencjalnych wyników testu i postanowili wykorzystać te wyniki do podjęcia decyzji dotyczącej przedłużonej hormonalnej terapii uzupełniającej. <p>Stosowanie testów badających ekspresję genów w raku piersi w przypadku wszystkich innych wskazań, ze względu na niewystarczające dowody skuteczności i przydatności tej techniki, nie jest zalecane. Ponadto, należy podkreślić że na rynku dostępne są komercyjne testy (BluePrint,</p> |


| Ekspert | Stanowisko eksperckie |
|---|---|
| | <p>Oncotype DX DCIS, "Rotterdam signature" assay, Theros H/I) o dotychczas niepotwierdzonej skuteczności diagnostycznej.</p> <p>Na dzień dzisiejszy, ze względu na niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność komercyjnie dostępnych testów diagnostycznych opartych o technikę profilowania ekspresji genów, wykonywanie badań molekularnych z wykorzystaniem tej techniki nie jest wymagane czy też rekomendowane u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rakiem tarczycy American Association of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, oraz Associazione Medici Endocrinologi (AAACE/ACE/AME) stwierdziły, że nie ma wystarczających dowodów aby zastosować analizę GEP do określenia zakresu interwencji chirurgicznych. • Guzom o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (np. Response Dx, CancerTYPE ID, Rosetta Cancer Origin, ProOnc, SourceDX, Pathfinder TG). Wytyczne NCCN dotyczące guzów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stwierdzają, że chociaż istnieją diagnostyczne korzyści z testów profilowania ekspresji genów (GEP), nie różnią się one od barwienia immunohistochemicznego. Ponadto, nie wykazano żadnych korzyści klinicznych, które można by było osiągnąć stosując technikę GEP. • Czerniakiem (np. Decision Dx – Melanoma, Decision Dx-UM, DermTech PLA). Rekomendacje NCCN (2019d) wskazują, że dostępne testy ekspresji genów mogą pomóc w ustaleniu rokowania pacjentów. Aczkolwiek, dotychczas nie wykazano, że testy te dostarczają klinicznie istotnych informacji innych niż te wynikające z danych klinicznych i histopatologicznych pacjenta. • Nowotworem hematologicznym. Zgodnie z rekomendacjami NCCN przydatność stosowania testów opartych o analizę ekspresji genów nie jest udowodniona w związku z powyższym nie jest wymagane w procesie diagnostycznym. • Rakiem jelita grubego (np. Oncotype DX Colon Cancer Assay, Colorectal Cancer DSA, GeneFx Colon, OncoDefenderCRC), • Rakiem pęcherza (np. Decipher Bladder) (NCCN, 2019a), • Rakiem prostaty (e.g. Oncotype DX Prostate Cancer Assay, TMPRSS2 fusion gene, Prolaris Prostate Cancer Test, Decipher Prostate Cancer Classifier) <p>Zatem, na dzień dzisiejszy, finansowanie profilu ekspresji genów GEP ze środków publicznych uważam za niezasadne. Ze względu na dynamiczny rozwój technik diagnostycznych stosowanych u pacjentów onkologicznych należy w przyszłości przeprowadzić ponowną ocenę tej techniki.</p> |
|  | <p>Nie rekomenduję finansowania procedury, uzasadnienie stanowiska:</p> <ul style="list-style-type: none"> • We wniosku nie sprecyzowano konkretnych wskazań do stosowania metody, a podana wycena testu nie odpowiada rzeczywistym kosztom badań, które mają rzeczywistą wartość kliniczną (są one kilkakrotnie wyższe). • Nie ma także możliwości wykonania ich w Polsce (wykonywane są w centralnym laboratorium producenta). Metoda może być zastąpiona innymi metodami diagnostycznymi o podobnej wartości klinicznej, a znacznie tańszymi. Istnieje duże ryzyko ich stosowania niezgodnie ze wskazaniami. <p>Podsumowując: nie widzę uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych testów opartych na GEP w proponowanej formie. Badania molekularne w onkologii stają się obecnie integralną częścią diagnostyki. Proponuję przygotowanie nowego wniosku, precyzującego wskazania kliniczne do ich stosowania.</p> |

Tabela poniżej (**Tabela 10**) odnosi się do informacji przedstawianych przez ekspertów na temat najtańszej, najskuteczniejszej oraz rekomendowanej technologii stosowanej w Polsce we wskazaniach onkologicznych odpowiadającej GEP. Część ekspertów sugeruje jednak, że nie ma obecnie tańszej technologii, która odpowiadałaby profilowaniu ekspresji genów (**Sąsiadek 2018, Jagielska 2020, [redacted], [redacted]**). Inni eksperci zaznaczają, że wśród najtańszych i najskuteczniejszych technologii w Polsce we wskazaniach onkologicznych można wymienić:

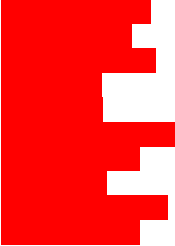
- metodę bezpośredniego sekwencjonowania DNA metodą Sangera i FISH w niedrobnokomórkowym raku płuca [(NDRP), jako technologie najtańsze, [redacted]],
- metodę sekwencjonowania nowej generacji (*next generation sequencing*, NGS) w NDRP (jako technologię najskuteczniejszą, [redacted]),
- badania immunohistochemiczne w raku piersi i raku stercza (ocena stopnia zaawansowania i fenotypu nowotworu; [redacted], **Jagielska 2020**),
- biopsja cienkoigłowa (FNA) w przypadku guzów tarczycy ([redacted]),

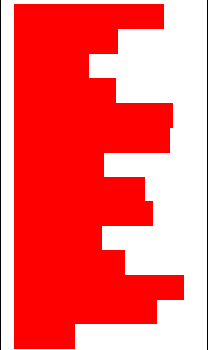
- hybrydyzacja in situ (ISH) i GEP wraz z RT-PCR w raku piersi (jako technologia najskuteczniejsza, **Jagielska 2020**),
- standardowe metody immunohistochemiczne (stopień złośliwości, ekspresja receptorów steroidowych i białka HER2, wskaźnik Ki67) w połączeniu z czynnikami klinicznymi (stopień TNM), wiekiem chorych oraz ich oczekiwaniami rozpatrywane łącznie (w postaci odpowiednich wzorów): kalkulatorem MAGEE (<http://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.html>), uwzględniający klasyczne parametry histopatologiczne (średnica guza, stopień złośliwości, nasilenie ekspresji ER, PR, HER2 oraz Ki67); IHC4+C score, łączący cechy immunohistochemiczne i kliniczne nowotworu ([REDACTED]).

Wśród badań genetycznych/molekularnych rekomendowanych/akceptowanych w wytycznych uznawanych w Polsce (m.in. ESMO, NCCN, ASCO), eksperci wskazują:

- metodę NGS lub FISH w NDRP (w zakresie diagnostyki wariantów fuzyjnych genu ALK, pogłębionej analizy mutacji genu EGFR, pogłębiona diagnostyka molekularna sekwencji genów EGFR, ALK, ROS1, RET, MET; [REDACTED]),
- genomyczny test ekspresyjny (GEP, *Gene Expression Profiling* lub GEC, *Gene Expression Classifier*;) dla raka piersi (**Jagielska 2020**, [REDACTED]) i guzów tarczycy ([REDACTED]),
- wielogenowe testy predykcyjne, np. Oncotype DX w wybranych przypadkach naciekającego raka piersi, zwłaszcza w niezaawansowanych rakach luminalnych [(ER/PgR+), [REDACTED]),
- żadna z metod diagnostyki molekularnej wymienionych w wytycznych (w sytuacji istnienia wątpliwości dotyczących wskazań do CHT, na podstawie np. Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index) nie odpowiada warunkom zawartym we wniosku ([REDACTED]).

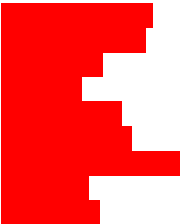
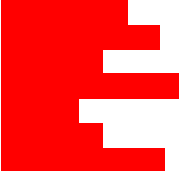
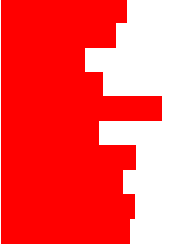
Tabela 10. Najtańsza / najskuteczniejsza / rekomendowana technologia stosowana w Polsce we wskazaniach onkologicznych odpowiadająca GEP

| Ekspert | Najtańsza technologia stosowana w Polsce | Najskuteczniejsza technologia stosowana w Polsce | Rekomendowana technologia w wytycznych uznawanych w Polsce |
|---|--|---|--|
| <p>prof. dr hab. Maria Małgorzata Sąsiadek, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej</p> | <p>W Polsce nie wykonuje się takich badań.</p> | <p>Brak.</p> | <p>Nie dotyczy, gdyż nie ma obecnie rekomendacji dla wykorzystania tej techniki w postępowaniu klinicznym</p> |
|  | <ul style="list-style-type: none"> • Najtańsza procedura diagnostyczna stosowana w Polsce do diagnostyki mutacji w genie EGFR obejmuje metodę bezpośredniego sekwencjonowania DNA metodą Sangera. • Najtańsza procedura diagnostyczna stosowana w Polsce do diagnostyki wariantów fuzyjnych ALK-EML4 obejmuje dwie metody: <ol style="list-style-type: none"> 1. Detekcja wariantów fuzyjnych ALK-EML4 na poziomie białka metodą immunohistochemiczną (IHC) – metoda skriningowa służąca do wstępnej klasyfikacji materiałów klinicznych (preparatów tkanki/komórek nowotworowych) do właściwej diagnostyki metodą FISH 2. Detekcja rearanżacji genu ALK metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (fluorescence in situ hybridization, FISH) z wykorzystaniem sondy typu „break apart” (The Vysis LSI ALK Break Apart FISH Probe Kit, Abbott Molecular) – potwierdzanie | <p>Analiza mutacji genu EGFR oraz transkryptów mRNA wariantów fuzyjnych genu ALK metodą sekwencjonowanie nowej generacji (next generation sequencing, NGS), która spełnia kryteria wysokospecjalistycznej procedury molekularnej.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Program lekowy Ministerstwa Zdrowia w Polsce dla NDRP dopuszcza wykonywanie diagnostyki wariantów fuzyjnych genu ALK metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu. Program nie precyzuje metody analizy mutacji genu EGFR [załącznik B.6. dostępny na stronie MZ]. • Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dotyczące diagnostyki molekularnej niedrobnokomórkowego raka płuca wskazują na zasadność stosowania pogłębionej analizy mutacji genu EGFR oraz wariantów fuzyjnych ALK z wykorzystaniem metod sekwencjonowania nowej generacji (NGS) [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): David S. Ettinger et al., Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15:504-535]. • Wspólne zalecenia trzech międzynarodowych towarzystw onkologicznych the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer oraz the Association for Molecular Pathology podkreślają potencjalne korzyści dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wynikające z pogłębionej diagnostyki molekularnej sekwencji genów EGFR, ALK, ROS1, RET, MET, wykonywanej techniką sekwencjonowania nowej generacji w kontekście aktualnie dostępnych i rozwijanych w badaniach klinicznych strategii terapeutycznych (Journal of Thoracic Oncology Vol. 13 No. 3: 323-358). |

| Ekspert | Najtańsza technologia stosowana w Polsce | Najsukuteczniejsza technologia stosowana w Polsce | Rekomendowana technologia w wytycznych uznawanych w Polsce |
|---|--|---|--|
|  | obecności lub braku wariantów fuzyjnych ALK-EML4 | | |
| dr n. med. Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej | Brak. <ul style="list-style-type: none"> Wykorzystywane są dane z badań patomorfologicznych i molekularnych w ocenie czynników prognostycznych, ale | Najwyższy poziom dowodów w raku piersi zgodnie z ESMO 2019: <ul style="list-style-type: none"> badanie immunohistochemiczne (IHC), hybrydyzacja in situ (ISH), GEP z RT-PCR. | Zgodne z wytycznymi ESMO 2019 ¹⁸⁴ i raportem <i>Washington State Health Care Authority</i> ¹⁸⁵ z 2018 r. |

¹⁸⁴ Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., ... & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194-1220.

¹⁸⁵ HCA (2018). *Gene Expression Profile Testing of Cancer Tissue*. Pozyskano z: https://www.hca.wa.gov/assets/program/gene-expression-final-rpt-20180220_0.pdf, dostęp z 22.01.2020

| Ekspert | Najtańsza technologia stosowana w Polsce | Najsukuteczniejsza technologia stosowana w Polsce | Rekomendowana technologia w wytycznych uznawanych w Polsce |
|--|--|--|--|
|  | <p>i dane demograficzne oraz histokliniczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> MammaPrint 12 000 – 14 000 PLN (sporadycznie) | <p>Nie można tego ocenić, że względu na niedostateczną liczbę danych.</p> | <p>W przypadku raka piersi rekomendacje dotyczą „wielogenowych testów predykcyjnych”:</p> <ul style="list-style-type: none"> (...) Metody te, określane także jako wielogenowe testy predykcyjne, są dostępne komercyjnie. Najbardziej znane to: Oncotype DX (Genomic Health, Inc.), MammaPrint (Agendia BV), Breast Cancer Index (Bio Theranostics), Genomic Grade Index (Ipsogen), Prosigna (Nanostring) i EndoPredict (Sividon Diagnostics). Testy te mają zastosowanie jedynie w wybranych przypadkach naciekającego raka piersi, zwłaszcza w niezaawansowanych rakach luminałnych (ER/PgR+). Są one przydatne przede wszystkim w kwalifikacji chorych do uzupełniającej CHT, oprócz rutynowo stosowanej w tej grupie HT. Jedynym wielogenowym testem predykcyjnym uwzględnionym w VIII edycji TNM jest Oncotype DX. (...) <p><i>strona 217: Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.</i></p> |
|  | <p>Nie dotyczy (...) Obecnie nie są stosowane inne metody diagnostyczne w zakresie profilowania ekspresji genów (GEP).</p> | | <p>Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, stosowanie techniki GEP jest akceptowane tylko w wąskiej grupie pacjentów z rakiem piersi.</p> |
|  | <ul style="list-style-type: none"> Standardowe metody immunohistochemiczne (stopień złośliwości, ekspresja receptorów steroidowych i białka HER2, wskaźnik Ki67) w połączeniu z czynnikami klinicznymi (stopień TNM), wiekiem chorych oraz ich oczekiwaniami. | <p>Procedury wymienione w najtańszych technologiach stosowanych w Polsce rozpatrywane łącznie (w postaci odpowiednich wzorów):</p> <ul style="list-style-type: none"> Kalkulator MAGEE (http://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.html), uwzględniający klasyczne parametry histopatologiczne (średnica guza, stopień złośliwości, nasilenie ekspresji ER, PR, HER2 oraz Ki67); IHC4+C score, łączący cechy immunohistochemiczne i kliniczne nowotworu (Yeo i wsp. <i>British Journal of Cancer</i> 113, 390-395; 2015) | <p>W wytycznych znajduje się następujące zalecenie: „W sytuacji, kiedy istnieją wątpliwości dotyczące wskazań do CHT, można rozważyć określenie indywidualnego ryzyka nawrotu na podstawie testów molekularnych (np. Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index) (I, B)”. Żadna z wymienionych powyżej metod molekularnej diagnostyki nie odpowiada warunkom zawartym we wniosku.</p> |

W toku prac na Raportem, zwrócono się również do ekspertów z prośbą o wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona ocenianą technologią GEP. Dokładne informacje w tym zakresie przedstawia tabela poniżej (Tabela 11). Część ekspertów zaznacza jednak, że profilowanie ekspresji genów nie jest komplementarne z żadną z obecnie stosowanych procedur medycznych u pacjentów onkologicznych (Sąsiadek 2018, Jagielska 2020, [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE]). Ponadto, trzech ekspertów klinicznych ([REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE]) dodaje, że GEP będzie stanowić raczej uzupełnienie dotychczasowych procedur diagnostycznych niż technologię alternatywną.

Tabela 11. Technologia medyczna, która w praktyce medycznej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię

| Ekspert | Technologia medyczna, która w praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię |
|---|---|
| prof. dr hab. Maria Małgorzata Sąsiadek, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej | Brak takiej procedury. Jest to zupełnie nowa koncepcyjnie metoda. |
| [REDAKTOWANE] | <p>Diagnostyka obejmująca kolejno :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. analizę mutacji genu EGFR metodą real time –PCR <p>Następnie, jeśli nie stwierdzono mutacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. przesiewowe badanie immunohistochemiczne w kierunku ekspresji białka fuzyjnego ALK <p>Następnie, jeśli potwierdzono ekspresję białka fuzyjnego ALK</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. detekcja rearanżacji genu ALK metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (fluorescence in situ hybridization, FISH) z wykorzystaniem sondy typu „break apart” <p>Należy podkreślić, że poszerzenie wskazań refundacyjnych zgodnie z pełnymi wskazaniami rejestracyjnymi dla inhibitorów kinazy ALK spowoduje konieczność modyfikacji panelu biomarkerów i dodania kolejnego etapu analiz</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. przesiewowe badanie immunohistochemiczne w kierunku ekspresji białka fuzyjnego ROS1 <p>Następnie, jeśli potwierdzono ekspresję białka fuzyjnego ROS1</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Detekcja rearanżacji genu ROS1 metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ |
| [REDAKTOWANE] | <p>We wszystkich przypadkach testy typu GEP będą uzupełnieniem dotychczasowych procedur diagnostycznych, lecz (przynajmniej w najbliższym czasie) nie zastąpią obecnie stosowanych procedur.</p> <p>W zakresie raka piersi wdrożenie testu molekularnego GEP będzie prowadzić do redukcji liczby procedur chemioterapii uzupełniającej.</p> <p>W zakresie guzów tarczycy wdrożenie testu molekularnego przyczyni się do redukcji liczby zabiegów częściowego wycięcia tarczycy. Wykonanie testu GEP w przypadku zmian cytologicznie nieokreślonych (Bethesda III, IV, V) może zastąpić „operację diagnostyczną” (która w tej chwili jest wykorzystywana jako jedyna metoda mogąca określić potencjał złośliwości guzka nieokreślonego w badaniu cytologicznym).</p> <p>W zakresie raka stercza wdrożenie testu molekularnego GEP może przyczynić się do redukcji liczby procedur chirurgicznych lub radioterapii stosowanych w raku stercza, lub do ograniczenia ich zakresu.</p> <p>W zakresie nowotworów hematologicznych (białaczki i chłoniaki) wdrożenie testu molekularnego GEP umożliwi szybszą diagnostykę różnicową i wcześniejsze wprowadzenie optymalnego protokołu terapeutycznego.</p> |
| dr n. med. Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej | Żadna z obecnie stosowanych procedur nie jest komplementarna z procedurą GEP. |
| [REDAKTOWANE] | Nie można odpowiedzieć na to pytanie, ponieważ, nie ma tego typu procedur obecnie stosowanych w przypadku raka piersi oraz raku tarczycy aby ocenić ich wpływ. |
| [REDAKTOWANE] | Nie dotyczy. Na dzień dzisiejszy metoda diagnostyczna „Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling)” nie zastąpi żadnej z obecnie stosowanych metod biologii molekularnej w diagnostyce pacjentów onkologicznych. Dotychczasowe badania, prowadzone w wielu ośrodkach na całym świecie, nie potwierdziły przydatności tej techniki, polegającej na analizie ekspresji genów, w diagnozowaniu pacjentów z różnymi typami nowotworów. |
| [REDAKTOWANE] | Nowa technologia nie zastąpiłaby ww. obecnie stosowanych procedur, lecz byłaby ich uzupełnieniem. |

Trzeba również zaznaczyć, że dwóch ekspertów udzieliło odpowiedzi na pytanie dot. wskazań w jakich wnioskowane świadczenie powinno być finansowane jako świadczenie gwarantowane (Jagielska 2020, [REDAKTOWANE]), podkreślając, że może to być rak piersi, ale przy uwzględnieniu odpowiednich kryteriów kwalifikacji.

Ekspert w dz. onkologii klinicznej (Jagielska 2020) zaznacza, że: „kwalifikacja do świadczeń powinna odbywać się w ośrodkach referencyjnych i być powiązana z jakością wykonywanych badań patomorfologicznych”. Z kolei, ekspert w dz. genetyki klinicznej ([REDAKTOWANE]) przedstawia, że do testów GEP kwalifikowana może być ściśle określona grupa pacjentów z rakiem piersi, tj.:

1. z nowo zdiagnozowanym guzem (w ciągu ostatnich 6 miesięcy), gdy spełnione są wszystkie kryteria: ER+ lub PgR+ lub oba receptory pozytywne (ER+ oraz PgR+); HER2-; węzły chłonne nie zajęte lub tylko 1-3 węzły chłonne pachowe zajęte; nie jest wykluczone stosowanie chemioterapii uzupełniającej z powodu jakiegokolwiek innego czynnika (np. zaawansowanego wieku i/lub chorób współistniejących) oraz pacjent i lekarz prowadzący rozmawiali przed badaniem na temat potencjalnych wyników testu i postanowili wykorzystać wyniki do podjęcia decyzji terapeutycznej; lub
2. pacjent obecnie otrzymuje uzupełniającą terapię hormonalną (np. tamoksyfen lub inhibitor aromatazy) z powodu raka piersi zdiagnozowanego w ciągu ostatnich 6 lat i spełnione są wszystkie kryteria: brak wcześniejszych badań ekspresji genów u pacjenta; ER+ lub PgR+ lub oba receptory pozytywne (ER+ oraz PgR+); HER2-; pacjent i lekarz prowadzący rozmawiali przed testem na temat potencjalnych wyników testu i postanowili wykorzystać te wyniki do podjęcia decyzji dot. przedłużonej hormonalnej terapii uzupełniającej.

Ekspert ([REDAKTOWANE]) podkreśla również, że nie ma naukowego uzasadnienia dla rozszerzenia dostępności do badań GEP w AOS, w grupach pacjentów onkologicznych. Natomiast należy pamiętać, że uznane są tylko określone testy diagnostyczne (Mammaprint, Oncotype Dx Breast, Prosigna PAM50 Cancer Cancer Prognostic Gene Signature Assay, Breast Cancer Cancer (BCI) i EndoPredict) a nie technika GEP jako taka.

Ponadto, nawet we wspomnianej przez eksperta ([REDAKTOWANE]) grupie pacjentów z rakiem piersi, badanie z wykorzystaniem techniki GEP nie jest procedurą standardową (były to głównie badania kliniczne lub badania w formule „*direct-to-consumer*”, czyli proponowane przez poszczególne firmy produkujące określone zestawy diagnostyczne jako badanie komercyjne).

4.6.2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 12. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

| Imię i nazwisko, sprawowana funkcja | Skutki następstw choroby lub stan zdrowia | | | | |
|---|---|---|----------------------|--|-------------------------|
| | Przedwczesny zgon | Niezdolność do samodzielnej egzystencji | Niezdolność do pracy | Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | Obniżenie jakości życia |
| prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej | X | X | X | X | X |
| [REDAKTOWANE] | X | X | X | X | X |
| [REDAKTOWANE] | X | X | X | X | X |
| dr n. med. Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej | X | X | X | X | X |
| [REDAKTOWANE] | X | | | | X |
| [REDAKTOWANE] | X | | | | X |

| Imię i nazwisko, sprawowana funkcja | Skutki następstw choroby lub stan zdrowia | | | | |
|-------------------------------------|---|---|----------------------|--|-------------------------|
| | Przedwczesny zgon | Niezdolność do samodzielnej egzystencji | Niezdolność do pracy | Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | Obniżenie jakości życia |
| [REDACTED] | | | | | |

Wśród sześciu opinii uwzględniających kwestię skutków następstw chorób nowotworowych, wszystkie wymieniały przedwczesny zgon oraz obniżenie jakości życia ([REDACTED], Jagielska 2020, Sąsiadek 2018, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]). Czterech ekspertów stwierdziło, że pacjenci onkologiczni mogą być niezdolni do pracy, a nawet do samodzielnej egzystencji, a ich choroba wiąże się z przewlekłym cierpieniem (Sąsiadek 2018, [REDACTED], [REDACTED], Jagielska 2020).

4.6.3. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 13. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – priorytety zdrowotne

| Priorytety zdrowotne | Ekspert kliniczny | | | | | | |
|--|-------------------|----------------------------|---|------------|---------------------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | dr n. med. Beata Jagielska | prof. dr hab. Maria Małgorzata Sąsiadek | [REDACTED] | [REDACTED] ¹⁸⁶ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Choroby układu krążenia | | | | | X | | |
| Choroby nowotworowe | X | X | X | X | X | X | X |
| Choroby układu oddechowego | | | | X | | | |
| Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie ich skutków | | | | | | | |
| Choroby psychiczne | | | | | | | |
| Choroby układu kostno-stawowego | | | | | | | |
| Choroby zakaźne | | | | | | | |
| Leczenie uzależnień | | | | | | | |
| Zapobieganie otyłości i cukrzycy | | | | | | | |
| Choroby środowiskowe | | | | | | | |
| Opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3 | | | | | | | |
| Choroby wieku rozwojowego | | X | | | | | |
| Opieka długoterminowa | | | | | | | |
| Opieka geriatryczna | | | | | | | |

Siedmiu ekspertów ustosunkowało się do kwestii wpływu świadczenia, tj. GEP, na ewentualną poprawę zdrowia obywateli w zakresie podstawowych priorytetów zdrowotnych uwzględnionych w Rozporządzeniu MZ z dn. 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2018, poz. 469). Każdy z nich wymieniał choroby nowotworowe ([REDACTED], Jagielska 2020, Sąsiadek 2018, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]), natomiast niektórzy eksperci podkreślali również wpływ świadczenia na choroby: wieku rozwojowego (Jagielska 2020), układu oddechowego ([REDACTED]) czy układu krążenia ([REDACTED]).

¹⁸⁶ Równocześnie, wpłynie na redukcję powikłań terapii onkologicznej, przede wszystkim w zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego

Tabela 14. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – wskaźniki epidemiologiczne

| Ekspert | Wskazania | Wskaźniki epidemiologiczne | | | |
|---|---|---|--|---------------------------|---------------------|
| | | Zapadalność | Chorobowość | Umieralność | Śmiertelność |
| prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej | Choroby nowotworowe wykonuje się w celu precyzyjnej klasyfikacji nowotworu oraz w celu ustalenia rokowania | Ze względu na brak jednoznacznych wskazań klinicznych do wykonania takich badań nie mam podstaw do wykonania takiej analizy, gdyż wszystkie wyżej wymienione są różne dla różnych nowotworów. | | | |
| [REDAKTOWANE] | Detekcja biomarkerów predykcyjnych, w tym mutacji w genie EGFR lub rearanżacji w genie ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca celem kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie, w szczególności terapii refundowanych w ramach programów lekowych [RAK PŁUCA] | 21 556 (wsp. surowy 56,0) | współczynnik surowy: 56,0 | 22 665 (wsp. surowy 58,0) | wsp. surowy 1,0514 |
| [REDAKTOWANE] | Rak piersi (C50) | 17.142** | 53.362* | 5.816*** | 6,8%/22,8%**** |
| [REDAKTOWANE] | Guzy tarczycy złośliwe (C73) oraz łagodne, niejednoznaczne i graniczne (D34/D44) | 2.192 (C73; 2010r.)** | 6.528 (C73)* | 261 (C73; 2010r.)*** | 6,7%/8,2%**** |
| [REDAKTOWANE] | Rak stercza (C61) | 12.162** | 23.048* | 4.281*** | 12,2%/23,6%**** |
| [REDAKTOWANE] | Nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej (C81-C96) | 6.455 (2010r.)** | 17.123* | 4.328 (2010r.)*** | 31,6%/52,8%**** |
| dr n. med. Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej | Wczesny rak piersi ER (+) HER(-) | Liczba przypadków: 18529 | | | Liczba zgonów: 6670 |
| [REDAKTOWANE] | Wyniki biopsji guzków tarczycy (kategoria rozpoznań cytologicznych III, IV i V) | 100-200/1000 biopsji tarczycy | | | Bardzo niska |
| [REDAKTOWANE] | Wczesny rak piersi ER+ HER2-, bez zajęcia lub do 3 węzłów zajętych | Okolo 350/1000 raków piersi | | | Niska |
| [REDAKTOWANE] | Rak piersi | Okolo 18 000 rocznie ¹⁸⁸ . | Okolo 60 000 chorych (wskaźnik 5-letniej chorobowości) | Okolo 6 500 rocznie | Okolo 30% |

* Didkowska J, Wojciechowska U. Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku – chorobowość 5-letnia. Nowotwory 2011;61:332-5; ** Zachorowalność (liczba nowo zdiagnozowanych chorych) w roku 2013 wg. danych Krajowego Rejestru Nowotworów; *** Umieralność (liczba zgonów) w roku 2013 wg. danych Krajowego Rejestru Nowotworów; **** Na podstawie danych o przeżywalności 1-roczej i 5-letniej w latach 2003-2005 wg. danych Krajowego Rejestru Nowotworów

Dodatkowo, pięciu ekspertów klinicznych odniosło się do kwestii wpływu świadczenia na poprawę zdrowia pacjentów w kontekście wskaźników epidemiologicznych ([REDAKTOWANE], Jagielska 2020, Sasiadek 2018, [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE]). Jednak ekspert w dz. genetyki klinicznej (Sasiadek 2018) podkreśla, że ze względu na brak jednoznacznych wskazań ciężko jest ustosunkować się do konkretnych wskaźników epidemiologicznych (dla każdego z nowotworów będą inne).

4.6.4. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Poproszeni o opinię eksperci wskazują, że profilowanie ekspresji genów może zapobiegać przedwczesnemu zgonowi w zakresie chorób nowotworowych ([REDAKTOWANE], Jagielska 2020, [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE]).

¹⁸⁷ Z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym Pana Doktora

¹⁸⁸ W materiale dodatkowym przesłanym wraz z opinią ekspert dokonał doprecyzowania populacji obejmującej 1000 pacjentów (kobiety z ekspresją receptorów steroidowych (ER i PgR), u których istnieją wątpliwości dotyczące zastosowania leczenia uzupełniającego w postaci chemioterapii).

[REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE]). Dwóch ekspertów wskazało również, że GEP może być technologią poprawiającą jakość życia pacjenta, jednak bez wpływu na jego długość ([REDAKTOWANE], Jagielska 2020). Natomiast dr n. med. B. Jagielska (Jagielska 2020) oraz [REDAKTOWANE] dodatkowo wskazują, że procedura ta może ratować życie i prowadzić do poprawy zdrowia.

Tabela 15. Znaczenie dla zdrowia obywateli

| Ekspert | Istotność wnioskowanej technologii medycznej | | | |
|--|---|--|--------------------------------------|--|
| | Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia | Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia | Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi | Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość |
| [REDAKTOWANE] | | | X | X |
| dr n. med. Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej | | X | X | X |
| [REDAKTOWANE] | | | X | |
| [REDAKTOWANE] | X | X | X | |
| [REDAKTOWANE] | | | X | |

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących różnych zestawów diagnostycznych do profilowania ekspresji genów w chorobach nowotworowych dokonano przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE (via PubMed), Embase (Ovid) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie badań wtórnych zostało przeprowadzone dnia 25.11.2019 r. pod kątem odnalezienia przeglądów systematycznych z/bez metaanalizy. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Aneksie (Strategie wyszukiwania publikacji – analiza kliniczna). W pierwszym etapie wyszukiwania ograniczono się do opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych). Jakość włączonych badań wtórnych do przeglądu oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

W toku prac analitycznych, na podstawie analizy rekomendacji, przeglądów systematycznych i APD podjęto decyzję o wykonaniu wyszukania badań pierwotnych dla wybranych nowotworów, dla których nie odnaleziono badań wtórnych. Systematyczne wyszukiwanie badań pierwotnych przeprowadzono w dniach 13-15.01.2020 r. Wyszukiwanie ograniczono do wskazań: rak o nieznanym umiejscowieniu (CUP), czerniak, czerniak oka, rak pęcherza moczowego, szpiczak, szpiczak mnogi, rak prostaty, rak płuc, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jamy ustnej. Wyszukiwania nie ograniczono czasowo. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Tabela 16. Schemat PICOS dla badań wtórnych

| | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------------|--|---|
| Populacja | Pacjenci z chorobą nowotworową lub podejrzeniem choroby nowotworowej | – |
| Interwencja | Testy (zestawy diagnostyczne) do profilowania ekspresji genów, profilowanie ekspresji genów (GEP) | – |
| Komparator | Nie ograniczono | – |
| Punkty końcowe | Punkty końcowe odnoszące się do walidacji klinicznej testów Punkty końcowe odnoszące się do oceny użyteczności klinicznej testów. | Badania mające na celu identyfikację genów, które mogą mieć klinicznie istotne znaczenie. |
| Typ badań | Przegląd systematyczny, metaanaliza | Abstrakty, wystąpienia konferencyjne, przegląd niesystematyczny. |
| Inne kryteria | Publ kacje pełnotekstowe, dostępne w języku angielskim lub polskim | – |

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. Selekcję publikacji do analizy przeprowadziło niezależnie dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

5.2.1. Badania wtórne

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono i przedstawiono łącznie **19 opracowań wtórnych** (2 z nich pochodzą z wyszukiwania niesystematycznego – *EUnetHTA 2018* i *KCE 2015*) dotyczących skuteczności testów do profilowania ekspresji genów w różnych chorobach nowotworowych. Odnalezione przeglądy systematyczne zostały opublikowane w latach 2006-2018.

Włączone do analizy przeglądy systematyczne zostały poddane ocenie za pomocą skali AMSTAR 2. Wszystkie ocenione przeglądy zostały uznane za przeglądy systematyczne o niskiej lub krytycznie niskiej jakości. Punkty w skali AMSTAR 2 zostały odjęte, gdy:

- nie przeszukano szarej literatury;
- autorzy nie zawarli listy wykluczonych badań z powodami wykluczenia;
- nie uwzględniono informacji o źródłach finansowania włączonych badań;

- autorzy nie użyli wystarczających narzędzi do oceny ryzyka badań i źródeł heterogeniczności badań;
- nie oceniono wpływu ryzyka poszczególnych badań na wyniki punktów końcowych.

Wśród 19 włączonych badań wtórnych: 15 dotyczyło zastosowania testów GEP w raku piersi, dwa badania dotyczyły raka jelita grubego, oraz po jednym badaniu dotyczącym raka tarczycy oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Wśród włączonych przeglądów systematycznych, w dziesięciu z nich przeprowadzono metaanalizę badań. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie włączonych opracowań wtórnych do raportu.

Tabela 17. Zestawienie badań wtórnych włączonych do raportu

| Wskazanie | Liczba SR/MA | Referencje | MA | Oceniana technologia |
|------------|--------------|---------------------------------|-------------------------------------|--|
| Rak piersi | 15 | Blok 2018 ¹⁸⁹ | Nie (+przegląd badań ekonomicznych) | Mammaprint; Oncotype DX; PAM50/Prosigna; Endopredict. |
| | | EUnetHTA 2018 ¹⁹⁰ | Nie | MammaPrint |
| | | Chang 2017 ¹⁹¹ | Nie | Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, MammaPrint |
| | | Scope 2017 ¹⁹² | Nie | OncotypeDX, MammaPrint, IHC4, Mammostrat |
| | | Marrone 2015 ¹⁹³ | Nie (+przegląd badań ekonomicznych) | Oncotype DX, MammaPrint |
| | | Issa 2015 ¹⁹⁴ | Tak | OncotypeDX, MammaPrint, Mammostrat, Rotterdam signature |
| | | KCE 2015 ¹⁹⁵ | Nie (+przegląd badań ekonomicznych) | Oncotype DX, PAM50, MapQuant DX, H/I (zastąpiony przez BCI), EndoPredict, Mammaprint, Blueprint, Randox Breast Cancer Array, Mammostrat, NPI+, IHC4, uPA/PAI-1 |
| | | Augustovski 2015 ¹⁹⁶ | Tak | Oncotype DX |
| | | Ward 2013 ¹⁹⁷ | Nie (+przegląd badań ekonomicznych) | Oncotype DX; MammaPrint; Blueprint; PAM50; BCI; Randox BCA; Mammostrat; IHC4; NPI+. |
| | | Carlson 2013 ¹⁹⁸ | Tak | Oncotype DX |

¹⁸⁹ Blok, E. J., Bastiaannet, E., van den Hout, W. B., Liefers, G. J., Smit, V. T. H. B. M., Kroep, J. R., & van de Velde, C. J. H. (2018). Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer treatment reviews*, 62, 74-90.

¹⁹⁰ EUnetHTA Joint Action 3 WP4 (2018). Added value of using the gene expression signature test MammaPrint for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer. Pozyskano z: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA_assessment_mammaprint_final.pdf dostęp z 12.02.2019

¹⁹¹ Chang, M., Souter, L. H., Kamel-Reid, S., Rutherford, M., Bedard, P., Trudeau, M., . . . Eisen, A. (2017). Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Current Oncology*, 24(5), e403-e422. doi:<http://dx.doi.org/10.3747/co.24.3595>

¹⁹² Scope, A., Essat, M., Pandor, A., Rafia, R., Ward, S. E., Wyld, L., . . . Woods, H. B. (2017). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide selection of chemotherapy regimens in breast cancer management: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*, 33(1), 32-45. doi:10.1017/s0266462317000034

¹⁹³ Marrone, M., Stewart, A., & Dotson, W. D. (2015). Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med*, 17(7), 519-532. doi:10.1038/gim.2014.140.

¹⁹⁴ Issa, A. M., Chaudhari, V. S., & Marchant, G. E. The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. 277-286.

¹⁹⁵ San Miguel L, Vlayen J, De Laet C. (2015). Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer – a Rapid Assessment. *Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 237.*

¹⁹⁶ Augustovski, F., Soto, N., Caporale, J., Gonzalez, L., Gibbons, L., & Ciapponi, A. (2015). Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 152(3), 611-625. doi:10.1007/s10549-015-3483-3

¹⁹⁷ Ward, S., Scope, A., Rafia, R., Pandor, A., Haman, S., Evans, P., & Wyld, L. (2013). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment*, 17(44).

¹⁹⁸ Carlson, J. J., & Roth, J. A. (2013). The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 141(1), 13-22. doi:10.1007/s10549-013-2666-z

| | | | | |
|-------------------------------------|---|---------------------------------|-------------------------------------|--|
| | | Lamond 2013 ¹⁹⁹ | Tak (+przeгляд badań ekonomicznych) | Oncotype DX |
| | | Hornberger 2012 ²⁰⁰ | Nie (+przeгляд badań ekonomicznych) | Oncotype DX, MammaPrint, Molecular Grade Index, Mammostrat, BreastOncPx, |
| | | Kuderer 2009 ²⁰¹ | Tak | GEP – nie sprecyzowano typów testów |
| | | Marchionni 2008a ²⁰² | Tak | Oncotype DX, MammaPrint, H/I |
| | | Lyman 2006 ²⁰³ | Tak | GEP – nie sprecyzowano typów testów |
| Rak jelita grubego | 2 | Lopez 2016 ²⁰⁴ | Nie | GEP – nie sprecyzowano typów testów |
| | | Lu 2009 ²⁰⁵ | Tak | GEP – nie sprecyzowano typów testów |
| Rak tarczycy | 1 | Santhanam 2016 ²⁰⁶ | Tak | Gene Expression Classifier |
| Chłoniak rozlany z dużych komórek B | 1 | Read 2014 ²⁰⁷ | Tak | GEP – nie sprecyzowano typów testów |

5.2.1.1. Charakterystyka badań włączonych

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych, tj. Blok 2018, EUnetHTA 2018, Chang 2017, Scope 2017, Marrone 2015, Issa 2015, KCE 2015, Augustovski 2015, Ward 2013, Carlson 2013, Lamond 2013, Hornberger 2012, Kuderer 2009, Marchionni 2008a, Lyman 2006, Lopez 2016, Lu 2009, Santhanam 2016 oraz Read 2014.

¹⁹⁹ Lamond, N. W., Skedgel, C., & Younis, T. (2013). Is the 21-gene recurrence score a cost-effective assay in endocrine-sensitive node-negative breast cancer?. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 13(2), 243-250.

²⁰⁰ Hornberger, J., Alvarado, M. D., Rebecca, C., Gutierrez, H. R., Yu, T. M., & Gradishar, W. J. (2012). Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 104(14), 1068-1079. doi:10.1093/jnci/djs261

²⁰¹ Kuderer, N. M., & Lyman, G. H. (2009). Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. *Cancer Invest*, 27(9), 885-890. doi:10.3109/07357900903275142

²⁰² Marchionni, L., Wilson, R. F., Wolff, A. C., Marinopoulos, S., Parmigiani, G., Bass, E. B., & Goodman, S. N. (2008). Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med*, 148(5), 358-369.

²⁰³ Lyman, G. H., & Kuderer, N. M. (2006). Gene expression profile assays as predictors of recurrence-free survival in early-stage breast cancer: a metaanalysis. *Clin Breast Cancer*, 7(5), 372-379. doi:10.3816/CBC.2006.n.053

²⁰⁴ Lopez, N. E., Weiss, A. C., Robles, J., Fanta, P., & Ramamoorthy, S. L. (2016). A systematic review of clinically available gene expression profiling assays for stage II colorectal cancer: initial steps toward genetic staging. *Am J Surg*, 212(4), 700-714. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.06.019

²⁰⁵ Lu, A. T. T., Salpeter, S. R., Reeve, A. E., Eschrich, S., Johnston, P. G., Barrier, A. J., ... & Lin, A. Y. (2009). Gene expression profiles as predictors of poor outcomes in stage II colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical colorectal cancer*, 8(4), 207-214.

²⁰⁶ Santhanam, P., Khthir, R., Gress, T., Elkadry, A., Olajide, O., Yaqub, A., & Driscoll, H. (2016). Gene expression classifier for the diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a meta-analysis. *Med Oncol*, 33(2), 14. doi:10.1007/s12032-015-0727-3

²⁰⁷ Read, J. A., Koff, J. L., Nastoupil, L. J., Williams, J. N., Cohen, J. B., & Flowers, C. R. (2014). Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: a meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 14(6), 460-467.e462. doi:10.1016/j.clml.2014.05.002

Tabela 18. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu

| Badanie | Metodyka | Badania uwzględnione w przeglądzie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|------|-------------|--------------|-------------------------|--|--|------------|---|-----|------------|----|------|----------------|---|---|-------------|---|---|----------------------------|--|--|---|--|--|------------|----|--------|------------|----|-------|----------------|---|------|-------------|---|-------|------------------------------|--|--|------------|---|-----|------------|----|------|----------------|---|-----|-------------|---|-----|--------------------------|--|--|------------|---|----|------------|----|----|----------------|---|----|
| Rak piersi | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Blok 2018²⁰⁸</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie określono</p> <p><u>Cel:</u> ocena czterech testów profilowania ekspresji genów (MammaPrint, Oncotype DX, PAM50/Prosigna i Endopredict) pod względem ich opracowania i metodologii, wiarygodności i użyteczności klinicznej oraz ich wartości ekonomicznej.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do 7 kwietnia 2016 r. (później aktualizacja do 9 września 2016 r.)</p> <p><u>Ocena w skali Amstar 2:</u> Krytycznie niska</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeгляд systematyczny; przeszukano bazy: PubMed, Embase, Web of Science i Cochrane <p><u>Populacja:</u> pacjenci z wczesnym nowotworem piersi (z przerzutami/ bez przerzutów)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> recenzowane publikacje naukowe dot. jednego z czterech testów dostępnych w Europie (MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna, Endopredict) obejmujące cztery aspekty tj. opracowanie testu, walidację kliniczną, użyteczność kliniczną, ocenę ekonomiczną.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> abstrakty, postery, przeglądy, metaanalizy.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 4 testy GEP: <ul style="list-style-type: none"> MammaPrint OncotypeDX PAM50/Prosigna Endopredict. <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Porównanie bezpośrednie; Standardowa opieka, najlepsza praktyka, narzędzie Adjuvant! Online. <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wartości predykcji wyników ujemnych (NPV)/ wyników dodatnich (PPV) przerzutów odległych (DM); odsetek przeżyć wolnych od przerzutów odległych (DMFS); odsetek przeżyć związany z rakiem piersi (BCSS); odsetek przeżyć wolnych od odległej choroby (DDFS); przeżycie wolne od nawrotów (RFS); odsetek przeżycia bez wznowy miejscowej (LRFS); czas do progresji choroby (TTP); wznowy loko-regionalne (LRR); | <p><u>Włączone badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Opracowanie i metodologia: n=27 Walidacja kliniczna: n=50, gdzie 21 badań dot. MammaPrint, 20 badań dot. Oncotype DX, 5 badań dot. PAM50/Prosigna i 4 badania dot. Endopredict [głównie badania retrospektywne] Użyteczność kliniczna: n=28 Ekonomiczna ewaluacja: n=44 <table border="1" data-bbox="1261 533 2029 1324"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Badania (n)</th> <th>Pacjenci (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Prognoza markera</td> </tr> <tr> <td>MammaPrint</td> <td>1</td> <td>140</td> </tr> <tr> <td>OncotypeDX</td> <td>11</td> <td>4360</td> </tr> <tr> <td>PAM50/Prosigna</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Endopredict</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Walidacja kliniczna</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Bez przerzutów do węzłów chłonnych</i></td> </tr> <tr> <td>MammaPrint</td> <td>21</td> <td>12938*</td> </tr> <tr> <td>OncotypeDX</td> <td>20</td> <td>20951</td> </tr> <tr> <td>PAM50/Prosigna</td> <td>5</td> <td>6775</td> </tr> <tr> <td>Endopredict</td> <td>4</td> <td>3404*</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Użyteczność kliniczna</td> </tr> <tr> <td>MammaPrint</td> <td>4</td> <td>790</td> </tr> <tr> <td>OncotypeDX</td> <td>22</td> <td>3745</td> </tr> <tr> <td>PAM50/Prosigna</td> <td>1</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>Endopredict</td> <td>1</td> <td>167</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ocena ekonomiczna</td> </tr> <tr> <td>MammaPrint</td> <td>7</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>OncotypeDX</td> <td>32</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>PAM50/Prosigna</td> <td>-</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> | Test | Badania (n) | Pacjenci (N) | Prognoza markera | | | MammaPrint | 1 | 140 | OncotypeDX | 11 | 4360 | PAM50/Prosigna | - | - | Endopredict | - | - | Walidacja kliniczna | | | <i>Bez przerzutów do węzłów chłonnych</i> | | | MammaPrint | 21 | 12938* | OncotypeDX | 20 | 20951 | PAM50/Prosigna | 5 | 6775 | Endopredict | 4 | 3404* | Użyteczność kliniczna | | | MammaPrint | 4 | 790 | OncotypeDX | 22 | 3745 | PAM50/Prosigna | 1 | 200 | Endopredict | 1 | 167 | Ocena ekonomiczna | | | MammaPrint | 7 | bd | OncotypeDX | 32 | bd | PAM50/Prosigna | - | bd |
| Test | Badania (n) | Pacjenci (N) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prognoza markera | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | 1 | 140 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OncotypeDX | 11 | 4360 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PAM50/Prosigna | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Endopredict | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Walidacja kliniczna | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bez przerzutów do węzłów chłonnych</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | 21 | 12938* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OncotypeDX | 20 | 20951 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PAM50/Prosigna | 5 | 6775 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Endopredict | 4 | 3404* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Użyteczność kliniczna | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | 4 | 790 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OncotypeDX | 22 | 3745 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PAM50/Prosigna | 1 | 200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Endopredict | 1 | 167 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ocena ekonomiczna | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | 7 | bd | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OncotypeDX | 32 | bd | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PAM50/Prosigna | - | bd | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

²⁰⁸ Blok, E. J., Bastiaannet, E., van den Hout, W. B., Liefers, G. J., Smit, V. T. H. B. M., Kroep, J. R., & van de Velde, C. J. H. (2018). Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer treatment reviews*, 62, 74-90.

| | | | | | | | | |
|--|---|--|-------------|---|----|------------|---|----|
| | <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu (RS); • patologiczno-kliniczny (RSPC); • ryzyko nawrotu (ROR); • wznowy odległe (DR); • hazard względny (HR). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • % zmiana w stosunku do chemioterapii, • % zmiana w stosunku do terapii hormonalnej lub braku leczenia, • koszt za QALY. | <table border="1"> <tr> <td>Endopredict</td> <td>1</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Porównanie</td> <td>4</td> <td>bd</td> </tr> </table> <p>* unikalni pacjenci, ta sama kohorta, stosowana w wielu badaniach</p> <p><u>Ograniczenia analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak pomiaru ryzyka błędu systematycznego; • Brak jasnego podziału na podgrupy, które mogą najbardziej skorzystać z profilowania genowego. • Utrudnione porównanie włączonych do analizy badań ze względu na różne kryteria włączenia populacji do badania oraz zróżnicowany pomiar punktów końcowych. | Endopredict | 1 | bd | Porównanie | 4 | bd |
| Endopredict | 1 | bd | | | | | | |
| Porównanie | 4 | bd | | | | | | |
| <p>EUnetHTA 2018²⁰⁹</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Środki własne EUnetHTA</p> <p><u>Cel:</u> analiza bezpośrednich dowodów użyteczności klinicznej testów sygnatury ekspresji genów w podejmowaniu decyzji dot. leczenia chemioterapią adjuwantową</p> <p><u>Synteza wyn ków:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> od czerwca 2014 r. (raport KCE) do 11 kwietnia 2017 r.</p> <p><u>Ocena w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny; • przeszukano bazy: Medline, Embase i Cochrane. <p><u>Populacja:</u> pacjenci we wczesnym stadium raka piersi (pT1-2, operacyjny T3, N0-1, cM0); ICD-10: C50.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> publikacje z uwzględnieniem badań z projektem RCT celem oceny użyteczności klinicznej. Jednak dowody wspierające pochodzące z niższego poziomu dowodów były włączane tylko w sytuacji, gdy prospektywnie uzyskane dane z dostatecznym follow-up'em były dostępne dla pacjentów z rozbieżnymi wynikami testu, umożliwiając bezpośrednie porównanie wyników leczenia przy użyciu testu MammaPrint z wynikami leczenia przy zastosowaniu powszechnie ustalonych kryteriów ryzyka.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> badania retrospektywne, techniczne i/lub kliniczne badania walidacyjne, badania uwzględniające pacjentów z niewczesnym rakiem piersi; badania z neoadjuwantową chemioterapią; modele zwierzęce; prekliniczne i biologiczne badania; artykuły wstępne; przeglądy; wytyczne; opinie eksperckie; publikacje uwzględniające inne typy histologiczne niż rak przewodowy sutka; abstrakty, postery; publikacje niezweryfikowane.</p> <p><u>Interwencja:</u> MammaPrint (test sygnatury ekspresji 70 genów, ocenia i wskazuje podtyp molekularny nowotworu oraz określa niskie lub wysokie prawdopodobieństwo przerzutów, stosowany do podjęcia decyzji co do chemioterapii adjuwantowej).</p> | <p><u>Włączone badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 RCT: Cardoso 2016²¹⁰ (MINDACT sponsorowane przez Europejską Organizację ds. Badań i Leczenia Nowotworów - EORTC): <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Populacja:</u> 6693 kobiety w wieku 19-70 lat; z histologicznie potwierdzonym pierwotnym rakiem piersi (T1, T2 lub operacyjny T3), bez przerzutów do węzłów chłonnych lub do maksymalnie 3 węzłów pachowych, ○ <u>Interwencja:</u> test MammaPrint jako dodatek do narzędzia Adjuvant! Online celem podjęcia decyzji co do chemioterapii adjuwantowej; ○ <u>Komparator:</u> decyzja o leczeniu na podstawie narzędzia Adjuvant! Online ○ <u>Punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>pierwszorzędowe:</u> ustalenie odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od przerzutów odległych (<i>Distant Metastases Free Survival</i>, DFMS), ▪ <u>drugorzędowe:</u> odsetek pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię zgodnie z ryzykiem klinicznym w porównaniu z ryzykiem genomycznym; ustalenie współczynników 5-letniego przeżycia: ogólnego i wolnego od choroby (<i>Overall Survival</i>, OS, <i>Disease-free Survival</i>, DFS). <p>Lista trwających badań w zakresie badania sygnatury ekspresji genów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NCT00310180 – TAILORx [data zakończenia: 31 grudnia 2017], • NCT01272037 – RxPONDER [data zakończenia: 1 lutego 2022] | | | | | | |

²⁰⁹ EUnetHTA Joint Action 3 WP4 (2018). Added value of using the gene expression signature test MammaPrint for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer. Pozyskano z: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA_assessment_mammaprint_final.pdf dostęp z 12.02.2019.

²¹⁰ Cardoso, F., van't Veer, L. J., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delaloge, S., ... & Glas, A. M. (2016). 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 717-729.

| | | |
|---|---|---|
| | <p><u>Komparator:</u> Internetowe narzędzie Modified Adjuvant! Online (służy podjęciu decyzji o podawaniu chemioterapii adjuwantowej, oparte o kliniczne kryteria ryzyka).</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> współczynnik 10-letniego przeżycia ogólnego (overall survival – OS); jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (health-related quality of life – QoL); krótko- i długoterminowe efekty uboczne chemioterapii, takie jak toksyczność sercowo-naczyniowa i hematyczno-onkologiczna, jak np. kliniczna niewydolność serca czy białaczka wtórna. | |
| <p>Chang 2017²¹¹ CCO 2016²¹² <u>Źródła finansowania:</u> 3 badacze otrzymywało finansowanie instytucjonalne z Genomic Health podczas tworzenia grupy roboczej Ontario Clinical Oncology Group w obszarze Oncotype DX</p> <p><u>Cel:</u> ocena użyteczności klinicznej (prognostycznej i predykcyjnej) testów profilowania wielogenowego we wczesnym stadium raka piersi.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 01.2002 – 02.2016.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny, na podstawie którego grupa robocza określiła rekomendacje dot. stosowania testów profilowania wielogenowego we wczesnym raku piersi; przeszukano bazy Medline i Embase (via Ovid) oraz piśmiennictwo odnalezionych badań, a także strony internetowe i bazy organizacji opracowujących wytyczne. <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z wczesnym rakiem piersi. <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania z prospektywnym naborem pacjentów oraz prospektywnym poborem próbki nowotworu do badań <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> retrospektywne badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, serie przypadków, listy, artykuły wstępne badania opublikowane w języku innym niż angielski <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oncotype DX, Prosigna, | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u> n=24 (rozbieżność w raportowanej ogólnej liczbie włączonych badań: łączna liczba badań raportowanych jako włączone do badania Chang 2017 oraz do raportu CCO 2016 – 24; łączna liczba badań opisanych w publikacji Chang 2017 – 16; w badaniu Chang 2017 nie opisano jednego badania oceniającego wartość prognostyczną testu Oncotype DX (Sparano 2005) oraz 7 badań kohortowych oceniających zmianę leczenia chemioterapią w oparciu o wyniki testów GEP (A banell 2012; Bargallo 2015, de Boer 2013, Eiermann 2013, Levine 2015, Lo 2010 oraz Cusumano 2014).</p> <p>Badania oceniające użyteczność prognostyczną / predykcyjną testów:</p> <p>Oncotype DX – użyteczność prognostyczna</p> <ul style="list-style-type: none"> Paik 2004: N= 668 Dowsett 2010: N= 1231 Mamounas 2010: N= 895 Sparano 2015: N=1626²¹⁴ <p>Oncotype DX – użyteczność predykcyjna</p> <ul style="list-style-type: none"> Paik 2006: N= 651 Albain 2010: N= 367 <p>Oncotype DX vs Prosigna – użyteczność prognostyczna</p> <ul style="list-style-type: none"> Dowsett 2013: N= 1007 |

²¹¹ Chang, M., Souter, L. H., Kamel-Reid, S., Rutherford, M., Bedard, P., Trudeau, M., . . . Eisen, A. (2017). Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Current Oncology*, 24(5), e403-e422. doi:http://dx.doi.org/10.3747/co.24.3595

²¹² Chang, M. C. (2016). Clinical Utility of Multigene Profiling Assays in Invasive Early-Stage Breast Cancer. *Cancer Care Ontario*.

²¹⁴ Badanie formalnie ujęte w liczbie badań włączonych do pełnego raportu CCO (24 badania). W publikacji Chang 2017 rozbieżność w raportowanej ogólnej liczbie włączonych badań a faktycznie wymienionych z podaniem referencji. Informacja uzupełniona na podstawie treści pełnego raportu CCO: „Chang, M. C. (2016). Clinical Utility of Multigene Profiling Assays in Invasive Early-Stage Breast Cancer. *Cancer Care Ontario*.”

| <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> Krytycznie niska</p> | <ul style="list-style-type: none"> • EndoPredict, • MammaPrint <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak (n=22), • Oncotype DX vs Prosigna (n=2) <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko nawrotu (miejscowego / odległego) po 5 lub 10 latach. Za wczesny nawrót uważa się nawrót pomiędzy 1. a 5. rokiem po resekcji, nawrót po ponad 5 latach od resekcji oceniany jest jako nawrót późny. • Przeżycie całkowite <p>Dla badań, które nie raportowały całkowitego przeżycia, ekstrahowano dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby, przeżycia wolnego od progresji (surogaty)</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w planie leczenia chemioterapeutycznego <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości badań oparta na systemie oceny markerów nowotworowych (ang. Tumor Marker Utility Grading System; Simon et. al. 2009²¹³), ocenie źródeł błędów systematycznego, kraju, w którym przeprowadzono badanie oraz źródeł finansowania. | <ul style="list-style-type: none"> • Sestak 2013: N= 940 <p>Prosigna – użyteczność prognostyczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gnant 2015²¹⁵: N= 543 • Filipits 2014: N= 1246 • Liu 2015: N= 1094 • Sestak 2015: N= 2137 <p>MammaPrint – użyteczność prognostyczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • van de Vijver 2002: N= 295²¹⁶ • Drukker 2013: N= 427 • Drukker 2014: N= 427 <p>EndoPredict – użyteczność prognostyczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dubsky 2013: N= 1702 • Fitzal 2015: N= 1324 <p>Badania kohortowe oceniające zmianę leczenia (chemioterapii) w oparciu o wyniki testów GEP²¹⁷</p> <p>Oncotype DX</p> <ul style="list-style-type: none"> • Albanell 2012: N= 107 • Bargallo 2015: N= 96 • de Boer 2013: N= 151 • Eiermann 2013: N= 366 • Levine 2015: N= 1000 • Lo 2010: N= 89 <p>MammaPrint</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cusumano 2014: N= 194 <p><u>Charakterystyka badań:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Autor/rok badania</th> <th>Populacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dowsett 2010</td> <td>N=1231 N0: 872 (70,8%); N1-3: 243 (19,7%); N≥4: 63 (5,1%) Nieznany: 53 (4,3%) ER+</td> </tr> <tr> <td>Dowsett 2013</td> <td>N=1007 ER+ N0: 739; N+: 268</td> </tr> <tr> <td>Drukker 2013</td> <td>N=427</td> </tr> </tbody> </table> | Autor/rok badania | Populacja | Dowsett 2010 | N=1231 N0: 872 (70,8%); N1-3: 243 (19,7%); N≥4: 63 (5,1%) Nieznany: 53 (4,3%) ER+ | Dowsett 2013 | N=1007 ER+ N0: 739; N+: 268 | Drukker 2013 | N=427 |
|--|---|---|-------------------|-----------|--------------|--|--------------|-----------------------------------|--------------|-------|
| Autor/rok badania | Populacja | | | | | | | | | |
| Dowsett 2010 | N=1231 N0: 872 (70,8%); N1-3: 243 (19,7%); N≥4: 63 (5,1%) Nieznany: 53 (4,3%) ER+ | | | | | | | | | |
| Dowsett 2013 | N=1007 ER+ N0: 739; N+: 268 | | | | | | | | | |
| Drukker 2013 | N=427 | | | | | | | | | |

²¹³ Simon, R. M., Paik, S., & Hayes, D. F. (2009). Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(21), 1446-1452.

²¹⁵ Badanie Gnant 2015 opisane w tabeli wyników w publikacji Chang 2017 jako Gnant 2013

²¹⁶ Badanie MINDACT Trial. Opisane w publikacji Chang 2017 w tabeli wyników jako Cardoso 2008.

²¹⁷ Informacja uzupełniona na podstawie treści pełnego raportu CCO: „Chang, M. C. (2016). Clinical Utility of Multigene Profiling Assays in Invasive Early-Stage Breast Cancer. *Cancer Care Ontario*.”

| | | | |
|--|--|---------------|---|
| | | | ER+: 342; ER-: 85 PR+: 293; PR-: 133; PR nieznane: 1 HER2+: 48; HER2-: 358; HER2 nieznane: 21 |
| | | Drukker 2014 | N=427 ER+: 342; ER-: 85 PR+: 293; PR-: 133; PR nieznane: 1 HER2+: 48; HER2-: 358; HER2 nieznane: 21 |
| | | Dubsky 2013 | N=1702 Pacjentki po przebytej menopauzie, leczone hormonalnie ER+ HER2- |
| | | Filipits 2014 | N=1246 N0: 919; N+: 327 ER+ Pacjentki po przebytej menopauzie leczone tamoksyfenem lub tamoksyfenem i anastrozolem |
| | | Fitzal 2015 | N=1324 Pacjentki po przebytej menopauzie, leczone hormonalnie ER+ HER2- N0: 937 (70,8%); N1-3: 350 (26,4%); N4-9+: 37 (2,8%) |
| | | Gnant 2015 | N=543 N+ (1N lub 2-3N) ER+ Pacjentki leczone tamoksyfenem |
| | | Liu 2015 | N=1094 LuminalA: 27,6% LuminalB: 22,5% Przerzutowy rak piersi HER2+: 17,0% Typ podstawny: 32,9% ER+: 58,3%; ER-: 41,7% N0: 29,7%; N1-3: 42,5%; N4-10: 22,0%; N>10: 5,8% |
| | | Mamounas 2010 | N=895 N-; ER+ Pacjentki leczone tamoksyfenem |
| | | Paik 2004 | N=668 N-; ER+ Pacjentki leczone tamoksyfenem |
| | | Sestak 2013 | N=940 ER+ HER2+: 95; HER2-: 845 N0: 683; N+: 257 |
| | | Sestak 2015 | N=2137 Pacjentki po przebytej menopauzie, otrzymujące przez 5 lat terapię hormonalną, bez nawrotu w pierwszych 5 latach. ER+ N0: 1580; N+: 557 |

| | | | |
|---|--|-----------------------------------|---|
| | | van de Vijver 2002 (Cardoso 2008) | N=295 ER+: 226 (76,6%); ER-: 69 (23,4%) NO: 151 (51,2%); N+: 144 (48,8%) |
| | | Albain 2010 | N=367 Pacjentki po przebytej menopauzie, leczone chemio-hormonoterapią ER+; N+ |
| | | Paik 2006 | N=651 ER+; N- Pacjentki leczone tamoksyfenem lub tamoksyfenem i chemioterapeutykami |
| | | Sparano 2015 | N=1626 |
| | | Albanell 2012 | N=107 ER+; HER2-; N- Wielkość guza: ≥ 1 cm lub <1 cm i co najmniej jedna niekorzystna histologiczna cecha PgR+: 84%, PgR-: 15%, PgR nieznany: 1% |
| | | Bargallo 2015 | N= 96 ER+; HER2- I-IIa NO: n=62; N1-3: n=33; N1mikroprzerzuty: n=1 |
| | | de Boer 2013 | N= 151 ER+, PgR+: n=136; ER+, PgR-: n=14; ER-, PgR+: n=1 HER2- NO: n=101; N+: n=50 |
| | | Eiermann 2013 | N= 366 ER+ HER2- NO-N3 Wielkość guza: ≥ 1 cm lub <1 cm i co najmniej jedna niekorzystna histologiczna cecha PgR+: 89%; PgR-: 11% |
| | | Levine 2015 | N= 1000 ER+ HER2- (n=994) NO: n=921; N1mikroprzerzuty: n=72; N1: n=1 Wielkość guza 0,2-9,0 cm (mediana: 1,7 cm) |
| | | Lo 2010 | N= 89 Er+ N- HER2+: 7%; HER2-: 93% |
| | | Cusumano 2014 | N= 194 ER+: n=167 ER-: n=27 HER2+: n=24; HER2-: n=170 NO: n=129; N1-3: n=63; N nieznany: n=2 |
| <p>Spośród 24 włączonych do przeglądu badań jedno badanie było badaniem RCT oceniającym użyteczność prognostyczną Oncotype DX (Sparano 2015). 13 badań było badaniami RCT, których głównym celem była ocena interwencji leczniczej (interwencji innej niż GEP): Dowsett 2010, Dowsett 2013, Dubsky 2013, Filipits 2014, Fitzal 2015, Gnant 2015, Liu 2015, Mamounas 2010, Pa k 2004, Sestak</p> | | | |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>2013, Sestak 2015, Albain 2010, Paik 2006. Badania Drukker 2013, Drukker 2014 oraz van de V jver 2002 (Cardoso 2008) zakwalifikowano w przeglądzie jako badania obserwacyjne prospektywne (rejestry pacjentów). 7 włączonych do przeglądu badań to badania retrospektywne, oceniające zmianę leczenia w następstwie wykonania testu GEP (Albanell 2012, Bargallo 2015, de Boer 2013, Eiermann 2013, Levine 2015, Lo 2010, Cusumano 2014).</p> <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania włączone do przeglądu raportujące wartość prognostyczną testu MammaPrint są badaniami retrospektywnymi lub analizami rejestrów pacjentów (brak badań prospektywnych); • Niektóre z włączonych badań zawierają analizy porównujące wznowy wczesne ze wznowami odległymi, pomimo różnic pomiędzy obrazem klinicznym oraz historią naturalną nawrotów wczesnych oraz odległych. |
| <p>Scope 2017²¹⁸</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Cel:</u> ocena klinicznej skuteczności profilowania ekspresji genów (GEP) i rozszerzonych testów immunohistochemii (IHC) w porównaniu z aktualnymi narzędziami prognostycznymi w podejmowaniu decyzji dotyczącej stosowania chemioterapii adjuwantowej u pacjentów z wczesnym rakiem piersi.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 2002-maj2016</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny • przeszukano 10 baz danych: Medline, Embase, Cochrane Library w tym CENTRAL i baza CDSR, DARE, bazy danych oceny technologii medycznych (HTA), baza danych oceny ekonomicznej NHS (NHS-EED); Web of Science: BIOSIS Previews, SCI-Expanded, CPCI-S. <p><u>Populacja:</u></p> <p>Pacjenci z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie typy badań • abstrakty, jeśli wносиły istotną, nową wiedzę • badania prowadzone na osobach dorosłych ze zdiagnozowanym wczesnym inwazyjnym rakiem piersi • badania oceniające OncotypeDX, MammaPrint, IHC4 lub Mammostrat <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innym języku niż angielski (wyjątek: brak innych porównywalnych danych) <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Ocena profilowania ekspresji genów i rozszerzonych testów immunohistochemicznych (przy użyciu OncotypeDX, MammaPrint, IHC4 lub Mammostrat)</p> <p><u>Komparatory:</u></p> <p>Obecna praktyka, obejmująca stosowanie narzędzia Adjuvant!Online i/lub Nottingham Prognostic Index (NPI) w celu przewidywania ryzyka nawrotu i przeżycia u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium.</p> | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u></p> <p>N = 40</p> <p>OncotypeDX n = 32</p> <p>N = 4 – przewidywanie efektu leczenia po chemioterapii adjuwantowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paik 2006 N = 651 • Albain 2010 N = 367 • Tang 2011 N = 651 • Tang 2010 N = 625 <p>N = 28 – zmiana decyzji (rekomendacji) dotyczącej leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oratz 2007 N = 74 • Asad 2008 N = 85 • Rayhanabad 2008 N = 58 • Geffen 2009 N = 25 • Henry 2009 N = 29 • Klang 2010 N = 313 • Lo 2010 N = 89 • Ademuyiwa 2011 N = 276 • Geffen 2011 N = 135 • Joh 2011 N = 154 • Partin & Mamounas 2011 N= 169 • Albanell 2012 N = 107 • Bargallo 2012 N = 96 • Biroshak 2013 N = 50 • Davidson 2013 N = 150 • De Boer 2013 N = 151 • Eiermann 2013 N = 366 • Holt 2013 N = 106 • Cheung 2014 N = 154 • Fried 2014 N = 111 • Jaafar 2014 N = 47 |

²¹⁸ Scope, A., Essat, M., Pandor, A., Rafia, R., Ward, S. E., Wyld, L., . . . Woods, H. B. (2017). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide selection of chemotherapy regimens in breast cancer management: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*, 33(1), 32-45. doi:10.1017/s0266462317000034

| | | |
|--|--|--|
| | <p><u>Punkty końcowe:</u> Użyteczność kliniczna metody/testu (zdolność do oceny korzyści wynikających z leczenia), w tym: - zdolność do prognozowania efektów po zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10-letnie przeżycie wolne od odległego nawrotu (10-year DRFS) • 10-letnie przeżycie wolne od progresji (10-year DFS) • 10-letnie przeżycie całkowite (10-year OS) • Odstęp między kolejnymi nawrotami (DRFI) • Całkowity czas przeżycia (OS) • Przeżycie wolne od progresji (DFS) • Wznowy odległe (DR) • wskaźnik wykorzystania wyników testu w decyzjach klinicznych <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u> kryteria Altmana 2001</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Yamauchi 2014 N = 124 • Gligorov 2015 N = 95 • Lee 2015 N = 212 • Zhang 2015 N = 134 • Kuchel 2016 N = 135 • Levine 2016 N = 979 • Ozmen 2016 N = 165 <p>MammaPrint N = 6 – zmiana decyzji (rekomendacji) dotyczącej leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bueno-de-Mesquita 2007 N = 427 • Gevensleben 2010 N = 136 • Hartmann 2012 N = 60 • Cusumano 2014 N = 194 • Drukker 2014 N = 37 • Exner 2014 N = 75 <p>IHC4 N = 1 – zmiana decyzji (rekomendacji) dotyczącej leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yeo 2015 N = 124 <p>Mammostrat N = 1 – przewidywanie efektu leczenia po chemioterapii adjuwantowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ross 2008 N = 711 <p><u>Charakterystyka badań:</u> Przewidywanie efektów leczenia z zastosowaniem chemioterapii adjuwantowej:</p> <p>OncotypeDX N = 4 badania prospektywno-retrospektywne, w których dokonano oceny predykcyjnej stosowania Oncotype DX na zarchiwizowanych próbkach tkanek pobranych do porównania skuteczności interwencji: tamoksifen vs. tamoksyfenem i chemioterapia.</p> <p>Mammostrat N = 1 badanie prospektywno-retrospektywne</p> <p>Zmiana decyzji (rekomendacji) dotyczącej leczenia: OncotypeDX N = 28 (14 badań prospektywnych i 14 badań retrospektywnych).</p> <p>MammaPrint N = 6 4 badania prospektywne, 1 badanie retrospektywne, 1 badanie kohortowe kolejno włączanych pacjentów</p> <p>IHC4 N = 1 badanie prospektywne.</p> |
|--|--|--|

| | | <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • heterogeniczność badań włączonych do przeglądu • mała liczebność badanych populacji • przegląd retrospektywny oraz analizowano próbki tkanek zbierane retrospektywnie (zarchiwizowane) • brak wystandaryzowanych narzędzi do podejmowania decyzji stosowanych w badaniach • niestandaryzowane metody selekcji pacjentów do badań • kilka badań dot. OncotypeDX MammaPrint było finansowanych przez producentów testów. | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---------------------|--------------------------------|-------------|------|------------|------|-----------|------|-----------------|------|--------------|------|
| <p>Marrone 2015²¹⁹</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Cel:</u> ocena użyteczności klinicznej testów Oncotype DX oraz MammaPrint w podejmowaniu decyzji terapeutycznych u kobiet z rakiem piersi. Wyniki przeglądu mają na celu przedstawienie zaktualizowanego zalecenia Grupy Roboczej EGAPP</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 2007 – 18 grudnia 2013 r.</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> Krytycznie niska</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd przeglądów systematycznych • przeszukano bazy: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania. <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne oceniające użyteczność kliniczną testów Oncotype DX i MammaPrint u kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania. • przegląd zawierający szczegółową strategię wyszukiwania, daty przeprowadzenia wyszukiwania oraz słowa kluczowe, sprecyzowane cele lub kluczowe pytania kliniczne, kryteria kwalifikowalności dla włączonych badań oraz metody oceny ich jakości metodologicznej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy narracyjne, artykuły wstępne (redakcyjne), komentarze <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oncotype DX • MammaPrint <p><u>Komparatory:</u> nie określono</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>Użyteczność predykcyjna testu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od choroby (5 i 10-letnie) • Przerzuty odległe (rak piersi z przerzutami) po 5 lub 10 latach • Przeżycie całkowite (5 i 10-letnie) <p>Zmiana decyzji terapeutycznych:</p> | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u></p> <p>5 przeglądów systematycznych, obejmujących łącznie 46 badań pierwotnych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Smartt 2009: N=6 badań pierwotnych • OHTAC 2010: N=5 badań pierwotnych • Ward 2011: N=8 badań pierwotnych • Hornberger 2012: N=14 badań pierwotnych • Rouzier 2013: N=27 badań pierwotnych <p>W badaniu Marrone 2015 nie brano pod uwagę żadnego z cytowanych w przeglądzie Hornberger 2012 badań pierwotnych dotyczących analiz ekonomicznych, z uwagi na brak oceny jakości metodologicznej tych badań.</p> <p><u>Jakość włączonych badań:</u></p> <table border="1" data-bbox="1265 805 1697 1045"> <thead> <tr> <th>Autor / rok badania</th> <th>Liczba punktów w skali AMSTAR*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Smartt 2009</td> <td>7/11</td> </tr> <tr> <td>OHTAC 2010</td> <td>6/11</td> </tr> <tr> <td>Ward 2011</td> <td>9/11</td> </tr> <tr> <td>Hornberger 2012</td> <td>7/11</td> </tr> <tr> <td>Rouzier 2013</td> <td>7/11</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Liczba uzyskanych odpowiedzi „Tak” w 11 punktowej skali AMSTAR.</p> <p><u>Ograniczenia włączonych badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak bezpośredniego porównania wyników pacjentek, u których leczenie opierało się na wynikach testów GEP z pacjentkami, których leczenie opierało się na standardowej praktyce; • potencjalne ryzyko błędu systematycznego wynikającego z niepełnych danych dotyczących wyników i niedokładności w oszacowaniu efektu; • wyniki przedstawiane jako redukcja netto na podstawie wyników testów GEP zaleceń/ decyzji terapeutycznych w całej grupie badanej nie pozwalają na | Autor / rok badania | Liczba punktów w skali AMSTAR* | Smartt 2009 | 7/11 | OHTAC 2010 | 6/11 | Ward 2011 | 9/11 | Hornberger 2012 | 7/11 | Rouzier 2013 | 7/11 |
| Autor / rok badania | Liczba punktów w skali AMSTAR* | | | | | | | | | | | | | |
| Smartt 2009 | 7/11 | | | | | | | | | | | | | |
| OHTAC 2010 | 6/11 | | | | | | | | | | | | | |
| Ward 2011 | 9/11 | | | | | | | | | | | | | |
| Hornberger 2012 | 7/11 | | | | | | | | | | | | | |
| Rouzier 2013 | 7/11 | | | | | | | | | | | | | |

²¹⁹ Marrone, M., Stewart, A., & Dotson, W. D. (2015). Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med*, 17(7), 519-532. doi:10.1038/gim.2014.140.

| | | |
|---|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Zmiana decyzji terapeutycznej lub zalecenia dotyczącego leczenia przed wykonaniem testu GEP w porównaniu do decyzji terapeutycznej lub zalecenia dotyczącego leczenia po wykonaniu testu GEP. <p>Efektywność kosztowa i wpływ na budżet stosowania testów GEP w celu ukierunkowania decyzji dotyczących leczenia chemioterapią adjuwantową:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lata życia skorygowane jakością (QALY) Inkrementalny współczynnik koszt-efektywność Koszty opieki zdrowotnej <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u> narzędzie AMSTAR do oceny metodologicznej przeglądów systematycznych.</p> | <p>ocenę w jakim kierunku badania GEP wpłynęły na zmianę decyzji klinicznych (z mniej agresywnego/toksycznego leczenia na bardziej agresywne lub odwrotnie).</p> <p><u>Ograniczenie przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aktualność uwzględnionych badań pierwotnych ograniczona wyszukiwaniem uwzględnionym we włączonych przeglądach (maj 2011 r./styczeń 2012 r.). Innym potencjalnym ograniczeniem jest to, że w publikacji analizowane są badania wtórne a nie badania pierwotne (ryzyko powielania utajonych błędów systematycznych). |
| <p>Issa 2015²²⁰</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Human Genome Research Institute</p> <p><u>Cel:</u> Ocena wiarygodności klinicznej 4 testów profilowania ekspresji genów do przewidywania wystąpienia nawrotów oraz oceny wpływu wykonania 21-genowego testu na decyzje kliniczne.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> styczeń 2002-marzec 2014</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar2:</u> krytycznie niska</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny z metaanalizą przeszukano bazę Pubmed Medline, Ovid, Embase <p><u>Populacja:</u> pacjenci z rakiem piersi</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku angielskim oryginalne badania opublikowane w czasopiśmie recenzowanym publikacje dotyczące walidacji testów GEP w raku piersi we wczesnym stadium lub zastosowanie wskaźnika ryzyka nawrotu do sformułowania lub zmiany zaleceń terapeutycznych w raku piersi badania dotyczące klinicznej użyteczności 21-genowego testu (OncotypeDX) w celu postępowania/wydania zaleceń dot. leczenia pacjentów <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inne testy w innych wskazaniach niż rak piersi badania nie na ludziach przeglądy i metaanalizy <p><u>Interwencja:</u> Testy do profilowania ekspresji genów:</p> <ul style="list-style-type: none"> OncotypeDX (21-genowy test) MammaPrint (70-genowy test) Mammostrat Rotterdam signature (76-genowy test) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowe postępowanie (stosowanie wytycznych praktyki klinicznej i/lub algorytmów do estymacji ryzyka takich jak Adjuvant! Online i/lub the Nottingham Prognostic Index) <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana zaleceń terapeutycznych z wykorzystaniem wskaźnika nawrotu | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u></p> <p>n=25 analiza ilościowa hazardu względnego (wieloczynnikowa analiza Cox) (OncotypeDX n=6; MammaPrint n=11; Mammostrat n=2; Rotterdam signature n=6).</p> <p>N=27 (OncotypeDX) analiza ilościowa dla stosowania wskaźnika nawrotu w celu zmiany decyzji w zakresie leczenia. 17 badań retrospektywnych, 10 badań prospektywnych</p> <p><u>Charakterystyka badań:</u></p> <p><u>Prawdopodobieństwo odległych nawrotów (wieloczynnikowa analiza regresji Coxa) (n=25)</u></p> <p>MammaPrint</p> <ul style="list-style-type: none"> Mook 2010 N=964 Knauer 2010 N=541 Kok 2009 N=364 Buyse 2006 N=307 van de Vijver 2002 N=295 Bueno-de-Mesquita 2009 N=274 Mook 2009 N=241 Saghatchian 2013 N=173 Knauer 2010 N=168 Glas 2006 N=162 Mook 2009 N=148 <p>Mammostrat</p> <ul style="list-style-type: none"> Bartlett 2012 N=4598 Ross 2008 N=1294 <p>OncotypeDX</p> <ul style="list-style-type: none"> Partin 2011 N=1674 Gray 2011 N=1436 Dowsett 2010 N=1372 |

²²⁰ Issa, A. M., Chaudhari, V. S., & Marchant, G. E. The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. 277-286.

| | | |
|--|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • zmiana leczenia z chemioterapii (CHT) z hormonoterapią (HT) na HT lub z samego leczenia HT na HT z CHT • prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia bez nawrotu • prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u> brak</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Tang 2011 N=1319 • Paik 2006 N=651 • Albain 2010 N=367 <p>Rotterdam signature</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhang 2009 N=300 • Wang 2005 N=286 • Desmedt 2008 N=198 • Desmedt 2007 N=198 • Foekens 2006 N=180 • Prat 2012 N=1380 <p><u>Zmiana postępowania z pacjentem</u> (n=27; OncotypeDX)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oratz 2007 N=68 • Erb 2007 N=124 • Lo 2010 N=89 • Asad 2008 N=85 • Henry 2009 N=29 • Geffen 2009 N=25 • Klang 2010 N=313 • Ademuyiwa 2011 N=276 • Partin 2011 N=168 • Oratz 2011 N=89 • Joh 2011 N=154 • Haas 2011 N=364 • Hassett 2012 N=1111 • Eiermann 2012 N=366 • Albanell 2012 N=107 • Kamal 2011 N=186 • Schneider and Khalil 2012 N=89 • Malo 2012 N=118 • deBoer 2013 N=151 • Chen 2013 N=1822 • Holt 2013 N=142 • Stemmer 2013 N=282 • Davidson 2013 N=150 • Yamauchi 2014 N=124 • Fried 2014 N=111 • Toole 2014 N=22 <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zróżnicowana liczebność populacji w poszczególnych badaniach. • Brak oceny jakości badań i oceny błędu systematycznego. |
|--|---|---|

| | | |
|--|--|---|
| <p>KCE 2015²²¹</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie określono (działania KCE – organizacji sporządzającej raport – finansowane są ze środków publicznych)²²²</p> <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej wybranych testów GEP oraz IHC²²³ mających na celu podejmowanie decyzji dotyczącej chemioterapii uzupełniającej u kobiet z wczesnym rakiem piersi wraz z oceną różnych scenariuszy wpływu na budżet.</p> <p><u>Synteza wyników jakościowa</u></p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> przeszukanie na dzień: – 27 czerwca 2014 r. (analiza skuteczności i bezpieczeństwa) – 15 września 2014 r. (analiza ekonomiczna)</p> <p><u>Ocena w skali Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd przeglądów systematycznych; • przeszukano bazy: Medline i PreMedline (via OVID), Embase i Cochrane library (CDSR, CENTRAL, DARE, HTA database). <p><u>Populacja:</u> Kobiety ze zdiagnozowanym wczesnym inwazyjnym rakiem piersi. Niektóre z analizowanych testów stosowane w subpopulacji: np. kobiety z wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi (stadium I, II lub III); z N0 lub N1, N2, N3; ER(-) lub ER(+); HER2(+) lub HER2(-)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> przeglądy systematyczne, pełne analizy ekonomiczne (pierwotne lub wtórne), populacja obejmująca pacjentów z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> publikacje w języku innym niż angielski, holenderski, niemiecki (dot. tylko analizy klinicznej). Populacja z rakiem piersi w stopniu zaawansowania II-IV. Analizy opisowe kosztów lub porównania kosztów bez uwzględnienia skuteczności testu, listy, artykuły wstępne, notatki, abstrakty.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Testy GEP: Oncotype DX, PAM50, MapQuant DX, H/I (replaced by BCI), EndoPredict, Mammaprint, BluePrint, Randox Breast Cancer Array • Testy IHC: Mammostrat, NPI+, IHC4, uPA/PAI-1 <p><u>Komparator:</u> Aktualna praktyka kliniczna zgodnie z wytycznymi belgijskimi i międzynarodowymi (w tym inne narzędzia prognostyczne oparte o ocenę parametrów patologicznych takich jak, rozmiar guza, stopień i stan zajęcia węzłów chłonnych)</p> <p><u>Punkty końcowe odnoszące się do skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • trafność analityczna (techniczna skuteczność testu), • trafność kliniczna (zdolność prognostyczna testu), • użyteczność kliniczna w odniesieniu do szkody, wpływu na podejmowanie decyzji klinicznych, dowodów na uzyskanie korzyści klinicznej (przeżycie całkowite, jakości życia) i kosztów opieki zdrowotnej. | <p><u>Włączone badania – analiza kliniczna:</u></p> <p>Badania GEP</p> <p>Oncotype DX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 59 badań łącznie z 6 przeglądów systematycznych • analiza prospektywna n=3 • liczba uczestników: 25-367²²⁴ <p>PAM50</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 badań łącznie z 2 przeglądów systematycznych • retrospektywna analiza próbek guzów n=6 <p>MapQuant DX</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 przegląd systematyczny <p>H/I</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 przeglądy <p>MammaPrint</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 badania łącznie z 8 przeglądów <p>BluePrint</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie w 1 przeglądzie <p>Randox Breast Cancer Array</p> <ul style="list-style-type: none"> • w 1 przeglądzie raportowano dodatkowo wyniki analizy kohorty 78 pacjentów dostarczone przez producenta testu. <p>Nie odnaleziono przeglądów dot. testu EndoPredict.</p> <p>Badania IHC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 badania (ponad 1 tys. pacjentów) <p><u>Włączone badania – analiza ekonomiczna:</u></p> <p>Analiza użyteczności kosztów (n=11) Analiza użyteczności kosztów oraz analiza afektywności kosztów (n=16). W tym: GEP: 25 badań (analizy oparte na modelach decyzyjnych i/lub modelach Markowa) IHC: 2 badania</p> |
|--|--|---|

²²¹ San Miguel L, Vlayen J, De Laet C. (2015). Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer – a Rapid Assessment. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 237.

²²² Działalność KCE finansowana jest ze środków NIHDI (National Institute for Health and Disability Insurance) – (75%) oraz Ministerstwa Zdrowia i Zabezpieczenia Społecznego (25%).

²²³ IHC – (ang. Immunohistochemistr) Immunohistochemia

²²⁴ Raportowana liczba uczestników dla większości spośród 59 badań; w przypadku 3 badań autorzy podają, iż liczebność badanej populacji wynosiła minimum 1000 osób.

| | | |
|---|--|---|
| <p>Augustovski 2015²²⁵</p> <p><u>Źródła finansowania</u> grant z Genomic Health.</p> <p><u>Cel:</u> ocena wpływu zastosowania testu 21-genowego we wczesnym nowotworze piersi bez zajęcia węzłów chłonnych na podejmowanie decyzji klinicznych i zmiany netto w stosowaniu chemioterapii.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Ocena w skali Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> metaanaliza badań opublikowanych w latach 2007–2014. przeszukano bazy Medline i Embase. <p><u>Populacja:</u></p> <p>Pacjenci z wczesnym rakiem piersi, bez zajęcia węzłów chłonnych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania, które prospektywnie zbierały dane dotyczące podjęcia decyzji o rodzaju chemioterapii przed i po wykonaniu 21-genowego testu Oncotype DX u pacjentów z wczesnym rakiem piersi. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania, w których oceniano decyzje klinicystów, na podstawie danych hipotetycznych pacjentów lub zestawy wybranych informacji o pacjentach; badania z udziałem mniej niż 80% pacjentów bez zajęcia węzłów chłonnych lub badania, które nie raportowały informacji o zajęciu węzłów chłonnych u pacjentów. <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Użycie 21-genowego testu Oncotype DX</p> <p><u>Komparatory:</u></p> <p>Brak użycia 21-genowego testu Oncotype DX</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>Wpływ na decyzję (Decision Impact, DI) – odsetek pacjentów, u których decyzja o leczeniu została zmieniona (tj. dowolna zmiana) po teście Oncotype DX; Oszacowano ogólny DI (global DI) i DI w podziale na grupy ryzyka (RS)</p> <p>Zmiana netto (Net change, NC) – różnica w liczbie pacjentów, którzy zostali przydzieleni do otrzymywania chemioterapii (CHT) przed i po teście Oncotype DX; obliczana jako stosunek do ogółu badanych. Oszacowano ogólny NC (Global NC) i NC w podziale na grupy ryzyka (RS)</p> <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u></p> <p>“Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group” opracowany przez National Heart, Lung, and Blood Institute</p> | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u> n=15 badań (liczba pacjentów N=2 229) (z Global DI oszacowano dla n=15 badań; Global NC dla n=15 badań; NC wg RS dla n=12 badań i DI wg RS dla n=7 badań).</p> <ul style="list-style-type: none"> Albanell 2012 (Hiszpania): N=107, liczba pacjentów włączonych do analiz N=7 Bargallo 2012 (Meksyk): N=96, liczba pacjentów włączonych do analiz N=62 Cheung 2014 (Chiny): N=64, liczba pacjentów włączonych do analiz N=51 Davidson 2013 (Kanada): N=150 de Boer 2013 (Australia): N=151, liczba pacjentów włączonych do analiz N=101 Eiermann 2013 (Niemcy): N=366, liczba pacjentów włączonych do analiz N=244 Gerson Cwilich 2012 (Meksyk): N=36 Gligorov 2012 (Francja): N=96 Henry 2009 (USA): N=29 Holt 2013 (Wielka Brytania): N=42 Klang 2010 (Izrael): N=313 Levine 2014 (Kanada): N=1000 Lo 2010 (USA): N=89, liczba włączonych do analiz N=83 Oratz 2007 (USA): N=68 Yamauchi 2014 (Japonia): N=124, liczba włączonych do analiz N=104 <p>Liczba pacjentów włączonych do analiz to pacjenci bez zajęcia węzłów chłonnych i ci, u których wykonanie testu zmieniło decyzje kliniczne.</p> <p><u>Charakterystyka badań:</u></p> <p>15 badań, które spełniły kryteria włączenia, łącznie obejmowały 2229 próbek pacjentów: 50,09% próbek pobranych od kobiet należało do grupy niskiego ryzyka, 37,35% należało do grupy pośredniego ryzyka i 13,38% do grupy wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Jakość włączonych badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> uznano, że badania, które obejmowały wszystkich kwalifikujących się pacjentów (universal enrollment), miały mniejsze ryzyko stronniczości, niż te, w których włączenie zależało od indywidualnej decyzji lekarza na podstawie badania (rekrutacja selektywna, selective enrollment) w 11 z 15 badań autorzy zadeklarowali co najmniej jedną formę potencjalnego konfliktu interesów. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wielkość redukcji netto dla każdej grupy ryzyka należy interpretować ostrożnie, ponieważ są one wyrażone jako stosunek wszystkich pacjentów, niezależnie od liczby pacjentów w danej grupie ryzyka. Odsetek pacjentów w grupie wysokiego ryzyka jest niski we wszystkich badaniach; oznacza to, że szacowana zmiana netto nigdy nie będzie zbyt duża. |
|---|--|---|

²²⁵ Augustovski, F., Soto, N., Caporale, J., Gonzalez, L., Gibbons, L., & Ciapponi, A. (2015). Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 152(3), 611-625. doi:10.1007/s10549-015-3483-3

| | | |
|---|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Analizy ogólnego DI i NC wykazały umiarkowaną lub wysoką heterogeniczność pomiędzy włączonymi badaniami, w przeciwieństwie do innych badań. • Chociaż w analizach podgrup ogólny DI, heterogeniczność między badaniami ze standardową rekrutacją wszystkich pacjentów była bardzo niska w porównaniu z tymi z selektywną rekrutacją, wielkość efektu DI pozostała taka sama w obu grupach. • Niejednorodność badań dla wyników metaanalizy dla punktu końcowego DI dla każdej grupy ryzyka była bardzo niska, gdy uwzględniono wszystkie badania. Analiza podgrup według sposobu rekrutacji pacjentów do badania wykazała, że badania z uniwersalną rekrutacją charakteryzowały się praktycznie brakiem heterogeniczności. Natomiast badania z selektywną rekrutacją charakteryzowały się umiarkowaną heterogenicznością. Niemniej jednak nie zaobserwowano klinicznie istotnej różnicy w wielkości efektu. <p>Wykazano wyższe DI w standardowej praktyce klinicznej (usual clinical practice), jeśli badana populacja charakteryzowała się wyższą niepewnością w odniesieniu do początkowej decyzji terapeutycznej lub też w sytuacji gdy wszyscy lub większość pacjentów otrzymywałaby chemioterapię, jeśli nie byłaby przebadana.</p> |
| <p>Carlson 2013²²⁶</p> <p><u>Źródła finansowania</u> brak informacji.</p> <p><u>Cel:</u> dostarczenie nowych informacji nt. użyteczności klinicznej testu Oncotype DX w społeczności praktyków (<i>community practice</i>) poprzez podsumowanie i syntezę aktualnych dowodów naukowych nt. Oncotype DX.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> czerwiec 2008 r. – marzec 2012 r.; dodatkowo SABCS: styczeń 2008 r. – marzec 2012 r.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny z metaanalizą, • przeszukano bazy PubMed (MEDLINE), Embase i dodatkowo ASCO i SABCS • uwzględnione badania z MEDLINE, Embase i ASCO zostały opublikowane w języku angielskim w okresie od czerwca 2005 r. do marca 2012 r. • uwzględnione badania z SABCS zostały opublikowane między styczniem 2008 r., a marcem 2012 r. • przeszukano piśmiennictwo odnalezionych badań <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wczesnym rakiem piersi, bez zajęcia węzłów chłonnych, z ER+ <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci zdiagnozowani z rakiem piersi we wczesnym stadium z ER+, bez zajęcia węzłów chłonnych, • raportowano zastosowanie Oncotype DX do prognozowania nawrotu (recurrence score, RS) oraz dostarczenia informacji do podejmowania decyzji klinicznych dotyczących chemioterapii adjuwantowej; • raportowano wyniki takie jak: stratyfikacja ryzyka nawrotu wg wyników z testu Oncotype DX, wpływ wyników Oncotype DX na zalecenie chemioterapii adjuwantowej, wpływ wyników Oncotype DX na zastosowanie chemioterapii adjuwantowej i odsetka pacjentów po leczeniu; | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u> n=23</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ademuyiwa 2011 (USA): N=276, • Asad 2008 (USA): N=85 • de Boer 2011 (Australia): N=101, • Geffen 2011 (Izrael): N=135, • Goodwin 2009 (USA): N=105, • Gregg 2009 (USA): N=244, • Guth 2011 (USA): N=47, • Henry 2009 (USA): N=29, • Holt 2011 (UK): n=142, • Hornberger 2011 (USA): N=924, • Joh 2011 (USA): N=154, • Kelly 2010 (USA): N=309, • Klang 2010 (Izrael): N=368, • Lo 2010 (USA): N=89, • Lund 2012 (USA): N=272, • Moinuddin and Goodman 2009 (USA): N=69, • Oratz 2007 (USA): N=68, • Partin and Mamounas 2011 (USA): N=169, • Patel 2007 (USA): N=100, • Rezai 2011 (Niemcy): N=244, • Tatarian 2011 (USA): N=63, • Tzeng 2010 (USA): N=68, • Wolf 2008 (Izrael): N=300. |

²²⁶ Carlson, J. J., & Roth, J. A. (2013). *The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat, 141(1), 13-22.* doi:10.1007/s10549-013-2666-z

| | | |
|---|--|---|
| <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar2:</u> krytycznie niska</p> | <ul style="list-style-type: none"> w przypadkach, gdy publikacja była aktualizacją wcześniej przeprowadzonego badania – uwzględniano aktualniejszą publikację, tj. najnowsze wyniki; publikacje tylko w języku angielskim. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> starsze wersje badań, dotyczące tej samej populacji i mające odpowiednik w postaci swojej najnowszej aktualizacji, badania inne niż pierwotne, publikacje w innym języku niż angielski, badania dot. pacjentów z przerzutami, <p>zastosowanie testu w badaniu nieopóźnione chemioterapią lub zastosowaniem chemioterapii (brak decyzji co do chemioterapii).</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> użycie 21-genowego testu Oncotype DX <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> użycie 21-genowego testu Oncotype DX w celu porównania interwencji między grupami niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka. <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów zaliczanych do grup ryzyka nawrotu: wysokiego, średniego i niskiego, na podstawie testu Oncotype DX; odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową zgodnie z podziałem na grupy ryzyka wg wyniku testu Oncotype DX, ogólny odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową po wykonaniu testu Oncotype DX, odsetek pacjentów, u których lekarz zmienił zalecenie dotyczące chemioterapii adjuwantowej po wykonaniu testu Oncotype DX (w stosunku do zalecenia opartego wyłącznie na klinicznych czynnikach patologicznych), współczynnik częstości (rate ratio, RR): wysokiego vs niskiego ryzyka, wysokiego vs średniego ryzyka, i średniego vs niskiego ryzyka nawrotu wg Oncotype DX dla pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową. | <p><u>Charakterystyka badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 17 badań przeprowadzono w USA i obejmowały łącznie 3 071 pacjentów, 3 badania w Izraelu z sumą 803 pacjentów, 1 badanie w Australii z liczbą 101 pacjentów, 1 badanie z Wielkiej Brytanii z liczbą 142 pacjentów i 1 badanie z Niemiec z liczbą 244 pacjentów. 21 badań (Ademuyiwa 2011, Asad 2008, de Boer 2011, Geffen 2011, Goodwin 2009, Gregg 2009, Guth 2011, Henry 2009, Hornberger 2011, Joh 2011, Kelly 2010, Klang 2010, Lo 2010, Lund 2012, Moinuddin and Goodman 2009, Oratz 2007, Partin and Mamounas 2011, Patel 2007, Rezai 2011, Tzeng 2010, Wolf 2008) z sumą 4 156 pacjentów włączono do metaanalizy wg grup ryzyka nawrotu: wysokiego, średniego i niskiego, na podstawie testu Oncotype DX. 8 badań (Ademuyiwa 2011, de Boer 2011, Holt 2011, Joh 2011, Klang 2010, Lo 2010, Rezai 2011, Tatarian 2011) z sumą 1 437 pacjentów zostało włączonych do metaanalizy dotyczącej odsetka pacjentów, w których lekarz na podstawie wyników testu Oncotype DX zmienił zalecenia do stosowania chemioterapii adjuwantowej 14 badań (Ademuyiwa 2011, Asad 2008, de Boer 2011, Geffen 2011, Goodwin 2009, Gregg 2009, Guth 2011, Henry 2009, Hornberger 2011, Joh 2011, Kelly 2010, Klang 2010, Lo 2010, Lund 2012, Moinuddin and Goodman 2009, Oratz 2007, Partin and Mamounas 2011, Patel 2007, Rezai 2011, Tzeng 2010, Wolf 2008) z sumą 3 104 pacjentów włączono do metaanalizy dotyczącej odsetka pacjentów według grup niskiego, średniego i wysokiego ryzyka nawrotu otrzymujących chemioterapię adjuwantową po wyniku testu Oncotype DX. 16 badań (Ademuyiwa 2011, Asad 2008, de Boer 2011, Goodwin 2009, Gregg 2009, Guth 2011, Hornberger 2011, Kelly 2010, Klang 2010, Lo 2010, Lund 2012, Moinuddin and Goodman 2009, Oratz 2007, Partin and Mamounas 2011, Patel 2007, Tzeng 2010) z sumą 3 294 pacjentów włączono do metaanaliz dot. ogólnego odsetka pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową po wykonaniu testu Oncotype DX 14 badań (Ademuyiwa 2011, Asad 2008, Goodwin 2009, Gregg 2009, Guth 2011, Hornberger 2011, Kelly 2010, Klang 2010, Lund 2012, Moinuddin and Goodman 2009, Oratz 2007, Partin and Mamounas 2011, Patel 2007, Tzeng 2010) z sumą 1 900 pacjentów włączono do metaanaliz dot. oszacowania współczynnika częstości (rate ratio, RR): niskiego vs wysokiego ryzyka, nawrotu wg Oncotype DX dla pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową. Mediana wieku próby we włączonych badaniach wynosiła 135 (odstęp międzykwartylowy - IQR: 77-258), 15 badań (65%) opublikowano w czasopiśmie recenzowanym (w porównaniu ze streszczeniami konferencji). <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w metaanalizach nie uwzględniono czynników zakłócających dot. charakterystyki pacjentów (np. stadium nowotworu, rasa/pochodzenie etniczne i histologia), które mogłyby prawdopodobnie wpłynąć na |
|---|--|---|

| | | |
|---|---|---|
| | | <p>decyzje o poddaniu się testowi i na postępowanie zgodnie z zalecaniami na podstawie wyników testu.</p> <ul style="list-style-type: none"> włączone badania były prowadzone głównie w miejskich akademickich ośrodkach medycznych w Stanach Zjednoczonych, a zatem mogą nie być reprezentatywne dla praktyki w innych warunkach klinicznych i geograficznych. wiele badań uwzględnionych w analizie było streszczeniami z corocznych spotkań ASCO i SABCS. Chociaż są to jedne z najlepszych konferencji na temat raka piersi, a ich opinie są poddawane przeglądowi, możliwe jest, że średnia jakość badań jest mniejsza niż w recenzowanej literaturze. nie oceniono jakości metodologicznej zawartych w analizie publikacji. |
| <p>Lamond 2013²²⁷</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Canadian Breast Cancer Foundation – Atlantic Chapter finansowało analizę ekonomiczną przedstawioną w niniejszym przeglądzie</p> <p><u>Cel:</u> Podsumowanie dowodów klinicznych potwierdzających skuteczność Oncotype DX oraz analiza opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających stosunek jakości do kosztów.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> opisowa (analiza kliniczna) i ilościowa (analiza ekonomiczna)</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> analiza ekonomiczna: do 30 czerwca 2012 r.</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza kliniczna: przegląd publikacji niesystematyczny Analiza ekonomiczna: przegląd systematyczny z metaanalizą: przeszukano bazę Medline oraz przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe niesystematyczne publikacji ujętych w referencjach zidentyfikowanych badań w Medline <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z rakiem piersi hormonozależnym, bez zajęcia węzłów chłonnych <p><u>Kryteria włączenia (analiza ekonomiczna):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> publikacje anglojęzyczne badania oceniające wartość ekonomiczną testu Oncotype DX <p><u>Kryteria wykluczenia (analiza ekonomiczna):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> publikacje w innym języku niż angielski, badania dostępne tylko w postaci streszczeń, nie wykorzystujące testów Oncotype DX. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 21-genowy test Oncotype DX <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> oparcie decyzji klinicznej o rekomendacje i wytyczne lub inne narzędzia do oceny ryzyka nawrotu (St. Gallen, NCCN, Adjuvant! Online) <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>Analiza kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> prognostyczne prawdopodobieństwo nawrotów według wyniku z Oncotype DX 10-letnie przeżycie bez odległych nawrotów stratyfikowane według wyniku nawrotu z Oncotype DX dla leczonych tamoksyfenem lub chemioterapią lub chemioterapią+tamoksyfenem odległe nawroty, zmiana w stosowaniu chemioterapii po wykonaniu testu Oncotype DX | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u></p> <p>Analiza kliniczna: N=13</p> <ul style="list-style-type: none"> Paik 2004 (NSABP B-14), N=668 Paik 2006 (NSABP B-20), N=651 Habel 2006 N=brak danych Mamounas 2010 N=brak danych Chang 2008 N=brak danych Lo 2010, N=89 Klang 2010 N=brak danych Davidson 2012 N=brak danych Gligorov 2012 N=brak danych Oratz 2007 N=brak danych Asad 2008 N=brak danych Kamal 2007 N=brak danych Hassett 2012, N=7375 <p>Analiza ekonomiczna: n=8</p> <ul style="list-style-type: none"> Hornberger 2005 (USA), Lyman 2007 (USA), Hornberger 2011 (USA), Kondo 2008 (Japonia), Kondo 2011 (Japonia), Tsoi 2010 (Kanada), Lamond 2012 (Kanada), Klang 2010 (Izrael). <p><u>Charakterystyka badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W analizie decyzyjnej w poszczególnych badaniach zastosowano drzewo decyzyjne i/lub model Markowa, uwzględniające nawrót choroby i przeżycie pacjentów z i bez chemioterapii adjuwantowej, jakość życia, koszty do obliczenia dodatkowego QALY uzyskanego w przypadku zastosowania Oncotype DX w porównaniu z brakiem wykonania testu. We wszystkich badaniach zastosowano analizę koszt użyteczności (CUA). |

²²⁷ Lamond, N. W., Skedgel, C., & Younis, T. (2013). Is the 21-gene recurrence score a cost-effective assay in endocrine-sensitive node-negative breast cancer?. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 13(2), 243-250.

| | | |
|--|---|---|
| <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy uprzednio wykonali analizę ekonomiczną wyników nawrotu w raku piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych i z przerzutami do węzłów chłonnych, wspieraną przez Canadian Breast Cancer Foundation - Atlantic Chapter, która została omówiona w tym przeglądzie.</p> | <ul style="list-style-type: none"> odsetek wykonywania testu Oncotype DX wśród pacjentów <p>Analiza ekonomiczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosunek zalecanych chemioterapii przed wykonaniem testu wskaźnika nawrotu do odsetka zalecanych chemioterapii po wykonaniu testu. Koszt 1 uzyskanego QALY <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u> brak</p> | <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wielu autorów przygotowujących poszczególne oceny CUA z USA przyznało, że otrzymało korzyści finansowe za konsultacje i/lub wsparcie badawcze od Genomic Health Inc. lub badania były finansowane częściowo przez Genomic Health Inc. W dwóch publikacjach z USA (Hornberger 2005, Lyman 2007) zastosowano dane dotyczące OncotypeDX które jeszcze nie zostały opublikowane. W większości badań opierano się na hipotetycznych założeniach, jeśli chodzi o korzyść z zastosowania chemioterapii adjuwantowej dla pacjentów według grup ryzyka nawrotu z testu Oncotype DX. Rzeczywiste wyniki CUA różniły się w zależności od badań (choć wszystkie były korzystne), ze względu na różnice w tych założeniach i/lub parametry wejściowe w różnych modelach. <p>Wyniki analiz ekonomicznych testu Oncotype DX nie powinny być uogólniane na wszystkie kraje, bez uwzględnienia częstości stosowania, wskaźników kosztów oraz zmian w leczeniu chemioterapią w wyniku zastosowania testu Oncotype DX.</p> |
| <p>Ward 2013²²⁸</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Program Health Technology Assessment National Institute for Health Research</p> <p><u>Cel:</u> ocenie skuteczności klinicznej, wpływu na wyniki pacjentów i efektywności kosztowej nowych GEP oraz rozszerzonych testów IHC</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do maja 2011 r.</p> <p><u>Ocena w skali Amstar 2:</u> (raport HTA)</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny literatury w ramach raportu HTA przeszukano bazy: EMBASE (via Ovid SP), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), NHS Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment (HTA) database, BIOSIS (via Ovid SP), Web of Science <p><u>Populacja:</u> pacjentki z Anglii i Walii we wczesnym stadium nowotworu piersi</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> osoby, u których zdiagnozowano wczesnego inwazyjnego raka piersi w leczeniu adjuwantowym; publikacje uwzględniające testy GEP i rozszerzone testy IHC; wszystkie rodzaje badań (badania wtórne – przeglądy wykorzystane w dyskusji) – priorytet: prospektywne RCT; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> osoby z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi leczone w warunkach neoadjuwantowych; badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych, przedkliniczne, biologiczne; artykuły redakcyjne, opinie, badania stosowane tylko do biologii raka piersi; badania publikowane w innych językach niż angielski (chyba, że nie ma dostępnych w j. angielskim); publikacje nierecenzowane z wątpliwą metodologią. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OncotypeDX MammaPrint BluePrint | <p><u>Włączone badania:</u></p> <p>Kryteria włączenia do danej analizy spełniały łącznie 32 publikacje oceniające skuteczność testów prognostycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dla Oncotype DX: <ul style="list-style-type: none"> 12 badań (13 cytowań, głównie badania retrospektywne) – 11 pełnych prac recenzowanych i 2 abstrakty (5 dotyczyło walidacji klinicznej, pozostałych 8 użyteczności klinicznej): <ol style="list-style-type: none"> Ademuyiwa 2011 (USA) – n=276 Albain 2010 (USA/Kanada) – n=367 Cuzick 2011 (wielonarodowe, również UK) – n= 1125 Dowsett 2010 (wielonarodowe, również UK) – n=1231 Geffen 2009 (Izrael) – n=25 Holt 2011 (abstrakt, UK) – n=106 Kelly 2010 (USA) – n=309 Lo 2010 (USA) – n=89 Tang 2011/Mamounas 2010 (USA) – n=1319 Tang 2010 (abstrakt, USA) – n=625 Toi 2010 (Japonia) – n=200 Yorozuya 2010 (Japonia) – n=40 Większość uczestników ww. badań była ER+ i LN- , a ich średnia wieku wahała się w granicach 50-60 lat. Najwięcej badań dotyczyło małych prób (25-367 uczestników). Okres obserwacji był krótki lub nie był odnotowywany w ww. badaniach, za wyjątkiem Dowsett 2010 (9 lat) i Mamounas 2010 i Tang 2011 (minimum 10 lat). Dla MammaPrint: <ul style="list-style-type: none"> 7 badań (głównie dane obserwacyjne, analizy retrospektywne) <ol style="list-style-type: none"> Bueno-de-Mesquita 2009 (Holandia) – n=123 Gevensleben 2010 (Niemcy) – n=140 Ishitobi 2010 (Japonia) – n=102 |

²²⁸ Ward, S., Scope, A., Rafia, R., Pandor, A., Harnan, S., Evans, P., & Wyld, L. (2013). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment*, 17(44).

| | | |
|---|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • PAM50 • BCI • Radox BCA • Mammostrat • IHC4 • NPI+. <p><u>Komparator:</u> Standardowa praktyka w UK (w zależności od rozpatrywanego Trustu, obejmuje zastosowanie Adjuvant! Online i/lub wytyczne oparte na NPI co do podjęcia chemioterapii adjuwantowej.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trafność analityczna (zdolność testu do dokładnego i niezawodnego pomiaru ekspresji mRNA lub białek w komórkach nowotworowych), • Trafność kliniczna (stopień w jakim test może dokładnie przewidzieć ryzyko wystąpienia takich zdarzeń jak np. nawrót choroby oraz klasyfikacja pacjentów z różnymi wynikami) – dotyczy ona zdolności prognostycznej testu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pierwszorzędowe: ogólne przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), 10-letnie przeżycia wolne od wznów odległych (DRFS), 10-letnie przeżycie wolne od wznów miejscowych (LRFS), całkowity nawrót choroby po 5 latach, całkowita odpowiedź patologiczna (<i>pathological complete response</i>), ○ Drugorzędowe: jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL, <i>Health Related Quality of Life</i>), QALY, redukcja ogólnego zastosowania chemioterapii, wpływ zdarzeń niepożądanych. <p>Użyteczność kliniczna (zdolność testu do rozróżnienia pacjentów, którzy odniosą korzyści z interwencji terapeutycznej).</p> | <ol style="list-style-type: none"> 4. <i>Kok 2010</i> (Holandia) – n=272 5. <i>Kunz 2011</i> (Niemcy) – n=44 6. <i>Mook 2010</i> (Holandia) – n=148 7. <i>Na 2011</i> (Korea) – n=36 <ul style="list-style-type: none"> • Dla PAM50 6 badań (7 cytowań): <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Bernard 2011</i> oraz <i>Martin 2011</i> – n=793 2. <i>Cheang 2011</i> (Kanada) – n=476 3. <i>Chia 2011</i> (Kanada/USA) – n= NR 4. <i>Ebbert 2011</i> (USA) – n=171 5. <i>Nielsen 2010</i> (Kanada) – n=786 6. <i>Parker 2009</i> (Kanada/USA) – n=950 • Dla MammaPrint i Blueprint: 1 abstrakt: <i>Stork-Sloots 2009</i> • Dla Breast Cancer Index (BCI) 1 badanie: <i>Jerevall 2011</i> (Szwecja) – n=588 • Dla Radox – jedynie dane od wytwórcy, • Dla Mammostrat 3 badania retrospektywne: <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Bartlett 2010</i> (UK) – n=1540 2. <i>Ring 2006</i> (USA) – n=1109 3. <i>Ross 2008</i> – n=1267 • Dla IHC4 1 badanie: <i>Cuzick 2011</i> (wielonarodowe i UK) – n=1911 • NPI+ (informacje od wytwórców – n=3) <p><u>Ograniczenia analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wady metodologiczne: wysoka heterogeniczność kohort pacjentów, wykorzystanie głównie danych retrospektywnych, ryzyko błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>); • wysokie ryzyko błędu publikacji i konfliktu interesów w zakresie badań dot. użyteczności klinicznej; • brak dużych prospektywnych badań w zakresie GEP na populacji w UK; • ograniczone dowody naukowe w zakresie zastosowania testów PAM50, Blueprint, Breast Cancer Index, NPI + i Radox Breast Cancer Array; • jednym z kluczowych obszarów niepewności jest to, czy zastosowanie testy są prognostyczne lub czy przewidują korzyści chemioterapii (tj. czy pozwalają na identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka, którzy uzyskaliby większą względną korzyść z chemioterapii?) |
| <p>Hornberger 2012²²⁹</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Genomic Health, Inc.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny • przeszukano bazę Pubmed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Cochrane, Institute of Scientific Information Web of Science oraz American Society of Clinical Oncology, the San Antonio | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u> n=56 (Oncotype DX n=31; MammaPrint n=14; Molecular Grade Index n=1; Mammostrat n= 3; BreastOncPx n=1; Adjuvant! Online n=12).</p> <p><u>Charakterystyka badań:</u> Cel badań:</p> |

²²⁹ Hornberger, J., Alvarado, M. D., Rebecca, C., Gutierrez, H. R., Yu, T. M., & Gradishar, W. J. (2012). Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 104(14), 1068-1079. doi:10.1093/jnci/djs261

| <p><u>Cel:</u> Ocena poziomu dowodów naukowych dotyczących trafności/ użyteczności klinicznej stratyfikacji ryzyka w raku piersi we wczesnym stadium. Drugim celem było odnalezienie dowodów naukowych potwierdzających wprowadzenie zmiany w praktyce klinicznej lub ekonomicznego wpływu z wprowadzenia stratyfikacji pacjentów.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 2010-2011</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar2:</u> krytycznie niska</p> | <p>Breast Cancer Symposium, and the European Society of Medical Oncology oraz badania w toku www.clinicaltrials.gov.</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku angielskim, opublikowane w latach 2010-2011 badania oceniające zdolność testu do prognozowania ryzyka progresji lub odpowiedzi na chemioterapię u kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium. badania oceniające wpływ stratyfikacji pacjentów na decyzje kliniczne, standardy postępowania lub aspekty ekonomiczne. badania łączące dane z różnych źródeł z wykorzystaniem metod analityczno-decyzyjnych w celu oceny wyników długookresowych lub ekonomicznych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania oceniające wybrane elementy stratyfikacji, lecz nie kompleksowo badania oceniające inne aspekty (inny cel), badania in vitro lub patofizjologiczne badania obejmujące dane/ materiał wtórny badania dotyczące innej jednostki chorobowej nie dotyczące walidacji klinicznej, wpływu na decyzje kliniczne lub nie obejmujące analizy ekonomicznej stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka. <p><u>Interwencja:</u> Testy do profilowania ekspresji genów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Oncotype DX (21-genowy test) – ocena ryzyka w skali 0-100, pozwala na stratyfikację pacjentów do 3 grup ryzyka: niskie, średnie, wysokie. MammaPrint (70-genowy test) – stratyfikuje pacjentów do 2 grup: dobra lub zła prognoza. Molecular Grade Index (5-genowy test) – prezentuje wyniki w skali ciągłej Mammostrat – panel przeciwciał immunohistochemicznych obejmujący 5 przeciwciał; stratyfikuje pacjentów do 3 grup ryzyka: niskie, średnie, wysokie. BreastOncPx (14-genowy test) — stratyfikuje pacjentów do 2 grup ryzyka nawrotu: niskiego i wysokiego. Adjuvant! Online – nie obejmuje oceny biomarkerów molekularnych, włączony do analizy ponieważ stosowany jest przez klinicystów do omówienia potencjalnej toksyczności, kosztów i korzyści z chemioterapii a także w jednym badaniu był uwzględniony jako komparator. <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka – podejmowanie decyzji w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, decyzje zespołu multidyscyplinarnego Adjuvant! Online (1 badanie) <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> walidacja kliniczna i użyteczność kliniczna wg kryteriów Simon et al. i zaadoptowanych przez Hayes et al. w oparciu o wyniki z badań pierwotnych takich jak nawroty odległe, nawroty miejscowe, przeżycie | <ul style="list-style-type: none"> ocena prognostyczna, predykcyjna (n=35) zmiana postępowania z pacjentem (n=15) analiza ekonomiczna (n=14) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Badania (n)</th> <th>Użyteczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Kategoria A</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX</td> <td>0</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>MammaPrint</td> <td>0</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Mammostrat</td> <td>0</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>BreastOncPx</td> <td>0</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Adjuvant! Online</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Razem</td> <td>0</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td colspan="3">3 badania w toku (2 dot. Oncotype DX, 1 dot. MammaPrint)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Kategoria B</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX</td> <td>7</td> <td>w przewidywaniu wystąpienia nawrotów odległych, nawrotów miejscowych i przeżycia. Wykazano w 3 spośród tych badań zdolność testu do przewidywania odpowiedzi na chemioterapię adjuwantową.</td> </tr> <tr> <td>MammaPrint</td> <td>0</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Mammostrat</td> <td>0</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>BreastOncPx</td> <td>0</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Adjuvant! Online</td> <td>1</td> <td>zdolność do przewidywania nawrotów odległych i korzyści z chemioterapii w oparciu o przeżycie, ale nie czasu przeżycia bez nawrotów odległych, przeżycia bez progresji, umieralności z powodu raka piersi.</td> </tr> <tr> <td>Razem</td> <td>8</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Kategoria C</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX</td> <td>9</td> <td>Brak informacji</td> </tr> <tr> <td>MammaPrint</td> <td>5</td> <td>Brak informacji</td> </tr> <tr> <td>Mammostrat</td> <td>2</td> <td>Brak informacji</td> </tr> <tr> <td>BreastOncPx</td> <td>1</td> <td>Brak informacji</td> </tr> <tr> <td>Molecular Grade Index</td> <td>1</td> <td>Brak informacji</td> </tr> <tr> <td>Adjuvant! Online</td> <td>4</td> <td>Brak informacji</td> </tr> <tr> <td>Razem</td> <td>22</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Kategoria D</td> </tr> </tbody> </table> | Test | Badania (n) | Użyteczność | Kategoria A | | | Oncotype DX | 0 | – | MammaPrint | 0 | – | Mammostrat | 0 | – | BreastOncPx | 0 | – | Adjuvant! Online | | | Razem | 0 | – | 3 badania w toku (2 dot. Oncotype DX, 1 dot. MammaPrint) | | | Kategoria B | | | Oncotype DX | 7 | w przewidywaniu wystąpienia nawrotów odległych, nawrotów miejscowych i przeżycia. Wykazano w 3 spośród tych badań zdolność testu do przewidywania odpowiedzi na chemioterapię adjuwantową. | MammaPrint | 0 | – | Mammostrat | 0 | – | BreastOncPx | 0 | – | Adjuvant! Online | 1 | zdolność do przewidywania nawrotów odległych i korzyści z chemioterapii w oparciu o przeżycie, ale nie czasu przeżycia bez nawrotów odległych, przeżycia bez progresji, umieralności z powodu raka piersi. | Razem | 8 | | Kategoria C | | | Oncotype DX | 9 | Brak informacji | MammaPrint | 5 | Brak informacji | Mammostrat | 2 | Brak informacji | BreastOncPx | 1 | Brak informacji | Molecular Grade Index | 1 | Brak informacji | Adjuvant! Online | 4 | Brak informacji | Razem | 22 | | Kategoria D | | |
|--|---|--|------|-------------|-------------|--------------------|--|--|-------------|---|---|------------|---|---|------------|---|---|-------------|---|---|------------------|--|--|--------------|----------|----------|--|--|--|--------------------|--|--|-------------|---|--|------------|---|---|------------|---|---|-------------|---|---|------------------|---|--|--------------|----------|--|--------------------|--|--|-------------|---|-----------------|------------|---|-----------------|------------|---|-----------------|-------------|---|-----------------|-----------------------|---|-----------------|------------------|---|-----------------|--------------|-----------|--|--------------------|--|--|
| Test | Badania (n) | Użyteczność | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kategoria A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mammostrat | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BreastOncPx | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adjuvant! Online | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Razem | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 badania w toku (2 dot. Oncotype DX, 1 dot. MammaPrint) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kategoria B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX | 7 | w przewidywaniu wystąpienia nawrotów odległych, nawrotów miejscowych i przeżycia. Wykazano w 3 spośród tych badań zdolność testu do przewidywania odpowiedzi na chemioterapię adjuwantową. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mammostrat | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BreastOncPx | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adjuvant! Online | 1 | zdolność do przewidywania nawrotów odległych i korzyści z chemioterapii w oparciu o przeżycie, ale nie czasu przeżycia bez nawrotów odległych, przeżycia bez progresji, umieralności z powodu raka piersi. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Razem | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kategoria C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX | 9 | Brak informacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | 5 | Brak informacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mammostrat | 2 | Brak informacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BreastOncPx | 1 | Brak informacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Molecular Grade Index | 1 | Brak informacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adjuvant! Online | 4 | Brak informacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Razem | 22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kategoria D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------------|---|-----------------|------------|---|-----------------|------------|---|---|-------------|---|---|------------------|---|---|--------------|----------|-----------------|-----------------|--|--|-------------|---|---|------------|---|---|------------|---|---|-------------|---|---|------------------|---|---|--------------|----------|--|------------------|--|--|-------------|---|--|------------|--|--|------------|---|--|-------------|--|--|------------------|---|---|--------------|----------|--|-------------------|--|--|-------------|---|---|------------|---|---|------------|--|--|-------------|---|--|-----------------------|---|------------------------------------|------------------|---|---|--------------|----------|--|
| <p>całkowite odpowiedź na chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową.</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana decyzji klinicznych dot. postępowania z pacjentem średnia różnica w wynikach dla kobiet w badaniach między poszczególnymi kategoriami ryzyka (ryzyko ocenione testem). W przypadku testów z tylko dwiema kategoriami ryzyka raportowano różnice w szacowanym ryzyku między tymi kategoriami. W testach gdzie stratyfikowano na więcej niż dwie grupy ryzyka oszacowano różnicę pomiędzy kategorią najwyższego i najniższego ryzyka. <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u> dokonano w oparciu o kategorię dowodów i siłę dowodów (kategorie: A – prospektywne badania z randomizacją, B – prospektywne badania obejmujące materiał kliniczny pochodzący z rejestrów (archiwalny); C – prospektywne, obserwacyjne badania rejestru, w których celem nie jest leczenie i obserwacja pacjentów; D – retrospektywne, obserwacyjne badania.). Siła dowodów (Poziom I – dowody z co najmniej jednym badaniem z walidacją z kategorii A lub więcej niż jednym badaniem z kategorii B ze spójnymi wynikami; poziom II – co najmniej jedno badanie z kategorii B lub więcej niż jedno badanie, jeśli wyniki są niespójne lub dwa lub więcej badań z kategorii C; poziom III – co najmniej jedno badanie z kategorii C lub więcej niż jedno badanie jeśli wyniki są niespójne, poziom IV i V – dowody obejmujące badania kategorii D).</p> | <table border="1"> <tr><td>Oncotype DX</td><td>2</td><td>Brak informacji</td></tr> <tr><td>MammaPrint</td><td>2</td><td>Brak informacji</td></tr> <tr><td>Mammostrat</td><td>0</td><td>–</td></tr> <tr><td>BreastOncPx</td><td>0</td><td>–</td></tr> <tr><td>Adjuvant! Online</td><td>0</td><td>–</td></tr> <tr><td>Razem</td><td>4</td><td>Brak informacji</td></tr> <tr><td colspan="3">Poziom I</td></tr> <tr><td>Oncotype DX</td><td>1</td><td>w przewidywaniu wystąpienia odległych nawrotów, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na chemioterapię</td></tr> <tr><td>MammaPrint</td><td>0</td><td>–</td></tr> <tr><td>Mammostrat</td><td>0</td><td>–</td></tr> <tr><td>BreastOncPx</td><td>0</td><td>–</td></tr> <tr><td>Adjuvant! Online</td><td>0</td><td>–</td></tr> <tr><td>Razem</td><td>1</td><td></td></tr> <tr><td colspan="3">Poziom II</td></tr> <tr><td>Oncotype DX</td><td>1</td><td>w przewidywaniu wystąpienia nawrotów miejscowych</td></tr> <tr><td>MammaPrint</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Mammostrat</td><td>1</td><td>w ocenie ryzyka nawrotów odległych i przeżycia całkowitego</td></tr> <tr><td>BreastOncPx</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Adjuvant! Online</td><td>1</td><td>w przewidywaniu wystąpienia odległych nawrotów, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na chemioterapię</td></tr> <tr><td>Razem</td><td>3</td><td></td></tr> <tr><td colspan="3">Poziom III</td></tr> <tr><td>Oncotype DX</td><td>0</td><td>–</td></tr> <tr><td>MammaPrint</td><td>0</td><td>–</td></tr> <tr><td>Mammostrat</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>BreastOncPx</td><td>1</td><td>w ocenie ryzyka nawrotów odległych i przeżycia całkowitego</td></tr> <tr><td>Molecular Grade Index</td><td>1</td><td>w ocenie ryzyka nawrotów odległych</td></tr> <tr><td>Adjuvant! Online</td><td>0</td><td>–</td></tr> <tr><td>Razem</td><td>2</td><td></td></tr> </table> | Oncotype DX | 2 | Brak informacji | MammaPrint | 2 | Brak informacji | Mammostrat | 0 | – | BreastOncPx | 0 | – | Adjuvant! Online | 0 | – | Razem | 4 | Brak informacji | Poziom I | | | Oncotype DX | 1 | w przewidywaniu wystąpienia odległych nawrotów, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na chemioterapię | MammaPrint | 0 | – | Mammostrat | 0 | – | BreastOncPx | 0 | – | Adjuvant! Online | 0 | – | Razem | 1 | | Poziom II | | | Oncotype DX | 1 | w przewidywaniu wystąpienia nawrotów miejscowych | MammaPrint | | | Mammostrat | 1 | w ocenie ryzyka nawrotów odległych i przeżycia całkowitego | BreastOncPx | | | Adjuvant! Online | 1 | w przewidywaniu wystąpienia odległych nawrotów, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na chemioterapię | Razem | 3 | | Poziom III | | | Oncotype DX | 0 | – | MammaPrint | 0 | – | Mammostrat | | | BreastOncPx | 1 | w ocenie ryzyka nawrotów odległych i przeżycia całkowitego | Molecular Grade Index | 1 | w ocenie ryzyka nawrotów odległych | Adjuvant! Online | 0 | – | Razem | 2 | |
| | Oncotype DX | 2 | Brak informacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | MammaPrint | 2 | Brak informacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Mammostrat | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | BreastOncPx | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Adjuvant! Online | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Razem | 4 | Brak informacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Poziom I | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Oncotype DX | 1 | w przewidywaniu wystąpienia odległych nawrotów, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na chemioterapię | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | MammaPrint | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Mammostrat | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | BreastOncPx | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Adjuvant! Online | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Razem | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Poziom II | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Oncotype DX | 1 | w przewidywaniu wystąpienia nawrotów miejscowych | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | MammaPrint | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Mammostrat | 1 | w ocenie ryzyka nawrotów odległych i przeżycia całkowitego | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | BreastOncPx | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Adjuvant! Online | 1 | w przewidywaniu wystąpienia odległych nawrotów, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na chemioterapię | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Razem | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Poziom III | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Oncotype DX | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | MammaPrint | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Mammostrat | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | BreastOncPx | 1 | w ocenie ryzyka nawrotów odległych i przeżycia całkowitego | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Molecular Grade Index | 1 | w ocenie ryzyka nawrotów odległych | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Adjuvant! Online | 0 | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Razem | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|---|--|--|
| | | <p><u>Zmiana postępowania z pacjentem</u> (n=15)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 badań prospektywnych, 9 badań retrospektywnych. • 10 badań oceniało wpływ stosowania Oncotype DX na zalecenia kliniczne/postępowanie kliniczne • 4 badania oceniały wpływ Adjuvant! Online na zmianę praktyki klinicznej <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • różnorodność raportowania wyników w badaniach |
| <p>Kuderer 2009²³⁰</p> <p><u>Źródła finansowania</u> brak informacji.</p> <p><u>Cel:</u> przegląd wyników różnych testów do profilowania ekspresji genów u kobiet we wczesnym stadium raka piersi oraz analiza ich heterogeniczności.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 1990-2005</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny z metaanalizą, • przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, DARE (Database of Abstract of Reviews of Effectiveness), • przeszukano również referencje włączonych publikacji. <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania oryginalne dotyczące stosowania profilowania ekspresji genów wśród pacjentów we wczesnym stadium raka piersi, • najbardziej aktualne wyniki badań jeśli odnaleziono więcej niż jedną publikację dotyczącą tej samej populacji badanej; • publikacje we wszystkich językach. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania starsze, których aktualizacje zostały opublikowane. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • test profilowania ekspresji genów (nie sprecyzowano typów) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • porównania wyników pomiędzy grupami wysokiego i niskiego ryzyka • porównania wyników (wydajności) pomiędzy testami profilu ekspresji genów <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez odległych nawrotów • wydajność testu: czułość, swoistość, dodatnia i ujemna wartość predykcyjna, iloraz wiarygodności wyniku, diagnostyczny iloraz szans i krzywa ROC <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u> wyłącznie dokonano ocena błędu systematycznego wynajętego z publikowania za pomocą funnel plot.</p> | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u> N=8 (11 kohort),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ahr 2002 (Niemcy): 2 kohorty N=27 i N=20, • Bertucci 2002 (Francja): N=55, • Esteva 2004, i Esteva 2005 (USA): N=149, • Huang 2003 (USA): N=52, • Iwao 2002 (Japonia): N=119, • Paik 2004 (USA): N=668, • Van De Vijver 2002 (Holandia): 3 kohorty N=78, N=67 i N=114 • Wang 2005 (Holandia): N=171 <p><u>Charakterystyka badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Łączna liczba pacjentów z 11 kohort, wynosiła 1520 pacjentów. • 824 (54%) pacjentów sklasyfikowano do grupy wysokiego ryzyka nawrotu na podstawie profilowania ekspresji genów, a 354 (23%) pacjentów doświadczyło odległego nawrotu raka piersi podczas okresu obserwacji. • W 2 kohortach nie stosowano leczenia adjuwantowego, w 1 stosowano wyłącznie chemioterapię i w 1 tamoksyfen, w 3 kohortach nie ograniczono sposobu leczenia i w pozostałych 4 kohortach nie określono jakie leczenie stosowano. • 6 kohort pacjentów oceniano za pomocą technik walidacji krzyżowej, podczas gdy 5 kohort pacjentów badano niezależnie. • 6 kohort ograniczało się do pacjentów bez zajęcia węzłów chłonnych (LN-), 2 kohorty ograniczały się do pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych (LN+) i 3 kohorty ograniczały się do pacjentów zarówno z zajętymi węzłami chłonnymi, jak i bez zajęcia węzłów chłonnych. Tylko 1 kohorta ograniczała się do pacjentów z dodatnim receptorem hormonalnym (ER+). • Pacjentów z kohort stratyfikowano do grupy wysokiego lub niskiego ryzyka zgodnie z wynikiem testu profilowania ekspresji genów. • Mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła od 2 do 14 lat. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W analizie oceniano walidację kliniczną testów wyłącznie w populacji kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania w oparciu o punkt końcowy przeżycie bez nawrotu odległego. |

²³⁰ Kuderer, N. M., & Lyman, G. H. (2009). Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. *Cancer Invest*, 27(9), 885-890. doi:10.3109/07357900903275142

| | | |
|---|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Zmienność wyników wydajności w zakresie wartości prognostycznej może wynikać zarówno z błędu losowego jak i systematycznego lub heterogeniczności między badaniami. • Większość opisanych badań obejmowała niewielką grupę pacjentów, a połowa badań liczyła mniej niż 100 pacjentów. • Zaobserwowano znaczącą heterogeniczność pomiędzy badaniami dla większości wyników wydajności. • Wyniki testów różniły się znacznie w zależności od badania, Przyczyny zmienności obejmują stosowanie różnych sygnatur genów i punktów odcięcia oceny ryzyka. • Ponadto włączenie badań opartych na walidacji krzyżowej mogło zawyżać wyniki dokładności testu, podczas gdy niezależna walidacja pozwalała na najlepsze oszacowanie. Stwierdzono, że oszacowane wyniki prognostyczne są mniejsze w badaniach z niezależną walidacją. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie. • Podczas gdy czułość testów genowych do przewidywania nawrotu była stosunkowo wysoka w niektórych badaniach, swoistość odnosząca się do identyfikacji pacjentów, którzy pozostają wolni od choroby, była dość niska. Test jest najbardziej przydatny do wykluczenia przyszłego nawrotu, jeśli ma wysoką czułość, podczas gdy jest najbardziej przydatny do potwierdzenia ryzyka nawrotu w przyszłości, jeśli ma wysoką swoistość. Testy stosowane u kobiet z wyższym ryzykiem z rakiem piersi we wczesnym stadium będą wiązały się z większą wartością predykcyjną dodatnią, ale niższą wartością predykcyjną ujemną u kobiet z wynikiem niskiego ryzyka. |
| <p>Marchionni 2008a²³¹</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services</p> <p><u>Cel:</u> ocena dokładności prognostycznej 3 testów Oncotype DX MammaPrint i H/I i ich zdolności do przewidywania korzyści z leczenia w raku piersi</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 1990 - luty 2007</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny z metaanalizą. • Przeszukano bazy danych EMBASE, Cochrane (Cochrane Reviews, CENTRAL, CINAHL) do lutego 2007 r. oraz od lutego 2007 do lipca 2007 r. bazę Medline i przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe • wysłano zapytanie do producentów testów o udostępnienie publikowanych i nieopublikowanych danych. <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania w języku angielskim, • badania dotyczące jednego z trzech testów (Oncotype DX MammaPrint lub H/I) u kobiet z rakiem piersi. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u> 26 badań. Jedno badanie analizowało wszystkie 3 testy (Fan 2006).</p> <p>W publikacji znajdują się sprzeczne informacje dotyczące liczby badań włączonych do analizy. W sekcji „Wyniki” autorzy raportują 26 włączonych badań, natomiast na diagramie selekcji liczba włączonych badań dla poszczególnych testów wynosi: Oncotype DX: 9, MammaPrint: 6, H/I:7 W tabeli charakterystyki badań znajdują się dla testu Oncotype DX wyniki dla 2 badań (Paik 2006, Mina 2007) niewymienione w diagramie selekcji, natomiast w tekście opisywane jest również badanie Glas 2006.</p> <p>Oncotype DX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cobleigh 2005 • Cronin 2004 • Cronin 2007 • Gianni 2005 • Paik 2004 • Habel 2006 • Esteva 2005 • Chang 2007 • Paik 2006 • Mina 2007 • Fan 2006 |

²³¹ Marchionni, L., Wilson, R. F., Wolff, A. C., Marinopoulos, S., Parmigiani, G., Bass, E. B., & Goodman, S. N. (2008). Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med*, 148(5), 358-369.

| <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2</u>: krytycznie niska</p> | <p><u>Interwencja</u>: Testy profilowania ekspresji genów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, Kalifornia) – profil 21-genowy. • MammaPrint (Agendia BV, Amsterdam, Holandia) – profil 70-genowy. • H/I (AvariaDX, Carlsbad, Kalifornia) – profil 2-genowy. <p><u>Komparator</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prognostyczne algorytmy kliniczne (kryteria National Institutes of Health (NIH), St. Gallen, wytyczne National Comprehensive Cancer Network, algorytm Adjuvant! Online) <p><u>Punkty końcowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • walidacja kliniczna: 10-letnie ryzyko nawrotu odległego (Oncotype DX), 10-letnie przeżycie całkowite (MammaPrint), zdolność testu do przewidywania ryzyka nawrotu, • użyteczność kliniczna: zdolność testu do przewidywania efektów leczenia <p><u>Ocena jakości włączonych badań</u>: Uwzględniono kryteria określone w REMARK (REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies) oraz wytycznych Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy</p> | <p>Badania Pa k 2006 i Mina 2007 zostały opisane w części „Wyn ki”, nie zostały wymienione na diagramie selekcji. Brak wyników dla badań Cronin 2004 i Cronin 2007 wykazanych na diagramie selekcji.</p> <p>MammaPrint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • van't Veer 2002 • van de Vijver 2002 • Ach 2007 • Glas 2006 • Buyse 2006 • Fan 2006 <p>Brak wyników dla badania Ach 2007 – wykazanego na diagramie selekcji.</p> <p>H/I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ma 2004 • Reid, 2005 • Goetz 2006 • Jansen 2007 • Jerevall 2008 • Ma 2006 • Fan 2006 <p><u>Charakterystyka badań</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 badań dotyczących zdolności prognostycznych testu. • 1 badanie (Oncotype DX) dotyczyło zdolności testu do przewidywania efektów leczenia. • Włączone badania dotyczące Oncotype DX i Mammaprint oceniały testy wprowadzone do obrotu, natomiast badania dotyczące H/I stosowały inne metody pomiaru i algorytmy niż te wprowadzone na rynek za wyjątkiem jednego badania (Ma 2006). <p><u>Ograniczenia analizy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niejednorodność badań pod względem celu i jakości. Wiele badań dotyczyło aspektów technicznych analizowanych testów. • różne definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach. Przeżycie oceniane jako przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, przeżycie wolne od nawrotu w okresie 5, 10 lub więcej lat. • Żadne z badań nie dostarczyło informacji czy test może przewidywać korzyści kliniczne z chemioterapii. | | | | | | | | | | |
|---|--|---|-----------|---------------------------|---|-----------|---------------------------|----------|--------|----|-----|---------|
| <p>Lyman 2006²³²</p> <p><u>Źródła finansowania</u>: brak informacji</p> | <p><u>Informacje o badaniu</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny badań z metaanalizą. | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu</u>: 13 badań, uwzględniających 17 kohort pacjentów</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Autor</th> <th>Kraj</th> <th>N</th> <th>Status LN</th> <th>Receptor estrogenowy (ER)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ahr 2002</td> <td>Niemcy</td> <td>27</td> <td>LN+</td> <td>ER+/ER-</td> </tr> </tbody> </table> | Autor | Kraj | N | Status LN | Receptor estrogenowy (ER) | Ahr 2002 | Niemcy | 27 | LN+ | ER+/ER- |
| Autor | Kraj | N | Status LN | Receptor estrogenowy (ER) | | | | | | | | |
| Ahr 2002 | Niemcy | 27 | LN+ | ER+/ER- | | | | | | | | |

²³² Lyman, G. H., & Kuderer, N. M. (2006). Gene expression profile assays as predictors of recurrence-free survival in early-stage breast cancer: a metaanalysis. Clin Breast Cancer, 7(5), 372-379. doi:10.3816/CBC.2006.n.053

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|----------|---------|----|-----|---------|---------------|---------|----|---------|---------|------------|--------|-----|-----|---------|---------------|-----------|----|-----|---------|-------------------|-----|-----|-----|---------|--------------|----------|-----|-----|---------|------------|-----|----|---------|---------|-----------|---------|-----|---------|---------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|--------------|---------|-----|-----|-----|--------------------|----------|----|-----|---------|--------------------|----------|----|-----|---------|--------------------|----------|-----|-----|---------|-----------|----------|-----|-----|---------|
| <p><u>Cel</u>: zdefiniowanie sygnatur ekspresji genów w oparciu o przewidywanie przeżycia we wczesnym stadium raka piersi</p> <p><u>Synteza wyników</u>: ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u>: 1990-2006</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2</u>: krytycznie niska</p> | <ul style="list-style-type: none"> przeszukano bazy danych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, DARE Dissertation Abstracts, przegląd referencji publikacji włączonych do przeglądu. <p><u>Populacja</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium <p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania w każdym języku opublikowane badania pierwotne dotyczące profilowania ekspresji genów w raku piersi <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: nie określono</p> <p><u>Interwencja</u>:</p> <p>Testy profilowania ekspresji genów z wykorzystaniem mikromacierzy DNA (nie sprecyzowano typów testów)</p> <p><u>Komparator</u>: brak</p> <p><u>Punkty końcowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od nawrotów odległych wydajność testu: czułość, swoistość, wskaźnik wiarygodności (LR), wartość predykcyjna, iloraz szans, krzywa ROC <p><u>Ocena jakości włączonych badań</u>: brak</p> | <table border="1"> <tr><td>Ahr 2002</td><td>Niemcy</td><td>20</td><td>LN-</td><td>ER+/ER-</td></tr> <tr><td>Bertucci 2002</td><td>Francja</td><td>55</td><td>LN+/LN-</td><td>ER+/ER-</td></tr> <tr><td>Buyse 2006</td><td>Belgia</td><td>302</td><td>LN-</td><td>ER+/ER-</td></tr> <tr><td>Espinosa 2006</td><td>Hiszpania</td><td>96</td><td>LN+</td><td>ER+/ER-</td></tr> <tr><td>Esteva 2004, 2005</td><td>USA</td><td>149</td><td>LN-</td><td>ER+/ER-</td></tr> <tr><td>Foekens 2006</td><td>Holandia</td><td>180</td><td>LN-</td><td>ER+/ER-</td></tr> <tr><td>Huang 2003</td><td>USA</td><td>52</td><td>LN+/LN-</td><td>ER+/ER-</td></tr> <tr><td>Iwao 2002</td><td>Japonia</td><td>119</td><td>LN+/LN-</td><td>ER+/ER-</td></tr> <tr><td>Paik 2004</td><td>USA</td><td>668</td><td>LN-</td><td>ER+</td></tr> <tr><td>Paik 2006</td><td>USA</td><td>227</td><td>LN-</td><td>ER+</td></tr> <tr><td>Paik 2006</td><td>USA</td><td>424</td><td>LN-</td><td>ER+</td></tr> <tr><td>Pawitan 2005</td><td>Szwecja</td><td>159</td><td>LN-</td><td>ER+</td></tr> <tr><td>Van de Vijver 2002</td><td>Holandia</td><td>78</td><td>LN-</td><td>ER+/ER-</td></tr> <tr><td>Van de Vijver 2002</td><td>Holandia</td><td>67</td><td>LN-</td><td>ER+/ER-</td></tr> <tr><td>Van de Vijver 2002</td><td>Holandia</td><td>114</td><td>LN+</td><td>ER+/ER-</td></tr> <tr><td>Wang 2005</td><td>Holandia</td><td>171</td><td>LN-</td><td>ER+/ER-</td></tr> </table> | Ahr 2002 | Niemcy | 20 | LN- | ER+/ER- | Bertucci 2002 | Francja | 55 | LN+/LN- | ER+/ER- | Buyse 2006 | Belgia | 302 | LN- | ER+/ER- | Espinosa 2006 | Hiszpania | 96 | LN+ | ER+/ER- | Esteva 2004, 2005 | USA | 149 | LN- | ER+/ER- | Foekens 2006 | Holandia | 180 | LN- | ER+/ER- | Huang 2003 | USA | 52 | LN+/LN- | ER+/ER- | Iwao 2002 | Japonia | 119 | LN+/LN- | ER+/ER- | Paik 2004 | USA | 668 | LN- | ER+ | Paik 2006 | USA | 227 | LN- | ER+ | Paik 2006 | USA | 424 | LN- | ER+ | Pawitan 2005 | Szwecja | 159 | LN- | ER+ | Van de Vijver 2002 | Holandia | 78 | LN- | ER+/ER- | Van de Vijver 2002 | Holandia | 67 | LN- | ER+/ER- | Van de Vijver 2002 | Holandia | 114 | LN+ | ER+/ER- | Wang 2005 | Holandia | 171 | LN- | ER+/ER- |
| Ahr 2002 | Niemcy | 20 | LN- | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bertucci 2002 | Francja | 55 | LN+/LN- | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Buyse 2006 | Belgia | 302 | LN- | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Espinosa 2006 | Hiszpania | 96 | LN+ | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Esteva 2004, 2005 | USA | 149 | LN- | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Foekens 2006 | Holandia | 180 | LN- | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Huang 2003 | USA | 52 | LN+/LN- | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Iwao 2002 | Japonia | 119 | LN+/LN- | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Paik 2004 | USA | 668 | LN- | ER+ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Paik 2006 | USA | 227 | LN- | ER+ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Paik 2006 | USA | 424 | LN- | ER+ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pawitan 2005 | Szwecja | 159 | LN- | ER+ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Van de Vijver 2002 | Holandia | 78 | LN- | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Van de Vijver 2002 | Holandia | 67 | LN- | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Van de Vijver 2002 | Holandia | 114 | LN+ | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wang 2005 | Holandia | 171 | LN- | ER+/ER- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rak jelita grubego | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Lopez 2016 ²³³</p> <p><u>Źródła finansowania</u>: Brak</p> <p><u>Cel</u>: Ocena walidacji testów do profilowania ekspresji genów oraz użyteczności</p> | <p><u>Informacje o badaniu</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny przeszukano bazę PubMed, Web of Science, Scopus. <p><u>Populacja</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z rakiem jelita grubego w stadium II lub III. | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu</u>: n=13</p> <p><u>Charakterystyka badań</u>:</p> <p>Oncotype DX Colon Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> O'Connell 2010 Gray 2011 Venook 2013 Yothers 2013 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

²³³ Lopez, N. E., Weiss, A. C., Robles, J., Fanta, P., & Ramamoorthy, S. L. (2016). A systematic review of clinically available gene expression profiling assays for stage II colorectal cancer: initial steps toward genetic staging. *Am J Surg*, 212(4), 700-714. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.06.019

| | | |
|--|--|---|
| <p>klinicznej w raku jelita grubego w stadium II lub III.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do grudnia 2015 r.</p> <p><u>Ocena w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wyszczególnionych <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • streszczenia, opisy przypadków, doniesienia konferencyjne, komentarze, recenzje, artykuły redakcyjne, listy lub wycytne • badania dotyczące ekspresji pojedynczych genów, badania na komórkach macierzystych/ krążących komórkach nowotworowych, mikroRNA lub badania dotyczące proteomiki, badania dotyczące odporności lub metabolizmu, rodzinne zespoły raka jelita grubego, takie jak polipowatość młodzieńcza, rodzinna polipowatość gruczolakowata i zespół Lyncha, pacjenci z przerzutami. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Testy do profilowania ekspresji genów (komercyjnie dostępne) z zastosowaniem metody RT-PCR i m kromacierzy <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dotychczasowe postępowanie – chemioterapia podawana we wczesnym stadium <p><u>Punkty końcowe:</u> – nawrót – prognozowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • przeżycie wolne od progresji • przeżycie wolne do odległych przerzutów • zmiana postępowania z pacjentem • ryzyko nawrotu <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u> GRADE</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Reimers 2014 • Srivastava 2014 <p>GeneFx Colon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kennedy 2011 <p>ColoPrint</p> <ul style="list-style-type: none"> • Salazar 2011 • Maak 2013 • Kopetz 2015 <p>ColoGuideEx</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agesen 2012 <p>OncoDefender CRC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenehan 2012 <p>CologuidePro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sveen 2012 <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak prospektywnych badań powoduje, że siła rekomendacji dla wszystkich analizowanych testów jest słaba. |
| <p>Lu 2009²³⁴</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Cel:</u> ocena zdolności predykcyjnych profilowania ekspresji genów (GEP) w zakresie negatywnych punktów końcowych dla pacjentów w II stadium raka jelita grubego</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny z metaanalizą, • przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, Cancerlit, Institute for Scientific Information Web of Science (ISI), American Society of Clinical Oncology (ASCO) • przeszukano referencje włączonych publikacji. <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rakiem jelita grubego II stopnia zaawansowania <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dotyczące testu GEP wykonanego u pacjentów z rakiem jelita grubego w II stopniu zaawansowania (lub wg klasyfikacji Dukes'a – B), | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u> n=6 (w tym 8 kohort)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Barrier 2007 (Francja): n=24, • Bertucci 2004 (Francja): n=8, • Eschrich 1 2005 (USA): n=23, • Eschrich 2 2005 (Dania): n=32, • Johnston 2006: n=46, • Lin 1 2007 (Nowa Zelandia): n=74, • Lin 2 2007 (Niemcy): n=44, • Wang 2004 (USA): n=74. <p><u>Charakterystyka badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 kohort (z 6 badań) z udziałem 325 pacjentów. Dla 271 pacjentów dostępne były dane dotyczące prognozowania, spośród których 93 |

²³⁴ Lu, A. T. T., Salpeter, S. R., Reeve, A. E., Eschrich, S., Johnston, P. G., Barrier, A. J., ... & Lin, A. Y. (2009). Gene expression profiles as predictors of poor outcomes in stage II colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical colorectal cancer*, 8(4), 207-214.

| | | |
|---|--|---|
| <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do grudnia 2007</p> <p><u>Ocena w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część badaczy korzystała ze wsparcia finansowego Valley Foundation, udziały/ wsparcie finansowe firm farmaceutycznych .</p> | <ul style="list-style-type: none"> • badania raportujące nawrót choroby lub zgon w okresie 3 lat. • badania raportujące dane o pojedynczych pacjentach pozwalające na kategoryzację wyników jako predykcyjne lub prognostyczne. • pełne teksty publikacji lub abstrakty. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak możliwości wyekstrahowania danych <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie testu profilowania ekspresji genów <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • porównania wyników pomiędzy grupami <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • walidacja kliniczna: dokładność, czułość, swoistość, prognostyczny wskaźnik wiarygodności (LR), prognostyczny iloraz szans (OR). • nawrót nowotworu, zgon <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u> brak</p> | <p>pacjentów (34,3%) uzyskało pozytywny wynik testu GEP. U 84 pacjentów (31%) wystąpił negatywny punkt końcowy (zgon lub nawrót).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łącznie w 64 (23,6%) przypadkach wynik testu był prawdziwie dodatni, 29 (10,7%) wyników (było fałszywie dodatnich, 158 (58,3%) było prawdziwie ujemnych oraz 20 (7,4%) było fałszywie ujemnych. • Pacjenci w 3 kohortach zostali poddani leczeniu adjuwantowemu. • Średni czas obserwacji pacjentów wynosił 4,67 lat \pm 1,0 rok. • Cztery z włączonych badań (<i>Wang 2004, Barrier 2007, Bertucci 2004, Johnston 2006</i>) wykorzystywały walidację wewnętrzną, w której pacjentów losowo podzielono na grupy, w której przeprowadzano serię testową oraz do grupy w której przeprowadzono walidację określonych rozmiarów. • Dwa inne badania (<i>Eschrich 2005, Lin 2007</i>) wykorzystały zewnętrzną metodę walidacji, oceniając 2 niezależne kohorty pacjentów z różnych krajów. • W 6 kohortach (<i>Wang 2004, Barrier 2007, Bertucci 2004, Johnston 2006, Lin (1 i 2) 2007</i>) oceniano ryzyko nawrotu nowotworu, a w 2 kohortach (<i>Eschrich (1 i 2) 2005</i>) oceniano ryzyko zgonu. • W 5 kohortach (<i>Barrier 2007, Eschrich 2 2005, Lin 1 i 2 2007, Wang 2004</i>) testy GEP wykorzystywały m kromacierze oligonukleotydowe, w 2 kohortach (<i>Bertucci 2004, Eschrich 1 2005</i>) mikromacierze cDNA. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W jednym badaniu (<i>Barrier 2007</i>) w analizie nie odnotowano pacjentów z negatywnymi punktami końcowymi potwierdzonymi przy pomocy testu GEP, co utrudnia obliczenie wskaźnika wiarygodności wyniku i prognostycznego ilorazu szans. Jednak analiza wrażliwości wykazała podobne wyniki metaanalizy gdy wykluczono niniejsze badanie. • Żadne z włączonych do analizy badań obserwacyjnych nie oceniało wpływu schematów leczenia u osób u których wystąpił negatywny punkt końcowy (zgon lub nawrót) • Zaobserwowano dużą heterogeniczność badań pod względem typu badania, jakości metodologicznej badań, wielkości badania, długości trwania badań i ocenianych wyników zmierzonego wyniku klinicznego. Podczas gdy większość badań przewidywała złe wyniki takie jak nawrót, 2 kohorty badawcze oceniały zgon, jednak analiza podgrup nie wykazała statystycznie istotnej różnicy w wynikach testu podczas przewidywania nawrotu lub śmierci. • Inne możliwe źródła heterogeniczności między poszczególnymi badaniami obejmują różnice w: kohortach pacjentów, stosowanych platformach mikromacierzy genowych, metodach pobierania próbek z guza i analizach danych, składach sygnatur genów, i walidacji statystycznej. • Ryzyko błędu systematycznego związanego z wybiórczym raportowaniem wyników (<i>reporting bias</i>) • Ze względu na małą liczebność pacjentów w badaniach, należy zachować ostrożność, aby zapobiec nadinterpretacji wyników. • Ze względu na małą liczebność pacjentów w badaniach, walidacja testów powinna zostać powtórzona w innych badaniach. |
|---|--|---|

| Rak tarczycy | | |
|---|---|---|
| <p>Santhanam 2016 ²³⁵</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Cel:</u> Ocena czułości i specyficzności testów do profilowania ekspresji genów oraz szybka ocena użyteczności klinicznej alternatywnych metod do różnicowania guzów łagodnych i złośliwych</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 1.01.2005–30.08.2015</p> <p><u>Ocena w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny z metaanalizą przeszukano bazę Medline i Embase <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nieokreślonymi guzami tarczycy <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nieokreślony wynik badania tarczycy FNA, obejmujący atypowe zmiany o nieokreślonym znaczeniu (AUS) lub pęcherzykową zmianę o nieokreślonym znaczeniu (FLUS) podjęrzeńie o nowotwór komórek pęcherzykowych / Hurthle'a, podejrzenie o złośliwość badania prospektywne i retrospektywne <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> opinie, przeglądy, opisy przypadków brak jasnych kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych brak tyreoidektomii jako złotego standardu Inne metody analizy ekspresji genów mRNA dla nieokreślonych guzków <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Klasyfikator ekspresji genów AFIRMA (gene expression classifier; AGECE; metoda RNA) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (FNA) <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czułość specyficzność wiarygodność testu diagnostyczny iloraz szans <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u> QUADAS 2</p> | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u> n=7</p> <p><u>Charakterystyka badań:</u></p> <p>Dwa badania prospektywne, 4 badania retrospektywne, jedno badanie – niejasne, prawdopodobnie retrospektywne.</p> <ul style="list-style-type: none"> Alexander 2012 N=3789 Mclver 2014 N=90 Harrell 2014 N=519 Lastra 2014 N=132 Marti 2015 N=156 Han 2014 N= 114 Alexander 2014 N=339 <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> heterogeniczność badań |
| Chłoniak rozlany z dużych komórek B | | |
| <p>Read 2014 ²³⁶</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u></p> |

²³⁵ Santhanam, P., Khthir, R., Gress, T., Elkadry, A., Olajide, O., Yaqub, A., & Driscoll, H. (2016). Gene expression classifier for the diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a meta-analysis. *Med Oncol*, 33(2), 14. doi:10.1007/s12032-015-0727-3

²³⁶ Read, J. A., Koff, J. L., Nastoupil, L. J., Williams, J. N., Cohen, J. B., & Flowers, C. R. (2014). Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: a meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 14(6), 460-467.e462. doi:10.1016/j.clml.2014.05.002

| <p><u>Źródła finansowania:</u> National Cancer Institute</p> <p><u>Cel:</u> ocena znaczenia prognostycznego GEP i IHC w oznaczeniu podtypu w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL)</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 01.01.2007 -30.11.2013</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar2:</u> krytycznie niska</p> | <ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny z metaanalizą przeszukano bazę Medline <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (podtyp GCB i ABC/non-GCB) leczeni schematem rytuksymab + cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon (R-CHOP) lub podobnym schematem immunochemioterapii. <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania w języku angielskim opublikowane w okresie od 1 stycznia 2007 r. do 30 listopada 2013 r. zawierające pełne informacje z badania kohorta pacjentów z de novo rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), leczonych wyłącznie schematem: rytuksymab i chemioterapia oparta na antracyklinach bezpośrednie porównanie między podtypami GCB i ABC/non-GCB i raportujące przeżycie wg krzywej Kaplana-Meiera z wraz z miarą hazardu względnego lub zawierające dane pozwalające na oszacowanie hazardu względnego (HR). populacja nie powielająca się w innych badaniach włączonych do metaanalizy (jeśli ta sama populacja była opisywana w więcej niż jednej publikacji włączano tę w której była większa liczebność) <p><u>Kryteria wykluczenia (zawarte w schemacie PRISMA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak pełnego tekstu w języku angielskim, brak bezpośredniego porównania pomiędzy GCB i ABC u pacjentów z rozlanym chłoniakiem leczonych rytuksymabem powtarzające się badania. <p><u>Interwencja:</u> profilowanie ekspresji genów (GEP)</p> <p><u>Komparatory:</u> algorytmy immunohistochemiczne (IHC) (Hans, Choi, Muris)</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji (PFS) <p><u>Ocena jakości włączonych badań:</u> brak</p> | <p>n = 24, 6 badań włączono do metaanalizy dotyczącej stosowania GEP i 21 badania włączono do metaanalizy dotyczącej stosowania IHC (algorytm Hans i/lub Choi&Muris) wg schematu PRISMA.</p> <p>W publikacji przedstawiono rozbieżne dane dotyczące liczby badań włączonych do analizy. W sekcji „Wyniki” autorzy raportują 23 włączone badania, a na diagramie liczba włączonych badań wynosi 24. Natomiast w sekcji „Wyniki. Charakterystyka badanej populacji” wykazano referencje dla 25 badań. W sekcji „Wyniki” nie zaprezentowano badań Ruan 2011 oraz Xia 2010.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Autor</th> <th>N</th> <th>Mediana wieku</th> <th>Mediana czasu obserwacji (lata)</th> <th>Stopień III/IV (%)</th> <th>Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny > 2 (IPI) (%)</th> <th>Metoda</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Barrans 2012</td> <td>140</td> <td>67</td> <td>NR</td> <td>70 (56)</td> <td>3-5 (%)</td> <td>GEP, Hans</td> </tr> <tr> <td>Green 2012</td> <td>193</td> <td>64</td> <td>4,7</td> <td>92 (48)</td> <td>65 (34)</td> <td>Hans</td> </tr> <tr> <td>Gutierrez-Garcia 2011</td> <td>157</td> <td>65</td> <td>4,3</td> <td>94 (60)</td> <td>NR</td> <td>GEP, Hans, Choi, Muris</td> </tr> <tr> <td>Hong 2012</td> <td>70</td> <td>59</td> <td>2,5</td> <td>34 (490)</td> <td>20 (29)</td> <td>Hans, Muris</td> </tr> <tr> <td>Hu 2013</td> <td>466</td> <td>NR</td> <td>4,8</td> <td>228 (51)</td> <td>75 (47)</td> <td>GEP</td> </tr> <tr> <td>Huang 2012</td> <td>97</td> <td>59</td> <td>4,7</td> <td>40 (41)</td> <td>10 (10)</td> <td>Hans</td> </tr> <tr> <td>Ilic 2009</td> <td>92</td> <td>51</td> <td>3,1</td> <td>63 (68)</td> <td>40 (43)</td> <td>Hans</td> </tr> <tr> <td>Jais 2008</td> <td>67</td> <td>69</td> <td>3,3</td> <td>NR</td> <td>148 (36)</td> <td>GEP</td> </tr> <tr> <td>Koh 2013</td> <td>120</td> <td>60</td> <td>3,5</td> <td>59 (49)</td> <td>39 (33)</td> <td>Choi</td> </tr> <tr> <td>Kojima 2013</td> <td>100</td> <td>67</td> <td>4,2</td> <td>40 (40)</td> <td>33 (33)</td> <td>Hans, Choi, Muris</td> </tr> <tr> <td>Lanic 2012</td> <td>57</td> <td>65</td> <td>2,3</td> <td>NR</td> <td>28 (64)</td> <td>GEP, Hans</td> </tr> </tbody> </table> | Autor | N | Mediana wieku | Mediana czasu obserwacji (lata) | Stopień III/IV (%) | Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny > 2 (IPI) (%) | Metoda | Barrans 2012 | 140 | 67 | NR | 70 (56) | 3-5 (%) | GEP, Hans | Green 2012 | 193 | 64 | 4,7 | 92 (48) | 65 (34) | Hans | Gutierrez-Garcia 2011 | 157 | 65 | 4,3 | 94 (60) | NR | GEP, Hans, Choi, Muris | Hong 2012 | 70 | 59 | 2,5 | 34 (490) | 20 (29) | Hans, Muris | Hu 2013 | 466 | NR | 4,8 | 228 (51) | 75 (47) | GEP | Huang 2012 | 97 | 59 | 4,7 | 40 (41) | 10 (10) | Hans | Ilic 2009 | 92 | 51 | 3,1 | 63 (68) | 40 (43) | Hans | Jais 2008 | 67 | 69 | 3,3 | NR | 148 (36) | GEP | Koh 2013 | 120 | 60 | 3,5 | 59 (49) | 39 (33) | Choi | Kojima 2013 | 100 | 67 | 4,2 | 40 (40) | 33 (33) | Hans, Choi, Muris | Lanic 2012 | 57 | 65 | 2,3 | NR | 28 (64) | GEP, Hans |
|--|--|---|---------------------------------|--------------------|---|---------------------------------|--------------------|---|--------|--------------|-----|----|----|---------|---------|-----------|------------|-----|----|-----|---------|---------|------|-----------------------|-----|----|-----|---------|----|------------------------|-----------|----|----|-----|----------|---------|-------------|---------|-----|----|-----|----------|---------|-----|------------|----|----|-----|---------|---------|------|-----------|----|----|-----|---------|---------|------|-----------|----|----|-----|----|----------|-----|----------|-----|----|-----|---------|---------|------|-------------|-----|----|-----|---------|---------|-------------------|------------|----|----|-----|----|---------|-----------|
| Autor | N | Mediana wieku | Mediana czasu obserwacji (lata) | Stopień III/IV (%) | Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny > 2 (IPI) (%) | Metoda | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Barrans 2012 | 140 | 67 | NR | 70 (56) | 3-5 (%) | GEP, Hans | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Green 2012 | 193 | 64 | 4,7 | 92 (48) | 65 (34) | Hans | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gutierrez-Garcia 2011 | 157 | 65 | 4,3 | 94 (60) | NR | GEP, Hans, Choi, Muris | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hong 2012 | 70 | 59 | 2,5 | 34 (490) | 20 (29) | Hans, Muris | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hu 2013 | 466 | NR | 4,8 | 228 (51) | 75 (47) | GEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Huang 2012 | 97 | 59 | 4,7 | 40 (41) | 10 (10) | Hans | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ilic 2009 | 92 | 51 | 3,1 | 63 (68) | 40 (43) | Hans | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Jais 2008 | 67 | 69 | 3,3 | NR | 148 (36) | GEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koh 2013 | 120 | 60 | 3,5 | 59 (49) | 39 (33) | Choi | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kojima 2013 | 100 | 67 | 4,2 | 40 (40) | 33 (33) | Hans, Choi, Muris | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lanic 2012 | 57 | 65 | 2,3 | NR | 28 (64) | GEP, Hans | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|--|--|---|-----|----|-----|----------|----------|-------------------|
| | | Lenz 2008 | 233 | NR | 2,1 | 121 (54) | NR | GEP |
| | | Meyer 2011 | 262 | 62 | NR | NR | NR | Hans, Choi, Muris |
| | | Niitsu 2011 | 101 | 51 | 3,5 | 72 (71) | NR | Hans |
| | | Nyman 2009a | 117 | 63 | 2,4 | 74 (63) | 45 (39) | Hans |
| | | Nyman 2009b | 88 | 67 | 3,1 | 47 (53) | 33 (38) | Muris |
| | | Ott 2010 | 313 | 68 | NR | 161 (51) | 132 (42) | Hans |
| | | Porrata 2012 | 99 | 61 | 2,7 | 67 (68) | 54 (55) | Hans |
| | | Seki 2009 | 279 | 68 | 2,1 | (50) | (36) | Hans |
| | | Song 2010 | 136 | 61 | 3 | 58 (43) | 54 (40) | Hans |
| | | Varoczy 2012 | 51 | 53 | NR | NR | NR | Hans |
| | | Wilson 2012 | 43 | 60 | 5,2 | 29 (67) | 18 (43) | Hans |
| | | Wilson 2008 | 63 | 50 | 4,5 | 45 (71) | 25 | 25 (40) |
| | | <p><u>Charakterystyka badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w latach 2008-2013, • 3 badania oceniały testy GEP, • 18 badań oceniało IHC, • 3 badania oceniały zarówno GEP i IHC, • Metaanaliza objęła łącznie 1120 pacjentów, u których wykonano GEP i 2680 u których wykonano IHC <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • błąd systematyczny związany z publikacją | | | | | | |

| | | |
|--|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none">• błędy selekcji badań i synteza danych pochodzących z badań z różną metodologią. |
|--|--|---|

5.2.1.2. Wyniki

Tabela 19. Zestawienie wyników dla punktów końcowych uwzględnionych w badaniach wtórnych

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | |
|---------------------------------|---|--|--|--|-------------------|--|
| Rak piersi | | | | | | |
| Blok 2018 ²³⁷ | Wyniki dla punktów końcowych | | | | | |
| | <u>Walidacja kliniczna:</u> | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • wartości predykcji wyników ujemnych (NPV)/ wyników dodatnich (PPV) przerzutów odległych (DM); • odsetek przeżyć wolnych od przerzutów odległych (DMFS), • odsetek przeżyć związany z rakiem piersi (BCSS), • odsetek przeżyć wolnych od odległej choroby (DDFS); • przeżycie wolne od nawrotów (RFS); • odsetek przeżycia bez wznowy miejscowej (LRFS); • czas do progresji choroby (TTP); • wznowy loko-regionalne (LRR); • wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu (RS); • patologiczno-kliniczny (RSPC); • ryzyko nawrotu (ROR); • wznowy odległe (DR). | | | | | |
| | Autor/rok badania | Populacja (N) | Poziom/ grupa ryzyka (n) | Punkty końcowe | HR [95%CI] | |
| | MammaPrint | | | | | |
| | Wittner 2008 | N = 100, LN-, po menopauzie | Niskie – 27 Wysokie - 73 | NPV DM 100% (95% CI: 87-100) PPV DM 12% (95% CI: 6-22) | | |
| | Van't Veer 2002 | N = 78, LN-, <5cm, <55 lat | Niskie – 44 Wysokie – 34 | PPV DM 83% Ustawienia walidacji 2/19 niepoprawne | | |
| Mook 2010 | N = 148, T1-2N0, LN-, 55–70 lat | Dobra prognoza - 91 Zła prognoza – 57 | DMFS 93% (SE 3%) vs 72% (SE 6%) BCSS 99% (SE 1%) vs 80% (SE 5%) | DMFS 4,6 (1,8–12,0; p = 0,001) BCSS 2,0 (1,0–4,0; p = 0,04) | | |
| Na 2011 | N = 36, cT1-2N0M0, LN- | Niskie – 5 Wysokie – 31 | 40% rokowanie niskiego ryzyka 60% rokowanie wysokiego ryzyka | | | |
| Drukker 2013 | N = 427, cT1-3N0M0, LN- | Niskie – 219 Wysokie – 208 | 5-letnie DRFS 97,0 5-letnie DRFS 91,7 | | | |

²³⁷ Blok, E. J., Bastiaannet, E., van den Hout, W. B., Liefers, G. J., Smit, V. T. H. B. M., Kroep, J. R., & van de Velde, C. J. H. (2018). Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer treatment reviews*, 62, 74-90.

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | |
|-----------------------------|---|--|--|--|---|
| Bueno de-Mesquita 2007 | N = 427, cT1-4N0M0, LN-, <61 lat | Dobre – 219 Złe – 208 | | 238_ | – |
| Bueno de-Mesquita 2009 | N = 123, pT1-2N0, LN-, <55 lat | Dobre – 52% Złe – 48% | | DMFS 98(±2) dobre vs 78(±6) złe OS 97(±2) dobre vs 82(±5) złe | 5,7 (1,6–20) 3,4 (1,2–9,6) |
| Knauer 2010 | N = 541, LN+, otrzymujący HT lub HT+CHT | Niskie – 252 Wysokie - 289 | | BCSS 97% niskie vs 87% wysokie DMFS 95% niskie vs 82% BCSS niskie: 97% HT, 99% HT+CHT BCSS wysokie: 81% HT, 94% HT+CHT DDFS niskie: 93% HT, 99% HT+CHT DDFS wysokie: 76% HT, 88% HT+CHT | 4,81 (1,98–11,67) 3,88 (1,99–7,58) 0,58 (0,07–4,98) 0,21 (0,07–0,59) 0,26 (0,03–2,02) 0,35 (0,17–0,71) |
| Saghatchian 2012 | N = 173, od 4 do 9 LN+ | Niskie – 70 Wysokie - 103 | | OS 97% vs 76% wysokie ryzyko DMFS 87% niskie vs 63% wysokie (p < 0,01) | HR 2,211; p = 0,005 |
| Mook 2009 | N = 241, T1-3, 1–3 LN+ | Dobre – 99 Złe – 142 | | DMFS 91% (SE 4%) vs 76% (SE 4%) BCSS 96% (SE 2%) vs 76% (SE 4%) | 4,13 (1,72–9,96; p = 0,002) 5,70 (2,01–16,23; p = 0,001) |
| Mook 2010 | N = 964, pT1 | Dobre - 525 Złe – 439 | | DMFS 87% SE 2% vs 72% SE 3%, BCSS 91% SE 2% vs 72% SE 3% | DMFS 2,70 (1,88–3,88) BCSS 4,22 (2,70–6,60) |
| Van de Vijver 2002 | N = 295, stadium I-II, <53 lat | Dobre - 180 Złe – 115 | | Średnia OS 54,6(±4,4) vs 94,5(±2,6) DMFS 85,2(±4,3) vs 50,6(±4,5) | 5,1 (2,9–9,0) |
| Knauer 2010 | N = 168, T1-3N0-1, HER2+ | Dobre – 20 Złe – 69 | | DMFS 84% vs DMFS 55% Brak danych dla BCSS | DMFS 4,5 (1,1–18,7) BCSS 3,8 (0,9–15,8) |
| Drukker 2014 ²³⁹ | N = 295, T1-2N0-1M0, <53 lat | Niskie – 115 Wysokie – 180 | | 25-letnie DMFS 60,4 (95% CI: 45,3–80,5) vs 41,6 (95% CI: 32,6–53,1) 25-letnie OS 57,3 (95% CI: 44,8–73,2) vs 39,7 (95% CI: 31,7–49,8) | DMFS 3,1 (2,02–4,86) OS 2,9 (1,90–4,28) |
| Drukker 2014 ²⁴⁰ | N = 1053, T1-3N0-1M0 | Niskie – 561 Wysokie - 492 | | LRR 6,1 (95% CI: 4,1–8,5) LRR 12,6 (95% CI: 9,7–15,8) | 2,40 (1,54–3,74) |
| Cardoso 2016 | N = 6693, wczesne stadium raka piersi | CLR-GLR: 2745; CLR-GHR: 592; CHR-GLR: 1550; CHR-GHR: 1806 | | CHT: 95,8 (95% CI: 92,9–97,6) brak CHT: 95,0 (95% CI: 91,8–97,0) DMFS brak CHT: 94,4 (95% CI: 92,3–95,9) DMFS CHT: 95,9 (95% CI: 94,0–97,2) | CHT vs bez CHT: 1,17 (0,59–2,28) CHT vs brak CHT: 0,78 (0,50–1,21) |

²³⁸ W badaniu wtórnym Blok 2018 nie raportowano punktów końcowych dla badania Bueno de-Mesquita 2007. W badaniu Bueno de-Mesquita 2007 nie raportowano punktów końcowych bezpośrednio odnoszących się do walidacji klinicznej testu MammaPrint.

²³⁹ Drukker CA, van Tinteren H, Schmidt MK, Rutgers EJ, Bernards R, van de Vijver MJ, et al. Long-term impact of the 70-gene signat

²⁴⁰ Drukker CA, Elias SG, Nijenhuis MV, Wesseling J, Bartelink H, Elkhuizen P, et al. Gene expression profiling to predict the risk of locoregional recurrence in breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:599–613.

| Badanie wtórne | Wyniki | | | |
|--------------------|---|--|--|---|
| Buyse 2006 | N=307 | Niskie ryzyko kliniczne GLR 52/GHR 28 Wysokie ryzyko kliniczne GLR 59/GHR 163 | niskie ryzyko kliniczne: 10-letnie OS 88% vs 69% Wysokie ryzyko kliniczne: 10-letnie OS 89% vs 69% | DMFS 2,32 (1,35–4,00) vs Adjuvant! 1,68 (0,92–3,07) OS: 2,79 (1,60–4,87) vs 1,67 (0,93– 2,98 |
| Kunz 2011 | N = 689, 35-55 lat | Niskie: 42% Wysokie: 58% | 10-letnie OS: 90,2% (95% CI: 86,3–94,1) vs 65,2% (95% CI: 60,3–70,1) 10-letnie DMFS 87,7 (95% CI: 83,6–91,8) vs 64,5 (95% CI: 59,8–69,2) | |
| Kok 2012 | 121 z TAM, 151 bez TAM, 92 TAM dla M1 | dobre 83/złe 38 dobre 85/złe 66 dobre 45/złe 47 | BCSS 80,6 (SE 4,7) vs 63,4 (SE 8,2) BCSS 90,2 (SE 3,3) vs 63,3 (SE 6,3) Mediana TTP 20,9 vs 6,6 miesięcy | 2,78 (1,30–5,94) 4,52 (2,01–10,2) 2,55 (1,59–4,07) |
| Ahn 2013 | N = 82, ER+, z umiarkowanym wynikiem Oncotype | Dobre – 66 Złe - 16 | | Wieloczynnikowe: 10,19 (1,05– 99,01); p = 0,013 |
| Ishitobi 2010 | N = 102, <70 lat | Niskie – 20 Wysokie – 82 | DMFS 100% DMFS 94% | |
| Oncotype DX | | | | |
| Toi 2010 | N=200, LN-, N0, ER+ | Niskie: 48% Umiarkowane: 20% Wysokie: 33% | DRFS 3,3 (95% CI: 1,1–10,0) vs 0% vs 24,8 (95% CI: 15,7– 37,8) OS 6,4 (95% CI: 2,9–13,6) vs 2,6 (95% CI: 0,4–16,8) vs 19,1 (95% CI: 11,3–31,3) | HR dla 50-punktowego wzrostu 6,09 (2,17–16,7), p < 0,001 |
| Paik 2004 | N = 668, LN-, N0, ER+ | Niskie: 51% Umiarkowane: 22% Wysokie: 27% | DRFS 6,8 (95% CI: 4,0–9,6) vs 14,3 (95% CI: 8,3–20,3) vs 30,5 (95% CI: 23,6–37,4) | 3,21 (2,23–4,61); p < 0,001 |
| Naoi 2013 | N = 459, LN-, N0, ER+ | Niskie – 286 Umiarkowane – 81 Wysokie – 92 | RFS lepsze w niskim vs umiarkowane p = 0,0014 i wysokie p = 1,7e-11 | |
| Sparano 2015 | N = 10253, LN-, N0, HR+, HER2-, 1,1–5,0 cm | Niskie – 1629 Umiarkowane – 6907 Wysokie – 1736 | RS 0–10: 5-letnie DFS 93,8 (95% CI: 92,4–94,9); DRFS 99,3 (95% CI: 98,7–99,6); RFS 98,7 (95% CI: 97,9–99,2); OS 98,0 (95% CI: 97,1–98,6) | |
| Mamounas 2010 | N = 895, LN-, N0, ER+ | Niskie – 862 Umiarkowane – 368 Wysokie – 444 | 10-letnie LRR 4,3 (95% CI: 2,3–6,3) niskie RS; 7,2 (95% CI: 3,4–11,0) umiarkowane RS, 15,8 (10,4–21,2) wysokie RS Placebo: p = 0,022: 10,8% (95% CI: 5,8–15,8%) vs 20% (95% CI: 9,9–30%) vs 18,4% (95% CI: 9,5–27,4%) CHT+TAM: p = 0,028; 1,6% (95% CI: 0–3,5%) vs 2,7% (95% CI: 0–6,4%) vs 7,8% (95% CI: 2,6–13%) | HR 2,16 dla 50 jednostek w RS (1,26–3,68; P = 0,007) |
| SgROI 2013 | N = 665, LN-, N0, ER+ | BCI vs OncotypeDX vs IHC4 | Wczesna wznowa odległa (DR): BCI HR 2,77 [95%CI 1,63–4,70], LR- $\Delta\chi^2=15,42$, p < 0,0001; wynik 21- genowego testu HR 1,80 [1,42–2,29], LR- $\Delta\chi^2=18,48$, p < 0,0001; IHC4 HR 2,90 [2,01–4,18], LR- $\Delta\chi^2=29,14$, p < 0,0001 Późna DR: BCI HR 1,95 [95%CI 1,22–3,14], LR- $\Delta\chi^2=7,97$, p = 0,0048; wynik 21-genowego testu HR 1,13 [0,82–1,56], LR- $\Delta\chi^2=0,48$, p = 0,47; IHC4 HR 1,30 [0,88–1,94], LR- $\Delta\chi^2=1,59$, p = 0,20 | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | |
|----------------------|---|--|--|---|--|
| Paik 2006 | N = 651, LN-, N0, ER+ | Niskie – 353 Umiarkowane – 134 Wysokie – 164 | Wznowa odległa (DR): niskie w chemioterapii RR 1,31 (95% CI: 0,46–3,78), umiarkowane RR 0,61 (95% CI: 0,24–1,59); wysokie RR 0,26 (95% CI: 0,13–0,53) | Badanie interakcji chemioterapii i RS p=0,38 | |
| Tang 2011 | N = 1444, LN-, N0, ER+ | Umiarkowane RSPC (17,8%) | DR vs RS RSPC vs RS: umiarkowane 17,8 vs 26,7, i niskie ryzyko 63,8 vs 54,2 | Interakcja RSPC i chemioterapii p = 0,10 | |
| Yorozuya 2010 | N = 40, LN-, N0, ER+, Stadium I-IIA | Przypadki (chorzy): 10 (niskie ryzyko – 3, umiarkowane – 1, wysokie – 6); Grupa kontrolna: 30 (niskie – 3, umiarkowane – 8, wysokie – 3). | Średni RS przypadków 40,0 (95% CI: 21,1–58,9), grupa kontrolna 17,8 (95% CI: 13,8–21,9); p < 0,001) | | |
| Albain 2010 | N = 367, N+, LN+, ER+, w okresie po menopauzalnym | Niskie – 146 Umiarkowane – 103 Wysokie – 118 | DFS TAM autonomicznie HR 2,64 (1,33–5,27) 50punktowa różnica. Korzyści chemioterapii: niskie ryzyko: HR 0,97 (95% CI: 0,54–1,93), wysokie ryzyko HR 0,59 (95% CI: 0,35–1,01) | Interakcja RS i leczenia p = 0,029 pierwsze 5 lat; powyżej 5 lat – p = 0,58 | |
| Gluz 2016 | N = 348, pN0-1, HR+ | Niskie – 18,1%; Umiarkowane – 60,4%; Wysokie – 21,6% | 3-letni DFS 98% RS<=11, 96% RS 12–25, 92% RS > 25 | | |
| Dowsett 2010 | N = 1231, HR+, w okresie po menopauzalnym | N0: 59, 26, 15% N+: 52, 31, 17 | 9-letni DR 4%, 12% i 25% w N0 9-letni DR 17%, 28% i 49% w N+ | RS 50 jednostek: N0: 5,25 (2,84–9,73), N+3,47 (1,64–7,38) | |
| Cuzick 2011 | N = 1125, ER+ | | Wynik DR RS vs IHC4 (r = 0,68 dla TTDR, N0; r = 0,71 dla TTR, wszystkie: r = 0,69 TTR,N0) | | |
| Goldstein 2008 | N = 465, HR+, 0–3 zajętych węzłów | Niskie – 46% Umiarkowane – 30% Wysokie – 24% | 5-letni wskaźnik nawrotów niskiego ryzyka: 0–1 zajętych węzłów 3,3 (2,2–5,0), 2-3 zajętych węzłów: 7,9% (4,3–14,1) | Wieloczynnikowy – 50-punktowy wzrost: 2,12 (0,97–1,65) | |
| Le Du 2015 | N = 1030, stadium I, ER+, HER2- | Niskie – 571 Umiarkowane – 370 Wysokie – 89 | DDFS: RS przelicznik DDFS p < 0,001. Wysokie RS 76,4% (95% CI: 59,2–87,1), niskie RS 95,9% (95% CI: 93,0–97,6) | HR 2,197 (0,901–5,356), p = 0,083 | |
| Tang 2010 | N = 668 | Niskie – 338 Umiarkowane – 149 Wysokie – 181 | Adjuvant! Niskie: DRFS 5,6 niskie, 10% średnie, 18,2% wysokie ryzyko. Adjuvant! Umiarkowane: 13,4, 13,9, 43,2. Adjuvant! Wysokie: 5; 23,4; 31,5% | CHT interakcja P = 0,031 DRFS, P = 0,011 OS, P = 0,082 DFS. | |
| Freitas & Simon 2011 | N = 22, ER+, HER-wczesne stadium | Niskie – 11, Umiarkowane/wysokie - 11 | | | |
| Aktas 2013 | N = 68, HER2- | Niskie – 30 Umiarkowane – 29 Wysokie – 9 | | | |
| Acs 2013 | N = 106, niski stopień, ER+ | Niskie – 68 Umiarkowane – 38 Wysokie – 0 | Porównanie z Mammostrat (IHC) | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | |
|---|--|---|---|---|--|
| Kok 2009 | N = 246, M+, osoby leczone TAM | Niskie – średnie – 28 Wysokie – 41 | Odpowiedź na 78- genowe TAM, Oncoctype DX oraz HOXB13-IL17BRratio-TTP: HR 2,2 (95% CI: 1,3–3,7, P = 0,005), 2,3 (95% CI: 1,3–4,0, P = 0,003) oraz 4,2 (95% CI: 1,4–12,3, P = 0,009) | Wieloczynnikowy model 1,94 (1,01–3,73); p = 0,048 | |
| PAM50/Prosigna | | | | | |
| Martin 2013 | N = 820 | | OS z niskim PAM50 HR 0,23 (95% CI: 0,09–0,57), p < 0,001 [poprawa 8-letniego OS z 83 do 94%] | Interakcja leczenia paklitakselem z wynikami PAM50: p = 0,006 jako zmienne ciągła; p = 0,019 jako kategorie grup. | |
| Liu 2015 | N = 1094, <=60 r.ż., N+/wysokie ryzyko NO | Niskie – 3,4% Umiarkowane – 17,9% Wysokie – 78,7% | Wyższe ROR gorsze RFS p = .0,03. Wieloczynnikowe ROR wysokie vs niskie/umiarkowane HR 1,98 (0,53–7,45; p = 0,311) | Podtypy p = 0,002 wieloczynnikowy model . Brak predyktywnego efektu leczenia p-interakcja = 0,23 | |
| Sestak 2015 | N = 2137, HR+, w okresie pomenopauzalnym | | DR Wysokie ryzyko: 16,6 (95% CI: 13,1–20,9), umiarkowane 8,3 (95% CI: 6,1–11,2), niskie 2,4 (95% CI: 1,6–3,5). HR wysokie 6,9 (4,54–10,47), umiarkowane HR 3,26 (95% CI: 2,07–5,13) w porównaniu do niskiego | Dodanie czynników klinicznych: Jeden czynnik: LRchi2 = 67,94; Wiele czynników: LRchi2 = 3,25 | |
| Gnant 2014 | N = 1478, ER+, w okresie pomenopauzalnym | Niskie – 502 Umiarkowane – 478 Wysokie – 498 | DR ROR HR 1,03 (1,02–1,04, P < 0,0001); logarytm testu wiarygodności (log-likelihood test): ΔLRχ2 = 53,49; P < 0,0001 DRFS 10-letni niskie ryzyko 96,7 (94,6–98,0, umiarkowane 91,3% (95% CI: 88,1–93,8), wysokie 79,9% (95% CI: 75,7–83,4). | | |
| Filipits 2014 | N = 1246 | Niskie – 460 Umiarkowane – 416 Wysokie – 370 | Późne DRFS w porównaniu do klinicznych czynników: DLRC2 15,32, P < 0,001. 15-letni DRFS niskie 97,6 (95% CI: 94,7–98,9), umiarkowane 90,9 (95% CI: 85,9–94,2), wysokie 82,5 (95% CI: 74,8–88,1) | | |
| EndoPredict | | | | | |
| Fitzal 2015 | N = 1324, ER+, HER2-, w okresie pomenopauzalnym | Wysokie (W): 683 Niskie (N): 641 | W: 10-letnie LRFS: 91% N: 10-letnie LRFS: 97.5% | HR 1,31 (1,16–1,48); p < 0,005 | |
| Dubsky 2013 | N = 1702, ER+, HER2-, wczesne stadium, po menopauzie | Wysokie (W): 37% Niskie (N): 63% | Niskie: 10-letnie DM 95,3% (95% CI: 93,4–97,3) | | |
| Dubsky 2013 (BJC) | N = 1702, ER+, HER2-, po menopauzie | Wysokie (W): 51% Niskie (N): 49% | Niskie: 1,8% DM 10-letnie | 0-5 letnie: 1,20 (1,10–1,31) >5 letnie: 1,28 (1,10–1,48) | |
| Filipits 2011 | N = 378+1324 | | DR EPclin wskaźnik nawrotów: 4% oraz 4% w EPclin niskiego ryzyka; 28% i 22% w EPclin wysokiego ryzyka (P < 0,001) oraz ABCSG-8 (P < 0,001), odpowiednio | Wieloczynnikowy model: 1,19 (1,04–1,36) oraz 1,26 (1,15–1,38) | |
| <p><i>NPV – wartość predykcji wyników ujemnych, PPV – wartość predykcji wyników dodatnich, DM - przerzut odległy, DMFS - odsetek przeżyć wolnych od przerzutów odległych, BCSS – odsetek przeżyć związany z rakiem piersi, DDFS – odsetek przeżyć wolnych od odległej choroby; SE – błąd standardowy, LN- - wolny od przerzutów, LN+ - z przerzutami; RFS - przeżycie wolne od nawrotów, LRFS – odsetek przeżycia bez wznowy miejscowej, CLR – niskie ryzyko kliniczne, CHR – wysokie ryzyko kliniczne, GLR – niskie ryzyko genetyczne, GHR –wysokie ryzyko</i></p> | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|--|------------------------------------|--|---|--------------------------------------|---|-------------------|--|--|--|--|--|--------------|--------------------|----|----|-----|------|-----------|------------------|------|------|----|----|------------|---|------|------|-----|------|---------------|-------------------|------|------|------|------|---------|-------|------|------|------|------|-------------------|--|--|--|--|--|------------|---------------------------------|------|----|------|------|
| | <p><i>genetyczne; TTP – czas do progresji choroby, HT – terapia hormonalna, CHT – chemioterapia, LRR - wznowy loko-regionalne, RS - wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu, RSPC – patologiczno-kliniczny RS, TAM – leczenie tamoksifenem, ROR – ryzyko nawrotu, DR - wznowy odległe</i></p> <p>Wśród 50 badań oceniających korzyści kliniczne testów genomowych. 21 dotyczyło MammaPrint, 20 – OncotypeDX, 5 – PAM50/Prosigna i 4 – EndoPredict. Większość włączonych badań stanowiło retrospektywną analizę randomizowanych badań prospektywnych, w oddzielnych kategoriach ryzyka (określonych w wyniku testowania), wykazujących różnicę w zakresie przeżyć wolnych od przerzutów odległych (DMFS), przeżyć wolnych od choroby (DFS) i przeżycia ogólnego (OS). Wszystkie opublikowane badania pokazały stosowną różnorodność w zakresie wysokiego i niskiego ryzyka oraz były powiązane z przeżyciem (zarówno DMFS/DRFS [przerzuty/nawroty] jak i OS).</p> <p>Test MammaPrint miał istotną wartość prognostyczną dla pacjentów z rakiem piersi bez zajętych węzłów chłonnych (LN-), a jego wyniki dobrze korelowały z narzędziem Adjuvant!. W przypadku pacjentów z zajęтыми węzłami chłonnymi (LN+), wskaźniki HR dla DMFS i przeżyć związanych z rakiem piersi (BCSS) pokazały istotną różnicę w rokowaniu dla niskiego vs wysokiego ryzyka wg MammaPrint. W pozostałych badaniach (bez określonej klasyfikacji lub uwzględniające pacjentów z LN- i LN+ łącznie), MammaPrint wykazywał również wartość prognostyczną, większość wyników wykazała znacząca różnicę między punktami końcowymi w grupie niskiego i wysokiego ryzyka.</p> <p>W przypadku OncotypeDX, większość badań uwzględniających populację LN-, analizowała DRFS i wykazała istotną różnicę w wynkach między pacjentami niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka. W badaniu Paik 2004 wykazano statystycznie różne efekty chemioterapii w trzech grupach ryzyka z istotnym członem interakcyjnym między chemioterapią a wynikami testu (wskaźnik nawrotu - <i>Recurrence Score</i>). Jedno badanie kliniczno-kontrolne pokazało istotne różnice między ww. grupami. Ponadto, badanie uwzględniające pacjentów z LN+ wykazało również istotną interakcję między wynikami testu (wskaźnik nawrotów) a kliniczną korzyścią dla chemioterapii przez pierwsze 5 lat po leczeniu. Pozostałe badania (skumulowane LN- i LN+ oraz jedno badanie u pacjentów z chorobą z przerzutami) wykazały dobrą rozróżnialność między trzema grupami ryzyka i istotną różnicę w punktach końcowych w większości badań.</p> <p>W badaniach z zastosowaniem PAM50 pokazano również dobrą rozróżnialność i istotną interakcję między interwencją a punktami końcowymi w jednym badaniu (co nie znalazło potwierdzenia w wynikach Liu 2015). W trzech badaniach wykazano istotny związek z odległymi wznowami.</p> <p>Dla badań z zastosowaniem EndoPredict różnice między grupą wysokiego i niskiego ryzyka były powiązane z punktami końcowymi lub wykazywały niski odsetek odległych przerzutów w grupie niskiego ryzyka.</p> <p><u>Użyteczność kliniczna</u></p> <table border="1" data-bbox="427 900 2036 1366"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 900 589 959">Autor/rok badania</th> <th data-bbox="589 900 853 959">Populacja (N)</th> <th data-bbox="853 900 1133 959">Odsetek z chemioterapią przed badaniem</th> <th data-bbox="1133 900 1391 959">Odsetek z chemioterapią po badaniu</th> <th data-bbox="1391 900 1659 959">% zmiana w stosunku do chemioterapii</th> <th data-bbox="1659 900 2036 959">% zmiana w stosunku do terapii hormonalnej lub braku leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="427 959 2036 1002" style="text-align: center;">MammaPrint</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1002 589 1061">Drukker 2014</td> <td data-bbox="589 1002 853 1061">N = 414, T1-3, LN-</td> <td data-bbox="853 1002 1133 1061">49</td> <td data-bbox="1133 1002 1391 1061">37</td> <td data-bbox="1391 1002 1659 1061">4,3</td> <td data-bbox="1659 1002 2036 1061">29,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1061 589 1110">Pohl 2016</td> <td data-bbox="589 1061 853 1110">N=107, HR+ HER2-</td> <td data-bbox="853 1061 1133 1110">56,1</td> <td data-bbox="1133 1061 1391 1110">39,2</td> <td data-bbox="1391 1061 1659 1110">40</td> <td data-bbox="1659 1061 2036 1110">62</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1110 589 1166">Exner 2014</td> <td data-bbox="589 1110 853 1166">N = 75, stopień 1 lub 2, T1-3cm, HR+, HER2-</td> <td data-bbox="853 1110 1133 1166">41,3</td> <td data-bbox="1133 1110 1391 1166">33,3</td> <td data-bbox="1391 1110 1659 1166">9,1</td> <td data-bbox="1659 1110 2036 1166">32,3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1166 589 1222">Cusumano 2014</td> <td data-bbox="589 1166 853 1222">N = 194, T1-3N0-1</td> <td data-bbox="853 1166 1133 1222">60,8</td> <td data-bbox="1133 1166 1391 1222">60,8</td> <td data-bbox="1391 1166 1659 1222">34,6</td> <td data-bbox="1659 1166 2036 1222">22,3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1222 589 1270">Łącznie</td> <td data-bbox="589 1222 853 1270">N=790</td> <td data-bbox="853 1222 1133 1270">52,1</td> <td data-bbox="1133 1222 1391 1270">42,8</td> <td data-bbox="1391 1222 1659 1270">17,0</td> <td data-bbox="1659 1222 2036 1270">32,2</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="427 1270 2036 1313" style="text-align: center;">OncotypeDX</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1313 589 1366">Ozmen 2016</td> <td data-bbox="589 1313 853 1366">N = 165, T1-3N0-1mic, HR+ HER2-</td> <td data-bbox="853 1313 1133 1366">55,8</td> <td data-bbox="1133 1313 1391 1366">37</td> <td data-bbox="1391 1313 1659 1366">13,7</td> <td data-bbox="1659 1313 2036 1366">44,6</td> </tr> </tbody> </table> | Autor/rok badania | Populacja (N) | Odsetek z chemioterapią przed badaniem | Odsetek z chemioterapią po badaniu | % zmiana w stosunku do chemioterapii | % zmiana w stosunku do terapii hormonalnej lub braku leczenia | MammaPrint | | | | | | Drukker 2014 | N = 414, T1-3, LN- | 49 | 37 | 4,3 | 29,1 | Pohl 2016 | N=107, HR+ HER2- | 56,1 | 39,2 | 40 | 62 | Exner 2014 | N = 75, stopień 1 lub 2, T1-3cm, HR+, HER2- | 41,3 | 33,3 | 9,1 | 32,3 | Cusumano 2014 | N = 194, T1-3N0-1 | 60,8 | 60,8 | 34,6 | 22,3 | Łącznie | N=790 | 52,1 | 42,8 | 17,0 | 32,2 | OncotypeDX | | | | | | Ozmen 2016 | N = 165, T1-3N0-1mic, HR+ HER2- | 55,8 | 37 | 13,7 | 44,6 |
| Autor/rok badania | Populacja (N) | Odsetek z chemioterapią przed badaniem | Odsetek z chemioterapią po badaniu | % zmiana w stosunku do chemioterapii | % zmiana w stosunku do terapii hormonalnej lub braku leczenia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drukker 2014 | N = 414, T1-3, LN- | 49 | 37 | 4,3 | 29,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pohl 2016 | N=107, HR+ HER2- | 56,1 | 39,2 | 40 | 62 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Exner 2014 | N = 75, stopień 1 lub 2, T1-3cm, HR+, HER2- | 41,3 | 33,3 | 9,1 | 32,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cusumano 2014 | N = 194, T1-3N0-1 | 60,8 | 60,8 | 34,6 | 22,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Łącznie | N=790 | 52,1 | 42,8 | 17,0 | 32,2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OncotypeDX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ozmen 2016 | N = 165, T1-3N0-1mic, HR+ HER2- | 55,8 | 37 | 13,7 | 44,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | |
|----------------|-------------------------------------|------|------|------|------|--|
| Levine 2016 | N = 972, T1-4N0-1 mic, HR+ HER2- | 22 | 20,7 | 10,9 | 62,6 | |
| Leung 2016 | N = 146, T1-3N0-1 mic, HR+ | 52,1 | 37,7 | 4,3 | 31,6 | |
| Gilgorov 2015 | N = 100, T1-3N0-1 mic, HR+ HER2- | 52 | 25 | 10,9 | 61,2 | |
| Lee 2015 | N = 212, T1-3N0-1 mic, HR+ | 70,7 | 22,1 | 9,7 | 72,7 | |
| Jaafar 2014 | N = 47, T1-2N0, HR+ HER2- | 48,9 | 25,5 | 4,2 | 52,2 | |
| Davidson 2013 | N = 150, T1-3N0, HR+ HER2- | 41,3 | 31,3 | 17 | 48,4 | |
| Holt 2013 | N = 142, T1-3N0-1 mic, HR+ | 40,1 | 30,3 | 14,1 | 45,6 | |
| Biroschak 2013 | N = 50, T1-3N0, HR+ | 72 | 70 | 28,6 | 13,9 | |
| Ademuyiwa 2011 | N = 276, T1-3N0 HR+ HER2- | 45,3 | 32 | 22,5 | 56,8 | |
| Albanell 2011 | N = 107, T1-3N0, ER+ HER2- | 37 | 27 | 17,6 | 56,4 | |
| Lo 2010 | N = 89, T1-2N0, HR+ | 47,2 | 25,9 | 6,5 | 47,6 | |
| Henry 2009 | N = 29, T1-3N0, HR+ | 45 | 28 | 20 | 21,2 | |
| Oratz 2007 | N = 74, T1-3N0, HR+ | 48 | 48 | 20 | 21,2 | |
| Kuchel 2016 | N = 137, T1-3N0-1, HR+ HER2- | 50,4 | 27,7 | 18,2 | 62,3 | |
| Bargallo 2014 | N = 96, T1-3N0-1 ER+ HER2- | 48 | 31 | 16 | 45,7 | |
| Yamauchi 2014 | N = 96, T1-3N0-1 ER+ HER2- | 51 | 24 | 11,5 | 63,5 | |
| Fried 2014 | N = 111, T1-3N0-1, HR+ | 29,7 | 27,9 | 14,1 | 39,4 | |
| Cheung 2014 | N = 64, T1-2N0-1, HR+ HER2- | 61 | 55 | 16 | 20,5 | |
| Eiermann 2013 | N = 366, T1-3N0-1, HR+ HER2- | 57 | 46 | 25 | 38 | |
| De Boer 2013 | N = 151, T1-3N0-1, HR+ HER2- | 44,4 | 37,1 | 15,5 | 35,8 | |
| Geffen 2011 | N = 135, T1-2N0-1 | 47 | 36 | 13,9 | 38,1 | |
| Łącznie | N = 3743 | 50,2 | 30,6 | 14,6 | 51,1 | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | |
|--|--|---------------------------------|------|------|------|------|
| | PAM50/Prosigna | | | | | |
| | Martin 2015 | N = 200, T1-2N0, HR+ HER2- | 30 | 28 | 12,9 | 37,3 |
| | EndoPredict | | | | | |
| | Muller 2013 | N = 167, T1-3N1-3, HR+ HER2- | 63,8 | 47,7 | 34 | 53,2 |
| <p>Zidentyfikowano ogółem 28 badań, w których oceniano użyteczność kliniczną testów, w tym 22 dla OncotypeDX, cztery dla MammaPrint i po jednym dla Prosigna i Endopredict. Niemal we wszystkich badaniach porównywano (hipotetyczne) zastosowanie chemioterapii u tego samego pacjenta z wynikami testu genomowego i bez niego.</p> <p>Gdy wyniki były kumulowane dla jednego testu, spadek chemioterapii był najbardziej widoczny dla testu OncotypeDX (51,1%) w porównaniu do MammaPrint (32,2% spadek).</p> <p>Kluczowe wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testy profilowania genów w przypadku raka piersi we wczesnym okresie mają bardzo dobre możliwości prognostyczne. • Istnieje jednak duża zmienność w liczbie, jak i jakości dowodów klinicznych oraz ekonomicznych. • Oncotype DX oraz MammaPrint zostały zatwierdzone w prospektywnych (randomizowanych) badaniach klinicznych. • Podgrupy, dla których profilowanie genomowe ma największe korzyści, nie zostały jeszcze ustalone. | | | | | | |
| <p>EUnetHTA 2018²⁴¹</p> | <p>Stwierdzono, że zastosowanie MammaPrint ma znaczny i pozytywny wpływ na zdrowie i <i>well-being</i> kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium, ograniczając tym samym liczbę pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową, a w konsekwencji powiązane zdarzenia niepożądane, bez negatywnego wpływu na współczynnik przeżycia ogólnego (OS).</p> <p>W wyniku strategii wyszukiwania celem zbadania użyteczności klinicznej testu sygnatury 70-genów tj. MammaPrint zidentyfikowano tylko jedno badanie MINDACT (dwa badania w trakcie, w momencie tworzenia raportu).</p> <p>MINDACT to otwarte, randomizowane, 3-etapowe badanie z grupą kontrolną w populacji kobiet we wczesnym stadium raka piersi (n=6693, mediana okresu obserwacji – 5 lat, kobiety w wieku 18-70 lat z histologicznie potwierdzonym rakiem piersi). Badacze dążyli do dostarczenia prospektywnych dowodów na kliniczną użyteczność testu MammaPrint dodatkowo do standardu oceny ryzyka kliniczno-patologicznego. Podstawowym celem badania MINDACT było sprawdzenie, czy analiza genomu pacjentki może pomóc lekarzom w podjęciu trafnej decyzji, gdy pacjentce można oszczędzić chemioterapii po operacji raka piersi (tj. ocena, czy u pacjentów w grupie wysokiego klinicznego ryzyka i niskiego ryzyka genetycznego (CHR/GLR) u których pominięto chemioterapię, dolna granica 95% przedziału ufności dla wskaźnika 5-letnich przeżyć wolnych od przerzutów odległych (DFMS) wynosiłaby 92% lub więcej przy jednostronnej istotności wynoszącej 0,025).</p> <p><i>Wyniki w zakresie rozważanego punktu końcowego – OS:</i></p> <p>Dane w zakresie 10-letniego OS nie są jeszcze dostępne, w związku z czym rozważono krytyczną ocenę zastępczych punktów końcowych, tj. 5-letni DMFS, 5-letni OS i 5-letnie DFS.</p> <p>Pacjenci w grupie CHR/GLR [zgodnie z oceną <i>per protocol sensitive</i>, populacja chorych zgodnie z protokołem, w której wykluczono wszystkich pacjentów zakwalifikowanych w okresie zmiany ryzyka], którzy otrzymali chemioterapię po randomizacji na podstawie ryzyka klinicznego mieli 5-letni wskaźnik DMFS na poziomie 96,5% (95%CI: 94,1-97,9). Z kolei pacjenci, którzy nie otrzymywali chemioterapii (losowo przydzieleni na podstawie ryzyka genetycznego) wykazywali DMFS na poziomie 94% (95%CI: 91,4-95,8), tj. o 2,5% mniejszy wskaźnik (HR = 0,60; 95%CI: 0,34-1,06; p = 0,08). Wskaźnik 5-letniego przeżycia wolnego od choroby (DFS) u osób otrzymujących chemioterapię na podstawie ryzyka klinicznego wynosił 93,3% (95%CI: 90,3-95,4), podczas gdy u osób nie przyjmujących chemioterapii na podstawie ryzyka genetycznego wskaźnik ten</p> | | | | | |

²⁴¹ EUnetHTA Joint Action 3 WP4 (2018). Added value of using the gene expression signature test MammaPrint for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer. Pozyskano z: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA_assessment_mammaprint_final.pdf dostęp z 12.02.2019.

| Badanie wtórne | Wyniki |
|--|---|
| | <p>był o 4,5% mniejszy (95%CI: 85,7-91,3). Chociaż badanie to nie było wystarczające do oceny różnic statystycznych, skorygowany HR wynoszący 0,57 (95%CI: 0,37-0,87; p = 0,009) był statystycznie istotny. Pięcioletni OS był o 1,8% wyższy w grupie pacjentów, u których zastosowano narzędzie Adjuvant! Online (AOL) z HR = 0,54 (95%CI: 0,23-1,26), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (p = 0,154). 95%CI pięcioletniego DMFS i OS przekroczyło próg równoważności HR = 0,80, poddając w wątpliwość, że MammaPrint jako „badana interwencja nie jest gorsza”. Mając powyższe na uwadze, zastosowanie ww. testu w porównaniu do oceny ryzyka przy pomocy narzędzia AOL może spowodować zwiększenie ryzyka zgonu w badanej populacji. W przypadku organizacji HTA, które wykorzystują różnice ryzyka w ich ocenie, można sformułować ten sam wniosek. Mianowicie, różnice w poziomie ryzyka wynoszą 2,5% dla 5-letniego DMFS i 4,5% dla 5-letniego DFS oraz 1,8% dla 5-letniego OS. Różnica ryzyka 5-letniego DFS (4,5%) przekracza próg równoważności wynoszący 3%. Wyniki dla DMFS i OS nie przekraczają ww. progu natomiast biorąc pod uwagę szerokie przedziały ufności, uzasadnienie znajduje stwierdzenie, że zarówno dla 5-letniego DMFS i 5-letniego OS nie wykazano, że badana interwencja nie jest gorsza (nie wykazano wymaganej równoważności). Zgodnie z powyższym, 5-letni DFS dla decyzji dot. podjęcia leczenia na podstawie ryzyka klinicznego (chemioterapii) i postępowania terapeutycznego na podstawie MammaPrint (bez chemioterapii), był istotnie gorszy dla pacjentów z zastosowanym MammaPrint (p = 0,009).</p> <p><i>Wyniki w zakresie rozważanego punktu końcowego – QoL:</i></p> <p>Lepsza QoL była oczekiwaną korzyścią dla pacjentów nieotrzymujących chemioterapii w oparciu o wynik MammaPrint. Natomiast w badaniu MINDACT nie mierzono długoterminowych zmian w zakresie chorobowości jak poprawa QoL, osłabienie lub funkcjonowanie fizyczne. Chociaż długoterminowa QoL nie była bezpośrednio mierzona w badaniu MINDACT, to można dowodzić, że niektóre aspekty QoL przekładają się na inne punkty końcowe. QoL pacjentów otrzymujących chemioterapię adiuwantową zostanie zmniejszona z powodu efektów ubocznych chemioterapii podczas leczenia i krótko po nim w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymują chemioterapii. Ta korzyść dotycząca QoL w okresie podawania chemioterapii jest pośrednio znana z dowodów empirycznych. Jednakże informacje nt. QoL były uwzględnione w MINDACT, zatem wartość dodana produktu MammaPrint pod względem ww. jakości życia w długim okresie nie może być określona ilościowo.</p> <p><i>Wyniki w zakresie rozważanego punktu końcowego – krótko- i długoterminowe efekty uboczne chemioterapii:</i></p> <p>Oczekiwano mniejszej liczby krótko- i długoterminowych efektów ubocznych jako korzyści nieprzyjmowania chemioterapii, u pacjentów nieotrzymujących chemioterapii w oparciu o wynik testu MammaPrint. Efekty te zostały zmierzone w badaniu MINDACT, ale nie zostały opublikowane przez Cardoso et al. 2016.</p> <p><i>Wnioski w zakresie użyteczności klinicznej testu MammaPrint:</i></p> <p>Niezbędny jest okres 10-letniej obserwacji, aby wyciągnąć wniosek, czy dodatkowe podejście do oceny ryzyka (AOL wraz z MammaPrint) ma większą użyteczność kliniczną w porównaniu z podejmowaniem decyzji dot. leczenia opartym jedynie o AOL. Jednak wyniki badania MINDACT wskazują, że 23% kobiet, które miały niski wskaźnik ryzyka wg MammaPrint i nie potrzebowały chemioterapii, zostałyby na nią skierowanych, gdyby opierano się wyłącznie na modelach komputerowych, biorących pod uwagę takie dane jak wysoka złośliwość guza i zajęcie węzłów chłonnych. Spośród wszystkich pacjentów o wysokim ryzyku klinicznym zastosowanie testu MammaPrint w prowadzeniu leczenia chemioterapeutycznego doprowadziłoby do zmniejszenia stosowania chemioterapii adiuwantowej u 1550 z 3356 pacjentów (46,2%).</p> |
| <p>Chang 2017²⁴² CCO 2016²⁴³</p> | <p>Wyniki dla punktów końcowych oceniających wartość prognostyczną/predykcyjną testów GEP:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Walidacja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko miejscowego/odległego nawrotu • 50-punktowa zmiana RS dla nawrotów • przeżycie całkowite • przeżycie wolne od nawrotu 2. Wpływ wyników testów GEP (Oncotype DX lub MammaPrint) na planowanie leczenia chemioterapią: <ul style="list-style-type: none"> • rekomendowane leczenie przed wynikami badania GEP • rekomendowane leczenie po wynikach badania GEP. <p>Wyniki dla punktów końcowych oceniających wartość prognostyczną testów GEP:</p> |

²⁴² Chang, M., Souter, L. H., Kamel-Reid, S., Rutherford, M., Bedard, P., Trudeau, M., . . . Eisen, A. (2017). Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Current Oncology*, 24(5), e403-e422.

²⁴³ Chang, M. C. (2016). Clinical Utility of Multigene Profiling Assays in Invasive Early-Stage Breast Cancer. *Cancer Care Ontario*.

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | |
|--|-------------------|--|-------------|---|----------------|
| | Autor/rok badania | Poziom dowodów | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
| Ryzyko miejscowego nawrotu po 10 latach | | | | | |
| Fitzal 2015 | B | N=1324 Pacjentki po przebytej menopauzie, leczone hormonalnie ER+ HER2- N0: 937 (70,8%) N1-3: 350 (26,4%) N4-9+: 37 (2,8%) | EndoPredict | Grupy ryzyka wyodrębnione na podstawie wyników EndoPredict: Niskie ryzyko: n=641 (48,4%), Wysokie ryzyko: n= 683 (51,6%) Ryzyko wznowy miejscowej po 10 latach było wyższe u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka niż u pacjentów z grupy niskiego ryzyka HR: 1,31 (95% CI: 1,16-1,48); p <0,005. | |
| Ryzyko odległego nawrotu w ciągu 5 lat | | | | | |
| van de Vijver 2002 (Cardoso 2008) | C | N=295 ER+: 226 (76,6%) ER-: 69 (23,4%) N0: 151 (51,2%) N+: 144 (48,8%) | MammaPrint | Porównanie pacjentów ze złym rokowaniem na podstawie wyniku MammaPrint (n=180) vs pacjentów z dobrym rokowaniem (n=115). Podgrupa pacjentów N0: OR: 15,3 (95% CI: 1,8-127); p=0,003 Podgrupa pacjentów N+: OR: 13,7 95% CI: 3,1-61; p<0,001 | |
| Drukker 2013 | C | N=427 ER+: 342 ER-: 85 PR+: 293 PR-: 133 PR nieznanne: 1 HER2+: 48 HER2-: 358 HER2 nieznanne: 21 | MammaPrint | Niskie ryzyko MammaPrint i niskie ryzyko Adjuvant!Online: 95,3% (95% CI: 90,9-100) Wysokie ryzyko MammaPrint i wysokie ryzyko Adjuvant!Online: 89,8% (95% CI: 85,1-94,8) Niskie ryzyko MammaPrint i wysokie ryzyko Adjuvant!Online: 98,4% (95% CI: 96,1-100) Wysokie ryzyko MammaPrint i niskie ryzyko Adjuvant!Online: 100% (95% CI: 100-100) | |
| Drukker 2014 | C | N=427 ER+: 342 ER-: 85 PR+: 293 PR-: 133 PR nieznanne: 1 HER2+: 48 HER2-: 358 HER2 nieznanne: 21 | MammaPrint | Grupa wysokiego ryzyka vs grupa niskiego ryzyka p=0,03. Niskie ryzyko (n=219): 97,0% (95% CI: 94,7-99,4) Wysokie ryzyko (n=208): 91,7% (95% CI: 87,9-95,7) | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | |
|--|--------------|---|--|-------------|---|
| | Sestak 2013 | B | N=940 ER+ HER2+: 95 HER2-: 845 N0: 683 N+: 257 | Oncotype DX | W badaniu zastosowano zmianę wskaźnika wiarygodności (LR- $\Delta\chi^2$), aby ilościowo zmierzyć względną ilość informacji dostarczonych przez jeden wynik w porównaniu z innym. Pacjenci ogółem: Analiza jednowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla RS: 24,2 (p<0,001) Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla RS: 13,22 (p<0,001) Analiza jednowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla ROR: 37,32 (p<0,001) Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla ROR: 11,41 (p<0,001) Pacjenci N- Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla RS: 14,52 (p<0,001) Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla ROR: 10,41 (p=0,001) Pacjenci N+ Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla RS: 0,81 (p=0,40) Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla ROR: 1,33 (p=0,20) Pacjenci HER2- Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla RS: 10,35 (p=0,001) Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla ROR: 8,69 (p=0,003) Pacjenci HER2- lub N- (n=615) Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla RS: 6,84 (p=0,008) Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla ROR: 8,61 (p=0,008) Pacjenci HER2- lub N+ (n=230) Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla RS: 4,01 (p=0,05) Analiza wielowymiarowa LR- $\Delta\chi^2$ dla ROR: 1,96 (p=0,20) |
| Ryzyko odległego nawrotu po 10 latach | | | | | |
| | Paik 2004 | B | N=668 N-; ER+ Pacjentki leczone tamoksyfenem | Oncotype DX | Niskie ryzyko (RS <18): 6,8% (95% CI: 4,0-9,6) Pośrednie ryzyko (RS 18-30): 14,3% (95% CI: 8,3-20,3) Wysokie ryzyko (RS ≥30): 30,5% (95% CI: 23,6-37,4) Niskie ryzyko (RS <18) vs wysokie ryzyko (RS ≥30): p<0,001 |
| | Dowsett 2010 | B | N=1231 N0: 872 (70,8%) N1-3: 243 (19,7%) N≥4: 63 (5,1%) Nieznany: 53 (4,3%) ER+ | Oncotype DX | Ryzyko odległego nawrotu w 9 roku po zabiegu Pacjenci N0: Niskie ryzyko (RS <18): 4% (95% CI: 3-7) Pośrednie ryzyko (RS 18-30): 12% (95% CI: 8-18) Wysokie ryzyko (RS ≥31): 25% (95% CI: 17-34) Pacjenci N+: Niskie ryzyko (RS <18): 17% (95% CI: 12-24) Pośrednie ryzyko (RS 18-30): 28% (95% CI: 20-39) |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | |
|----------------|--------|--|--|-------------------------|---|
| | | | | | <p>Wysokie ryzyko (RS ≥ 31): 49% (95% CI: 35-64)</p> <p>Informacje prognostyczne wykraczające poza informacje prognostyczne CTS na podstawie ryzyka nawrotu odległego po 10 latach.</p> <p>W badaniu zastosowano zmianę wskaźnika wiarygodności (LR-$\Delta\chi^2$), aby ilościowo zmierzyć względną ilość informacji dostarczonych przez jeden wynik w porównaniu z innym.</p> <p>Pacjenci N- lub HER2- LR-$\Delta\chi^2$ dla RS: 10,2 (p=0,001) LR-$\Delta\chi^2$ dla ROR: 23,4 (p<0,001)</p> <p>Pacjenci N- LR-$\Delta\chi^2$ dla RS: 15,0 (p<0,001) LR-$\Delta\chi^2$ dla ROR: 24,6 (p<0,001)</p> |
| Dowsett 2013 | B | | N=1007 ER+ N0: 739 N+: 268 | Oncotype DX vs Prosigna | <p>Nawrót odległy w latach 5-10</p> <p>W badaniu zastosowano zmianę wskaźnika wiarygodności (LR-$\Delta\chi^2$), aby ilościowo zmierzyć względną ilość informacji dostarczonych przez jeden wynik w porównaniu z innym.</p> <p>Pacjenci ogółem</p> <p>Analiza jednowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla RS: 12,17 (p<0,001) Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla RS: 5,55 (p=0,02) Analiza jednowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla ROR: 40,64 (p<0,001) Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla ROR: 16,29 (p<0,001)</p> <p>Pacjenci N- Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla RS: 1,01 (p=0,30) Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla ROR: 8,93 (p=0,003)</p> <p>Pacjenci N+ Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla RS: 5,17 (p=0,02) Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla ROR: 8,37 (p=0,004)</p> <p>Pacjenci HER2- Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla RS: 2,81 (p=0,09) Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla ROR: 18,18 (p<0,001)</p> <p>Pacjenci HER2- lub N- (n=615) Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla RS: 2,23 (p=0,10) Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla ROR: 13,85 (p<0,001)</p> <p>Pacjenci HER2- lub N+ (n=230) Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla RS: 0,38 (p=0,50) Analiza wielowymiarowa LR-$\Delta\chi^2$ dla ROR: 4,78 (p=0,03)</p> |
| Sestak 2013 | B | | N=940 ER+ HER2+: 95 HER2-: 845 N0: 683 N+: 257 | Oncotype DX vs Prosigna | |
| Gnant 2015 | B | | N=543 N+ (1N lub 2-3N) ER+ Pacjentki leczone tamoksyfenem | Prosigna | <p>Pacjenci N+ (1N)</p> <p>Niskie ryzyko ROR: 6,6% (95% CI: 3,3-12,8) Pośrednie ryzyko ROR: 15,5% (95% CI: 9,5-25,0) Wysokie ryzyko ROR: 25,5% (95% CI: 17,5-36,1)</p> |

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | |
|--|---|---|-------------|--|---|
| | | | | | <p>Luminal A: 8,4% (95% CI: 5,3-13,3) Luminal B: 25,3% (95% CI: 17,4-36,0)</p> <p>Ryzyko nawrotu odległego po 10 latach u pacjentów 1N było istotnie różne między grupami ryzyka ROR ($p = 0,0002$) i między podgrupami Luminal A i Luminal B ($p < 0,0001$).</p> <p>Pacjenci N+ (2-3N) Niskie i pośrednie ryzyko ROR: 12,5% (95% CI: 6,6-22,8) Wysokie ryzyko ROR: 33,7% (95% CI: 25,5-43,8) Luminal A: 16,5% (95% CI: 10,7-24,8) Luminal B: 38,8% (95% CI: 27,2-53,2)</p> <p>Ryzyko nawrotu odległego po 10 latach u pacjentów 2-3N było istotnie różne między grupami ryzyka ROR oraz między podgrupami Luminal A i Luminal B (nie podano wartości p).</p> |
| Dubsky 2013 | B | N=1702 Pacjentki po przebytej menopauzie, leczone hormonalnie ER+ HER2- | EndoPredict | | <p>Większa wartość prognostyczna dodana w przypadku zastosowania EndoPredict w porównaniu do zastosowania parametrów klinicznych ($p < 0,001$).</p> <p>Po 10 latach całkowity brak nawrotu (według oceny EPclin – System oceny nawrotu oparty na połączeniu wskaźnika EndoPredict, oceny statusu węzłów chłonnych i rozmiaru guza)</p> |
| Ryzyko odległego nawrotu po 5-10 latach | | | | | |
| Sestak 2015 | B | N=2137 Pacjentki po przebytej menopauzie, otrzymujące przez 5 lat terapię hormonalną, bez nawrotu w pierwszych 5 latach. ER+ N0: 1580 N+: 557 | Prosigna | | <p>Niskie ryzyko: 2,4% (95% CI: 1,6-3,5) Pośrednie ryzyko: 8,3% (95% CI: 6,1-11,2) Wysokie ryzyko: 16,6% (95% CI: 13,1-20,9)</p> <p>Pacjentki N-: większa wartość prognostyczna dodana przez ROR w porównaniu do CTS LR-χ^2: 30,95 vs. 21,48 (analiza jednozmiennowa) LR-χ^2: 17,25 vs. 7,79 (analiza dwuzmiennowa)</p> <p>Pacjentki N+: większa wartość prognostyczna dodana przez ROR w porównaniu do CTS LR-χ^2: 35,60 vs. 25,67 (analiza jednozmiennowa)</p> <p>Pacjentki HER2-, N-: większa wartość prognostyczna dodana przez ROR w porównaniu do CTS (nie raportowano wyników).</p> |
| Ryzyko odległego nawrotu po 5-15 latach | | | | | |
| Filipits 2014 | B | N=1246 N0: 919 N+: 327 ER+ Pacjentki po przebytej menopauzie leczone tamoksyfenem lub tamoksyfenem i anastrozolem | Prosigna | | <p>Niskie ryzyko: AR: 2,4% Wysokie ryzyko: AR: 17,5%</p> |

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | |
|---|---|--|-------------|--|--|
| 50-punktowa zmiana RS dla nawrotów odległych (5 vs. 55) | | | | | |
| Dowsett 2010 | B | N=1231 N0: 872 (70,8%) N1-3: 243 (19,7%) N≥4: 63 (5,1%) Nieznany: 53 (4,3%) ER+ | Oncotype DX | HR dla pacjentów N0: 5,25 (95% CI: 2,84-9,73; p<0,001) HR dla pacjentów N+: 3,47 (95% CI: 1,64-7,38; p=0,002) | |
| Ryzyko nawrotu miejscowo-regionalnego po 10 latach | | | | | |
| Mamounas 2010 | B | N=895 N-; ER+ Pacjentki leczone tamoksyfenem | Oncotype DX | Istotny statystycznie związek pomiędzy RS a ryzykiem wystąpienia nawrotu miejscowo-regionalnego (log-rank p<0,001). 10-letnie ryzyko nawrotu miejscowo-regionalnego (Kaplan-Meier): (p<0,001) Niskie ryzyko (RS <18): 4,3% (95% CI: 2,3-6,3) Pośrednie ryzyko (RS 18-30): 7,2% (95% CI: 3,4-11) Wysokie ryzyko (RS ≥31): 15,8% (95% CI: 10,4-21,2) | |
| 50-punktowa zmiana RS dla wieloczynnikowego²⁴⁴ ryzyka nawrotów miejscowo-regionalnych | | | | | |
| Mamounas 2010 | B | N=895 N-; ER+ Pacjentki leczone tamoksyfenem | Oncotype DX | HR: 2,16 (95% CI: 1,26-3,68; p=0,007) | |
| Przeżycie całkowite po 5 latach | | | | | |
| van de Vijver 2002 (Cardoso 2008) | C | N=295 ER+: 226 (76,6%) ER-: 69 (23,4%) N0: 151 (51,2%) N+: 144 (48,8%) | MammaPrint | Ogólne dobre rokowanie: 97,4% ± 1,5% ²⁴⁵ Ogólne złe rokowanie: 74,1% ± 3,3% Dobre prognozy, N0: 96,7% ± 2,3% Dobre prognozy, N+: 98,2% ± 1,8% Słabe prognozy, N0: 71,5% ± 4,8% Słabe prognozy, N+: 76,5% ± 4,6% ²⁴⁶ | |
| Przeżycie całkowite po 10 latach | | | | | |
| Paik 2004 | B | N=668 N-; ER+ | Oncotype DX | Istotny statystycznie związek pomiędzy RS a całkowitym przeżyciem po 10 latach (p<0,001) | |

²⁴⁴ Analiza wieloczynnikowa uwzględniała: wiek, wielkość guza, rodzaj leczenia początkowego, stopień zaawansowania guza

²⁴⁵ Wskaźnik przeżycia całkowitego ± błąd standardowy (SE)

²⁴⁶ W pełnym tekście badania raportowane są wartości HR dla OS i PFS

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | |
|---|---|--------|---|-------------|---|
| | | | Pacjentki leczone tamoksyfenem | | |
| Dowsett 2010 | B | | N=1231 N0: 872 (70,8%) N1-3: 243 (19,7%) N≥4: 63 (5,1%) Nieznany: 53 (4,3%) ER+ | Oncotype DX | Przeżycie całkowite w 9 roku po zabiegu Pacjenci N0: Niskie ryzyko (RS <18): 88% Pośrednie ryzyko (RS 18–30): 84% Wysokie ryzyko (RS ≥31): 73% Pacjenci N+: Niskie ryzyko (RS <18): 74% Pośrednie ryzyko (RS 18–30): 69% Wysokie ryzyko (RS ≥31): 54% |
| van de Vijver 2002 (Cardoso 2008) | C | | N=295 ER+: 226 (76,6%) ER-: 69 (23,4%) N0: 151 (51,2%) N+: 144 (48,8%) | MammaPrint | Ogólne dobre rokowanie: 94,5% ± 2,6% Ogólne złe rokowanie: 54,6% ± 4,4% Dobre prognozy, N0: 96,7% ± 2,3% Dobre prognozy, N +: 92,0% ± 4,8% Słabe prognozy, N0: 49,6% ± 6,1% Słabe prognozy, N +: 59,5% ± 6,3% |
| Przeżycie wolne od nawrotu | | | | | |
| Liu 2015 | B | | N=1094 LuminalA: 27,6% LuminalB: 22,5% Przerzutowy rak piersi HER2+: 17,0% Typ podstawny: 32,9% ER+: 58,3% ER-: 41,7% N0: 29,7% N1–3: 42,5% N4–10: 22,0% N>10: 5,8% | Prosigna | Niskie ryzyko ROR: 3,4% Pośrednie ryzyko ROR: 17,9% Wysokie ryzyko ROR: 78,7% W analizie jednoczynnikowej nie odnotowano istotnego wpływu grup ryzyka na czas przeżycia bez nawrotu. Porównanie pomiędzy grupami wysokiego ROR, pośredniego ROR i niskiego ROR – HR: 1,27 (95% CI: 0,83 do 1,95; p = 0,28) W analizie wieloczynnikowej (skorygowanej o charakterystykę pacjenta i guza) wyższy ciągły ROR był związany z krótszym przeżyciem bez nawrotu (p=0,03), przypisanie do grupy ryzyka nie miało znaczenia prognostycznego (p=0,31). Podtyp wewnętrzny (Luminal A, Luminal B) miał znaczący wpływ prognostyczny na przeżycie bez nawrotów (p = 0,002). |
| Przeżycie wolne od nawrotu odległego | | | | | |
| Filipits 2014 | B | | N=1246 N0: 919 N+: 327 ER+ | Prosigna | Pacjenci ogółem: Przeżycie wolne od nawrotu odległego znacząco różniło się pomiędzy pacjentami w grupie wysokiego ryzyka i pacjentów w grupie niskiego ryzyka HR: 6,90 (95% CI: 3,08-15,45; p <0,001). Pacjenci N0: |

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|-----------|--|------------|--|-------------------|----------------|-----------|--------------------------|--------|--|--|--|--|--|
| | | | Pacjentki po przebytej menopauzie, leczone tamoksyfenem lub tamoksyfenem i anastrozolem | | Przeżycie wolne od nawrotu odległego znacząco różnie pomiędzy pacjentami w grupie wysokiego ryzyka i pacjentów w grupie niskiego ryzyka HR: 4,74 (95% CI: 1,89-11,87; p<0,001). Pacjenci N+: Brak możliwości oszacowania HR z uwagi na brak wystąpienia późnych odległych nawrotów w grupie pacjentów z niskim ryzykiem. | | | | | | | | | | |
| Przeżycie wolne od nawrotu odległego po 5 latach | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drukker 2013 | C | | N=427 ER+: 342 ER-: 85 PR+: 293 PR-: 133 PR nieznanne: 1 HER2+: 48 HER2-: 358 HER2 nieznanne: 21 | MammaPrint | Niskie ryzyko MammaPrint i niskie ryzyko Adjuvant!Online: 94,3% (95% CI: 89,5-99,3) Wysokie ryzyko MammaPrint i wysokie ryzyko Adjuvant!Online: 88,7% (95% CI: 83,8-93,8) Niskie ryzyko MammaPrint i wysokie ryzyko Adjuvant!Online: 97,6% (95% CI: 94,9-100) Wysokie ryzyko MammaPrint i niskie ryzyko Adjuvant!Online: 94,6% (95% CI: 87,6-100) | | | | | | | | | | |
| <p>AR (absolute risk) – ryzyko absolutne CHT – chemioterapia CTS (clinical treatment score) – wskaźnik nawrotu opracowany na podstawie cech guza i pacjenta ER-/+ – status receptora estrogenowego HER2-/+ – status receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 HR (hazard ratio) – hazard względny określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego zdarzenia w określonej grupie w określonym czasie HT – leczenie hormonalne LR - (likelihood ratio) – wskaźnik wiarygodności N-/+ – status regionalnych węzłów chłonnych OR (odds ratio) – iloraz szans PR-/+ – status receptora progesteronowego ROR (risk of recurrence) – ryzyko nawrotu. Wskaźnik ryzyka nawrotu w skali od 1-100. Opiera się na ocenie informacji genetycznej pozyskanej z tkanki nowotworowej, wielkości guza i wewnętrznym podtypie RR (relative risk) – ryzyko względne określa, ile razy wzrosło (lub spadło) prawdopodobieństwo wystąpienia danego punktu końcowego w określonej grupie po zastosowaniu danej interwencji RS (recurrence score) – wskaźnika ryzyka nawrotu nowotworu określony za pomocą testu Oncotype DX. Im mniejszy wynik, tym niższa szansa nawrotu tym samym mniejsza szansa, że chory odniesie korzyść terapeutyczną z zastosowania chemioterapii.</p> <p>Wyniki dla punktów końcowych oceniających wartość predykcyjną testów GEP:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Autor/rok badania</th> <th>Poziom dowodów</th> <th>Populacja</th> <th>Interwencja / Komparator</th> <th>Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Ryzyko nawrotu odległego u pacjentów po 5 latach</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | Autor/rok badania | Poziom dowodów | Populacja | Interwencja / Komparator | Wyniki | Ryzyko nawrotu odległego u pacjentów po 5 latach | | | | |
| Autor/rok badania | Poziom dowodów | Populacja | Interwencja / Komparator | Wyniki | | | | | | | | | | | |
| Ryzyko nawrotu odległego u pacjentów po 5 latach | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | |
|--|-------------|---|---|-------------|---|
| | Albain 2010 | B | N=367 Pacjentki po przebytej menopauzie, leczone chemio-hormono- terapią ER+ N+ | Oncotype DX | Ryzyko odległego nawrotu w pierwszych 5 latach HR: 5,55 (95% CI: 2,32-3,28; p=0,0002) |
| Ryzyko nawrotu odległego u pacjentów leczonych chemioterapią po 10 latach | | | | | |
| | Paik 2006 | B | N=651 Pacjentki leczone tamoksyfenem lub tamoksyfenem i chemioterapeutykami ER+ N- | Oncotype DX | Stratyfikacja ryzyka: Niskie ryzyko (RS <18): n=353 (54,2%) Pośrednie ryzyko (RS 18–30): n=134 (20,6%) Wysokie ryzyko (RS ≥31): n=164 (25,2%) Ryzyko nawrotu odległego u pacjentów leczonych CHT po 10 latach: Niskie ryzyko (RS <18): RR=1,31 (95% CI: 0,46-3,78) Pośrednie ryzyko (RS 18–30): RR=0,61 (95% CI: 0,24-1,59) Wysokie ryzyko (RS ≥31): RR=0,26 (95% CI: 0,13-0,53) Bezwzględna zmiana (średnia ± błąd standardowy) w 10-letnim wskaźniku nawrotu odległego: Niskie ryzyko (RS <18): wzrost o 1,1% ± 2,2% Pośrednie ryzyko (RS 18–30): wzrost o 1,8% (brak danych na temat SE) Wysokie ryzyko (RS ≥31): spadek o 27,6% ± 8,0% |
| | Albain 2010 | B | N=367 Pacjentki po przebytej menopauzie, leczone chemio-hormono- terapią ER+ N+ | Oncotype DX | Ryzyko nawrotu odległego (50-punktowa zmiana wskaźnika RS) w latach 1-10 HR: 2,64 (95% CI: 1,33-5,27; p=0,006) Ryzyko odległego nawrotu w latach 5-10 HR: 0,86 (95% CI: 0,27-2,74; p=0,80) |
| Przeżycie całkowite | | | | | |
| | Albain 2010 | B | N=367 Pacjentki po przebytej menopauzie, leczone chemio-hormono- terapią ER+ N+ | Oncotype DX | Poprawa przeżycia wolnego od choroby u pacjentów leczonych chemioterapią (cyklofosfamid, doksorubicyna i fluorouracyl), którzy mieli wysoki RS (≥31). HR=0,59 (95% CI: 0,35-1,01; log-rank p=0,033) Brak poprawy przeżycia wolnego od choroby u pacjentów z niskim lub średnim RS. Niskie ryzyko (RS <18): HR=1,02 (95% CI: 0,54-1,93; log-rank p=0,97) |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | |
|--|--|---|--|--|
| | Pośrednie ryzyko (RS 18–30): HR=0,72 (95% CI: 0,39-1,31; log-rank p=0,48) | | | |
| | <p>AR (absolute risk) – ryzyko absolutne CHT – chemioterapia CTS (clinical treatment score) – wskaźnik nawrotu opracowany na podstawie cech guza i pacjenta ER–/+ – status receptora estrogenowego HER2–/+ – status receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 HR (hazard ratio) – hazard względny określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego zdarzenia w określonej grupie w określonym czasie HT – leczenie hormonalne LR - (likelihood ratio) – wskaźnik wiarygodności N–/+ – status regionalnych węzłów chłonnych OR (odds ratio) – iloraz szans PR–/+ – status receptora progesteronowego ROR (risk of recurrence) – ryzyko nawrotu. Wskaźnik ryzyka nawrotu w skali od 1-100. Opiera się na ocenie informacji genetycznej pozyskanej z tkanki nowotworowej, wielkości guza i wewnętrznym podtypie RR (relative risk) – ryzyko względne określa, ile razy wzrosło (lub spadło) prawdopodobieństwo wystąpienia danego punktu końcowego w określonej grupie po zastosowaniu danej interwencji RS (recurrence score) – wskaźnika ryzyka nawrotu nowotworu określony za pomocą testu Oncotype DX. Im mniejszy wynik, tym niższa szansa nawrotu tym samym mniejsza szansa, że chory odniesie korzyść terapeutyczną z zastosowania chemioterapii.</p> | | | |
| Wyniki dla punktów końcowych oceniających wpływ wyników testów GEP (Oncotype DX lub MammaPrint) na planowanie leczenia chemioterapią: | | | | |
| Autor/rok badania | Poziom dowodów | Populacja | Rekomendowane leczenie przed wynikami badania GEP | Rekomendowane leczenie po wynikach badania GEP |
| Oncotype DX | | | | |
| Albanell 2012 | D | N= 107 ER+ HER2– N– Guz ≥ 1 cm lub 1 niekorzystna cecha histologiczna PR+: 84% PR–: 15% PR nieznan: 1% | Onkolodzy wypełnili kwestionariusz z planowanym zaleceniem leczenia i poziomem zaufania do danego zalecenia Zalecono stosowanie adiuwantowej CHT u 39/107 (36%) pacjentów Zalecono stosowanie adiuwantowej HT 68/107 (64%) pacjentów | Onkolodzy wypełnili kwestionariusz określający ich ostateczne zalecenie dot. leczenia i poziom zaufania do danego zalecenia Adjuwantową CHT zaoferowano 29/107 (27%) pacjentom Zmiana decyzji o leczeniu u 32% pacjentów (95% CI, 26-34%; n = 34). 22 pacjentów zmieniono z grupy CHT do wyłącznie HT 12 pacjentów zmieniono z grupy HT do CHT |
| Bargallo 2015 | D | N= 96 ER+ HER2– Stadium: I-IIIa | Przypadki były omawiane przez multidyscyplinarny zespół przed i po teście Oncotype DX 48% pacjentów (n = 46) otrzymało rekomendację do leczenia CHT | Przypadki były omawiane przez multidyscyplinarny zespół przed i po teście Oncotype DX Zmiana decyzji o leczeniu u 32% (n = 31) pacjentów |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | |
|----------------|---------------|---|---|--|---|
| | | | N0: n=62 N1-3: n=33 N1mikroprzerzuty n=1 | 52% pacjentów (n = 50) otrzymało rekomendację do leczenia HT | N0: n=17/62 N+:n=14/34 Odsetek pacjentów, którzy otrzymali CHT znacznie się zmniejszył (48% vs. 34%; p = 0,024) |
| | de Boer 2013 | D | N= 151 ER+, PR+: n=136 ER+, PR-: n=14 ER-, PR+: n=1 HER2- N0: n=101 N+: n=50 | Przypadki omawiane na spotkaniach multidyscyplinarnych N0: Adjuwantowa HT dla n=71 Adjuwantowa CHT dla n=30 N+ Adjuwantowa HT dla n=13 Adjuwantowa CHT dla n=37 | Przypadki omawiane na spotkaniach multidyscyplinarnych N0: Zmiana decyzji o leczeniu u 24% pacjentów (p = 0,02) Zmiana z HT na CHT u 12/71 pacjentów Zmiana z CHT na HT u 12/30 pacjentów N+: Zmiana decyzji o leczeniu u 26% pacjentów (p = 0,141) Zmiana z HT na CHT w 1/13 Zmiana z CHT na HT w 12/37 |
| | Eiermann 2013 | D | N= 366 ER+ HER2- N0-3 Guz \geq 1 cm lub 1 niekorzystna cecha histologiczna PR+: 89% PR-: 11% | Przypadki omawiane na wielodyscyplinarnej komisji Zalecenie dotyczące leczenia uzupełniającego na podstawie danych klinicznych i histopatologicznych Adjuwantowa CHT dla 209/366 (57%) pacjentów Adjuwantowa HT dla 154/366 (42%) pacjentów Tylko CHT dla 1/366 (0,3%) pacjenta Obserwacja dla 2/366 (0,5%) pacjentów | Przypadki omawiane na wielodyscyplinarnej komisji Zalecenie dotyczące leczenia adjuwantowego na podstawie uzupełnienia danych pacjenta o wynik RS (Oncotype DX) Zmiana decyzji o leczeniu u 121 pacjentów (33%; 95% CI: 28,3–38,1) Zmiana z adjuwantowej CHT na HT u 79/209 pacjentów Zmiana z adjuwantu HT na CHT u 39/154 pacjentów |
| | Levine 2015 | D | N= 1000 ER+ HER2- (n=994/1000) N0: n=921 N1mikroprzerzuty: n=72 N1: n=1 Guz; mediana 1,7 cm (0,2-9,0) | Adjuwantowa HT u 433/972 (45%) pacjentów Adjuwantowa CHT u 211/972 (22%) pacjentów Brak pewności dot. zalecenia u 328/972 (34%) | Wyniki RS dostępne były dla 972 pacjentów Zalecenie dotyczące leczenia pozostało niezmienione u 464 (48%) pacjentów Zalecenie dotyczące leczenia zmieniło się z niepewnego lub CHT na HT u 365 (38%) pacjentów Zalecenie dotyczące leczenia zmieniło się z niepewnego lub bez CHT na CHT u 143 (15%) pacjentów |
| | Lo 2010 | D | N= 89 ER+ N- HER2+: 7% HER2-: 93% | Zarówno onkolodzy, jak i pacjenci wypełniali kwestionariusze przed wykonaniem testu Oncotype DX z wyborem leczenia | Ostateczna decyzja o leczeniu po wynikach testu Oncotype DX Brak zmiany n = 61 (68,5%) Zmieniono z HT na CHT u 3 (3,4%) pacjentów Zmieniono z CHT na HT u 20 (22,5%) pacjentów Zmieniono z HT lub CHT na ekwiwalent u 5 (5,6%) pacjentów |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | |
|--|------------|--|---|---|
| | MammaPrint | | | |
| Cusumano 2014 ²⁴⁷ | D | | N= 194 ER+: n=167 ER-: n=27 HER2+: n=24 HER2-: n=170 N0: n=129 N1-3: n=63 Status N nieznany: n=2 | Przypadki pacjentów omawiane z wynikami testu MammaPrint i bez nich w 4 krajach europejskich Ocena ryzyka MP Niskie ryzyko: n=85 Wysokie ryzyko: n=109 Zespół holenderski – 14% spadek (z 76% do 62%) odsetka pacjentów, u których zalecano zastosowania chemioterapii adjuwantowej Zespół belgijski – zmiana zalecenia dot. leczenia u 22% pacjentów (u 11 z 102 pacjentów, w tym u 11 z CHT na HT oraz u 11 z HT na CHT) Zespół włoski – 13% wzrost (59% do 73%) odsetka pacjentów, u których zalecano zastosowanie chemioterapii adjuwantowej Zespół hiszpański – 2% spadek (dokładnie 1,5% z 60,3% do 58,8%) odsetka pacjentów, u których zalecano zastosowanie chemioterapii adjuwantowej MammaPrint zwiększył odsetek zaleceń dot. chemioterapii adjuwantowej pomiędzy instytucjami we wszystkich przypadkach od 57% do 79% U pacjentów z ER +, HER2- MP zwiększył odsetek zgodnych zaleceń dot. stosowania lub nie chemioterapii adjuwantowej z 51% do 75%. |
| <p><i>CHT – chemioterapia</i> <i>ER-/+</i> – status receptora estrogenowego <i>HER2-/+</i> – status receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 <i>HT – leczenie hormonalne</i> <i>N-/+</i> – status regionalnych węzłów chłonnych <i>PR-/+</i> – status receptora progesteronowego <i>RS (recurrence score) – wskaźnika ryzyka nawrotu nowotworu określony za pomocą testu Oncotype DX. Im mniejszy wynik, tym niższa szansa nawrotu tym samym mniejsza szansa, że chory odniesie korzyść terapeutyczną z zastosowania chemioterapii.</i></p> | | | | |
| Poziom dowodów: | | | | |
| Kategoria badania | | | Poziom dowodów | |
| <p>A – Randomizowane badanie kliniczne zaprojektowane w celu oceny biomarkera nowotworowego lub badania biomarkera jako interwencji. B – Randomizowane badanie kliniczne oceniające interwencję leczniczą, która nie jest biomarkerem nowotworowym lub badaniem biomarkera; badanie prospektywnie włącza i prowadzi obserwację pacjentów oraz zbiera próbki nowotworów, a następnie wykorzystuje retrospektywnie zarchiwizowaną tkankę nowotworu w celu oceny biomarkera nowotworowego lub badania biomarkera.</p> | | | <p>IA – 1 badanie kategorii A IB – co najmniej 2 badania kategorii B ze spójnymi wynikami II – badanie kategorii B, lub wiele badań kategorii B z niespójnymi wynikami, lub co najmniej 2 badania kategorii C ze spójnymi wynikami III – 1 badanie kategorii C lub wiele badań kategorii C z niespójnymi wynikami IV – dowolna liczba badań kategorii D (dowody poziomu IV nie są wystarczające do określenia użyteczności klinicznej)</p> | |

²⁴⁷ Z uwagi na niejasności dot. tłumaczenia wyników zawartych w badaniu wtórnym, dane dla tego badania uzupełniono na podstawie publikacji badania pierwotnego: Cusumano, P. G., Generali, D., Ciruelos, E., Manso, L., Ghanem, I., Lifrange, E., ... & Dekker-Vrooling, L. (2014). European inter-institutional impact study of MammaPrint. *The Breast*, 23(4), 423-428.

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|---|------------|--|-------------------|---------------|--------------|----------------|------------|---|--|--|--|--|-------------------|--|--|--|--|-----------|-------------------------------|--|---|--|
| | <p>C – Rejestr pacjentów: badanie obserwacyjne, prospektywnie rejestrujące pacjentów, gromadzące, przetwarzające i archiwizujące próbki nowotworów. W badaniu stosowane są standardowe leczenie i obserwacja. Zarchiwizowane kanki nowotworów są wykorzystywane retrospektywnie do oceny biomarkerów nowotworowych lub badań biomarkerów.</p> <p>D – badanie retrospektywne.</p> <p>Kluczowe wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kliniczna użyteczność wielogenowych testów GEP jest obecnie uznawana w podgrupie pacjentek z rakiem piersi z ER+, HER2–, N0, dla których istnieją problemy w podjęciu decyzji dot. chemioterapii • Kliniczna użyteczność testów wielogenowych polega na zdolności do identyfikacji populacji niskiego ryzyka i populacji wysokiego ryzyka w oparciu o profil molekularny guza. Oncotype DX stanowi podstawę do podjęcia działań zarówno kiedy ocena ryzyka wskazuje na ryzyko niskie (wspierając decyzję dotyczącą wstrzymania chemioterapii) jak i ryzyko wysokie (wskazując na prawdopodobną korzyść z chemioterapii). Dodatkowe dowody dot. oceny użyteczności klinicznej w grupie pośredniego ryzyka są obecnie gromadzone. • Chociaż Oncotype DX może być stosowany jako technologia prognostyczna i predykcyjna u pacjentów N+, nie jest jasne, czy wyniki oceny testem są wystarczające do kierowania leczeniem w tej grupie pacjentek. • Prosigna, EndoPredict i MammaPrint oraz inne dostępne na rynku testy GEP wykorzystują te same zasady biologiczne co Oncotype DX, ale różne panele genów. Dowody przemawiają za tym, że testy te są co najmniej tak samo skuteczne jak Oncotype Dx w odniesieniu do identyfikacji istotnych klinicznie wewnętrznych profili molekularnych, ale brak jest prospektywnych badań klinicznych oceniających trafność kliniczną i użyteczność kliniczną tych testów. • Prosigna i EndoPredict z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem, identyfikuje populację zagrożoną nawrotem po 5 latach, ale informacja ta nie jest obecnie podstawą do podjęcia działań z powodu braku badań interwencyjnych. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Scope 2017 ²⁴⁸ | <p>Wyniki dla punktów końcowych</p> <p><u>Walidacja kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od odległego nawrotu • przeżycie wolne od progresji • przeżycie całkowite • odstęp między kolejnymi nawrotami <table border="1" data-bbox="427 1018 2029 1308"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 1018 566 1070">Autor/rok badania</th> <th data-bbox="566 1018 719 1070">Populacja (N)</th> <th data-bbox="719 1018 1010 1070">Leczenie (n)</th> <th data-bbox="1010 1018 1928 1070">Punkty końcowe</th> <th data-bbox="1928 1018 2029 1070">HR [95%CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="427 1070 2029 1158" style="text-align: center;">Przewidywanie efektu leczenia – chemioterapii adjuwantowej</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="427 1158 2029 1198" style="text-align: center;">OncotypeDX</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1198 566 1308">Paik 2006</td> <td data-bbox="566 1198 719 1308">N=651 ER+, LN-, HER2+/-</td> <td data-bbox="719 1198 1010 1308">HT: tamoksyfen n = 227 CHT+HT: tamoksyfen + CMF/MF n = 424</td> <td data-bbox="1010 1198 1928 1308">10-letnie przeżycie wolne od odległego nawrotu Wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu: NISKI: CHT+HT = 4,4%, HT = 3,2%; RR=1,3 (95%CI: 0,46-3,78) ŚREDNI: CHT+HT = 10,9%, HT = 9,1%; RR=0,61 (95%CI: 0,24-1,59)</td> <td data-bbox="1928 1198 2029 1308"></td> </tr> </tbody> </table> | | | | | Autor/rok badania | Populacja (N) | Leczenie (n) | Punkty końcowe | HR [95%CI] | Przewidywanie efektu leczenia – chemioterapii adjuwantowej | | | | | OncotypeDX | | | | | Paik 2006 | N=651 ER+, LN-, HER2+/- | HT: tamoksyfen n = 227 CHT+HT: tamoksyfen + CMF/MF n = 424 | 10-letnie przeżycie wolne od odległego nawrotu Wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu: NISKI: CHT+HT = 4,4%, HT = 3,2%; RR=1,3 (95%CI: 0,46-3,78) ŚREDNI: CHT+HT = 10,9%, HT = 9,1%; RR=0,61 (95%CI: 0,24-1,59) | |
| Autor/rok badania | Populacja (N) | Leczenie (n) | Punkty końcowe | HR [95%CI] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Przewidywanie efektu leczenia – chemioterapii adjuwantowej | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OncotypeDX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Paik 2006 | N=651 ER+, LN-, HER2+/- | HT: tamoksyfen n = 227 CHT+HT: tamoksyfen + CMF/MF n = 424 | 10-letnie przeżycie wolne od odległego nawrotu Wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu: NISKI: CHT+HT = 4,4%, HT = 3,2%; RR=1,3 (95%CI: 0,46-3,78) ŚREDNI: CHT+HT = 10,9%, HT = 9,1%; RR=0,61 (95%CI: 0,24-1,59) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

²⁴⁸ Scope, A., Essat, M., Pandor, A., Rafia, R., Ward, S. E., Wyld, L., . . . Woods, H. B. (2017). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide selection of chemotherapy regimens in breast cancer management: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*, 33(1), 32-45. doi:10.1017/s0266462317000034

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | |
|------------------------------|---|--|--|---|--|
| | | | | <p>WYSOKI: CHT+HT = 11,9%, HT = 39,5%; RR = 0,26 (95%CI: 0,13-0,53)</p> <p>Wykazano korelację pomiędzy wskaźnikiem ryzyka nawrotu nowotworu a z korzyściami z chemioterapii</p> <p>Wykazano istotną statystycznie korzyść z chemioterapii w grupie wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu (p=0,001).</p> | |
| Albain 2010 | N=367 ER+ i/lub PR+, LN+ (po menopauzie) | HT: tamoksyfen n = 148 chemioterapia: specyficzny schemat chemioterapii >tamoksyfen n = 219 | | <p>10-letnie przeżycie wolne od progresji</p> <p>Wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu: NISKI: HR=1,2 (95%CI: 0,54-1,93) ŚREDNI: HR=0,72 (95%CI: 0,39-1,31) WYSOKI: HR=0,59 (95%CI: 0,35-1,01)</p> <p>10-letnie przeżycie całkowite</p> <p>Wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu: NISKI: HR=1,18 (95%CI: 0,55-2,54) ŚREDNI: HR:0,84 (95%CI: 0,40-1,78) WYSOKI: HR=0,56 (95%CI: 0,31-1,02)</p> <p>Wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu jest czynnikiem prognostycznym dla pacjentów leczonych tamoksyfenem z LN+ i przewiduje istotną statystycznie korzyść ze stosowania chemioterapii w nowotworach z wysokim ryzykiem nawrotu.</p> | |
| Tang 2011 | N=651, ER+, LN- | Hormonoterapia: tamoksyfen chemioterapia: tamoksyfen + chemioterapia | | <p>Odstęp między kolejnymi nawrotami: p=0,031 dla wskaźnika ryzyka nawrotu nowotworu w odpowiedzi na leczenie</p> <p>Przeżycie całkowite: p=0,011 dla wskaźnika ryzyka nawrotu nowotworu w odpowiedzi na leczenie</p> <p>Przeżycie wolne od choroby: p=0,082 dla wskaźnika ryzyka nawrotu nowotworu w odpowiedzi na leczenie</p> <p>Wskaźnik ryzyka nawrotu (za wyjątkiem narzędzia Adjuvant! Online) był statystycznie istotnym czynnikiem predykcyjnym dla takich punktów końcowych jak odstęp pomiędzy kolejnymi nawrotami, przeżycie całkowite i przeżycie wolne od choroby, wskazującym na odniesienie korzyści z chemioterapii.</p> | |
| Tang 2010 | N=625, ER+, LN- | HT: tamoksyfen chemioterapia: nie raportowano | | <p>Wznovy odległe</p> <p>HR=0,84 (p=0,037 dla wskaźnika ryzyka nawrotu nowotworu w odpowiedzi na leczenie).</p> <p>Zastosowanie wskaźnika ryzyka nawrotu, jako samodzielne narzędzie jest najlepszym czynnikiem predykcyjnym odniesienia korzyści z chemioterapii u pacjentów z rakiem piersi ER+, LN-</p> | |
| Mammostrat | | | | | |
| Ross 2008 | N=711, ER+, LN- | HT: tamoksyfen | | <p>Odstęp między kolejnymi nawrotami:</p> <p>Wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu</p> <p>NISKI: poprawa o 5% z 86% do 91%, HR=0,4 (95% CI: 0,2-0,8%), WYSOKI: poprawa o 21% z 64% do 85%, HR=0,4 (95% CI: 0,2-0,9%),</p> | |
| <u>Użyteczność kliniczna</u> | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | |
|-------------------|--|--|--|--|--|--|---|--|---|---------------------------------------|
| | Autor | Populacja | Komparator | Odsetek zmian decyzji | Odsetek zmian z chemioterapii (CHT) na hormonoterapię (HT) | Odsetek zmian z hormonoterapii (HT) na chemioterapię (CHT) | Odsetek rezygnacji z chemioterapii (CHT) | Odsetek decyzji o stosowaniu chemioterapii (CHT) | Odsetek decyzji o stosowaniu hormonoterapii | Odsetek decyzji o stosowaniu CHT + HT |
| OncotypeDX | | | | | | | | | | |
| Oratz 2007 | N = 74 | Leczenie zgodne z rekomendacjami lekarza przed i po badaniu GEP | 21 (rzeczywista zmiana u 25) | - | - | - | - | - | - | - |
| Asad 2008 | N = 85; ER+, LN-; średnia wieku: 54 lata | Międzynarodowe wytyczne stosowania chemioterapii u pacjentów z gr. wysokiego ryzyka i hormonoterapii z gr. niskiego ryzyka | 44 | - | - | 34 | - | - | - | - |
| Rayhanabad 2008 | N = 58, ER+, LN-; średnia wieku: 54 | Międzynarodowe wytyczne stosowania chemioterapii u pacjentów z gr. wysokiego ryzyka i hormonoterapii z gr. niskiego ryzyka | 26 | - | - | - | - | - | - | - |
| Geffen 2009 | N = 25, LN- | Nie raportowano | 36 | - | - | 24 | - | - | - | - |
| Henry 2009 | N = 29, ER+, LN- | Opinia onkologa, dane kliniczne, szacunkowe ryzyko nawrotu nowotworu po Adjuvant! Online | 31 | - | - | 24 | 7 (u pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu) | - | - | - |
| Klang 2010 | N = 313 | Leczenie zgodne z rekomendacjami lekarza przed i po badaniu GEP | 40 | | | 27 | | - | - | - |
| Lo 2010 | N = 89, ER+, LN-; średnia | Leczenie zgodne z rekomendacjami | Decyzja kliniczna: 31,5/decyzja pacjenta: 27 | Decyzja kliniczna: 22/decyzja pacjenta: 10 | Decyzja pacjenta: 8 | - | 2,2 | 2,2 | - | - |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | |
|------------------------|---|--|--|---|----|-------------------------|-------------------------|---|---|---|
| | | wieku: 55 lat | lekarza przed i po badaniu GEP | | | | | | | |
| Ademuyiwa 2011 | N = 276, ER+, LN-, HER2-, średnia wieku: 54,8 | Zalecenia chemioterapii oparte na cechach kliniczno-patologicznych | 38 | - | - | 13 | - | - | - | - |
| Geffen 2011 | N = 135, ER+, LN-/LN1 | Zalecenia dotyczące leczenia oparte na Adjuvant! Online | 25,2 | - | - | 17,8 | 7,4 | - | - | - |
| Joh 2011 | N = 154, ER+ | Zalecenia opracowane przez zespół lekarzy | 25 | - | - | - | - | - | - | - |
| Partin & Mamounas 2011 | N = 169, ER+, LN- | Leczenie oparte na Adjuvant! Online i St. Gallen | 27-74 | - | - | - | - | - | - | - |
| Albanell 2012 | N = 107, ER+, LN-, HER2- | Zalecenie dotyczące leczenia oparte na czynnikach kliniczno-patologicznych. | 32 | 21 | 11 | - | - | - | - | - |
| Bargallo 2012 | N = 96, ER+, HER2-, LN-/LN1-3 | Zalecenie dotyczące leczenia oparte na czynnikach kliniczno-patologicznych i decyzji pacjenta. | 32 Pacjenci z LN- 27 Pacjenci z LN+ 41 | - | - | 14 | - | - | - | - |
| Biroschak 2013 | N = 50, ER+, LN- | Zalecenia dotyczące leczenia na podstawie oceny histologicznej. | Chirurg 36 onkolog 18 | - | - | Chirurg 6 onkolog 10 | Chirurg 30 onkolog 8 | - | - | - |
| Davidson 2013 | N = 150, ER+, HER2-, LN-, Średnia wieku: 53 | Zalecenie leczenia w oparciu o kwestionariusz dla lekarza i pacjenta przed badaniem. | 30 | - | - | 20 | 10 | - | - | - |
| De Boer 2013 | N = 151, ER+, | Zalecenia dotyczące | Pacjenci z LN-:24 Pacjenci z LN+:26 | Pacjenci z LN: 23 Pacjenci z LN+: 25 | - | - | - | - | - | - |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | |
|----------------|---------------|---|---|--|--|--|------|---|---|---|
| | | HER2-, LN-/LN1-3, Średnia wieku: 56,2 | leczenia w oparciu o ocenę patologiczną | | | | | | | |
| | Eiermann 2013 | N = 366, ER+, HER2-, LN-/LN1, średnia wieku: 56 | Zalecenia dotyczące leczenia w oparciu o dostępne dane kliniczne i badanie histopatologiczne. | 33 | - | - | 25 | - | - | - |
| | Holt 2013 | N = 106, ER+, LN-/LN1 | Zalecenia dotyczące leczenia w oparciu o Nottingham Prognostic Index. | 33 | - | - | 23,5 | - | - | - |
| | Cheung 2014 | N = 154, ER+, HER2-, LN-/LN1, średnia wieku: 48 | Zalecenia dotyczące leczenia w oparciu o czynniki kliniczne i Adjuvant! Online. | 31 | 10 (zmiana na terapię o mniejszej intensywności) | - | - | - | - | - |
| | Fried 2014 | N = 111, ER+, LN-/+ | Leczenie zgodne z rekomendacjami lekarza przed i po badaniu GEP | 21,6 | 39,4 | 14,1 | - | - | - | - |
| | Jaafar 2014 | N = 47, ER+, LN- | Zalecenia dotyczące leczenia w oparciu o czynniki kliniczne. | 27,7 | - | - | 23,4 | - | - | - |
| | Yamauchi 2014 | N = 124, ER+, LN-/LN1-3, HER2 | Zalecenia dotyczące leczenia w oparciu o lokalne i międzynarodowe wytyczne. | Pacjenci z LN-: 33 Pacjenci z LN+: 65 | Pacjenci z LN: 56 Pacjenci z LN+: 87 | Pacjenci z LN: 13 Pacjenci z 5 LN+: 0 | - | - | - | - |
| | Gligorov 2015 | N = 95, ER+, LN-/LN1, HER2 | Zalecenia dotyczące leczenia | 37 | - | - | 27 | - | - | - |

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | | | | | | |
|------------------------|--|---|---|---|--|---|----|---|---|---|
| | | | w oparciu o czynniki kliniczne. | | | | | | | |
| Lee 2015 | N = 212, ER+, LN-/LN1 | Zalecenia dotyczące leczenia w oparciu o wytyczne instytucji bazujące na cechach kliniczno-patologicznych. | 54,2 | 51,4 | 2,8 | - | - | - | - | - |
| Zhang 2015 | N = 134, ER+, LN- | Zalecenia dotyczące leczenia oparte na standardowych kryteriach kliniczno-patologicznych według St.Gallen i Adjuvant! Online. | 29 | - | - | 23 | 6 | - | - | - |
| Kuchel 2016 | N = 135, ER+, HER2-, LN-/LN1-3 | Zalecenie lekarza i pacjenta przed i po badaniu GEP. | Decyzje onkologów: 40,7/decyzje pacjentów: 31,3 | Decyzje onkologów:62,3 Decyzje pacjentów: 53,8 | Decyzje onkologów:- 18,2 Decyzje pacjentów:16,5 | Decyzje onkologów: 22,7/decyzje pacjentów: 11,5 | - | - | - | - |
| Levine 2016 | N = 979, ER+, LN-, HER2- | Zalecenia dotyczące leczenia oparte na Adjuvant! Online. | - | - | - | 38 | 15 | - | - | - |
| Ozmen 2016 | N = 165, ER+, LN-/LN1, HER2- | Zalecenia dotyczące leczenia w oparciu o ocenę histologiczną | 33 | - | - | 19 | - | - | - | - |
| MammaPrint | | | | | | | | | | |
| Bueno-de-Mesquita 2007 | N = 427, ER+/-, LN-/+, średnia wieku: 48 | Zalecenia dotyczące leczenia oparte na wytycznych Holenderskiego Instytutu ds. Poprawy Opieki Zdrowotnej (CBO) | 19 | - | - | 5 | 2 | 5 | 6 | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | |
|----------------|------------------|--|---|---|---|---|---|---------------------|------|---|
| | Gevensleben 2010 | N = 136, ER+/-, LN-/+ | Nie raportowano. | 40% (zwiększenie zalecenia terapii u 45% lub zmniejszenie u 32%) | - | - | - | - | - | - |
| | Hartmann 2012 | N = 60, ER+, LN-/LN1, HER2-, średnia wieku: 70,3 | Leczenie zgodnie z krajowymi wytycznymi. | 18 | - | - | 8 | 10 | - | - |
| | Cusumano 2014 | N = 194, ER+/-, LN-/LN1-3, HER2 +/- | Zalecenia dotyczące leczenia w oparciu o czynniki kliniczno-patologiczne. | Pacjenci holenderscy: 37 Pacjenci belgijscy: 24 Pacjenci włoscy: 28 Pacjenci hiszpańscy: 35 Zwiększenie zgodności międzyinstytucjonalnej w podejmowaniu decyzji o stosowaniu chemioterapii lub nie stosowaniu: 24 | - | - | Pacjenci holenderscy: 14 Pacjenci belgijscy: 0 Pacjenci hiszpańscy: 2 | Pacjenci włoscy: 13 | - | - |
| | Drukker 2014 | N = 37 | Zalecenia dotyczące leczenia w oparciu o czynniki kliniczno-patologiczne. | 24 | 14,3 (zmiana decyzji na HT lub brak leczenia) | 2,1 (zmiana decyzji z HT lub braku leczenia na CHT) | 11 | | 11 | - |
| | Exner 2014 | N = 75, ER+, LN-/LN1-3, HER- | Leczenie zgodnie z czynnikami kliniczno-patologicznymi i wytycznymi St Gallena. | 18,6 | - | - | - | 5,33 | 13,3 | - |
| IHC4 | | | | | | | | | | |
| | Yeo 2015 | N = 124, ER+, LN-/LN1, HER2- | Zalecenia dotyczące leczenia w oparciu o czynniki kliniczno-patologiczne. | 34 | - | - | 25 | - | - | - |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|---|----------------------|--------|--------------------------------------|--|--|--|--|---|--|---|
| | <p>Przewidywanie efektów leczenia z zastosowaniem chemioterapii adjuwantowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OncotypeDX W badaniu Paika 2006 wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu jest skorelowany z korzyścią z chemioterapii przedstawioną jako 10-letnie przeżycia wolne od odległego nawrotu. Wyższe korzyści ze stosowania chemioterapii wykazano w grupie wysokiego ryzyka, w porównaniu do grupy niskiego ryzyka, u pacjentów z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+) i ujemnym węzłem chłonny (LN-). Analiza wieloczynnikowa nie wykazała jednoznacznych korzyści ze stosowania chemioterapii, ze względu na szerokie przedziały ufności w grupach średniego i niskiego ryzyka. W badaniu Albain 2010 wykazano znaczącą korzyść z chemioterapii u pacjentów leczonych tamoksyfenem z LN- w grupie z wysokim ryzykiem nawrotu nowotworu. W badaniu Tang 2010 wykazano, że test i Adjuvant! Online dostarczają informacje prognostyczne u pacjentów leczonych tamoksyfenem, a test jest dobrym narzędziem prognostycznym wykazującym korzyści ze stosowania chemioterapii w grupie z EER+ i LN-. • Mammostrat Potwierdzenie zdolności predykcyjnej testu (1 badanie), korzyści z chemioterapii w grupie niskiego i wysokiego ryzyka, z przewagą korzyści w grupie wysokiego ryzyka. Nie wykazano korzyści w grupie średniego ryzyka. <p>Zmiana decyzji (rekomendacji) dotyczącej leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki testu OncotypeDX prowadzą do zmian w zaleceniach dotyczących leczenia od 21% do 74% pacjentów. Liczba pacjentów, którym zalecono chemioterapię po przeprowadzeniu testu, spadła w większości badań (od 6% do 51% badanych). • Wykazano wpływ stosowania MammaPrint na czynniki kliniczne i sposób leczenia. U 2% do 32% pacjentów zalecano rezygnację z chemioterapii. • Badania oceniające IHC4 wykazały, że u 34% pacjentów zasadna jest zmiana leczenia, w tym u 25% zaleca się rezygnację z chemioterapii. <p>Kluczowe wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiele badań potwierdza skuteczność predykcyjną testu Oncotype DX w raku piersi. • Wynik MammaPrint jest silnym, niezależnym czynnikiem prognostycznym i może stanowić dodatkową wartość dla standardowych pomiarów klinicznych. | | | | | | | | | | | | |
| <p>Marrone 2015²⁴⁹</p> | <p>Wyniki dla punktów końcowych <u>Użyteczność kliniczna</u></p> <p>Oncotype DX – predykcja korzyści z chemioterapii adjuwantowej</p> <table border="1" data-bbox="427 1034 2029 1299"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 1034 768 1126">Autor, rok badania (badanie wtórne uwzględniające badanie pierwotne)</th> <th data-bbox="768 1034 1037 1126">Populacja</th> <th data-bbox="1037 1034 1368 1126">Zastosowane leczenie</th> <th data-bbox="1368 1034 2029 1126">Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="427 1126 2029 1174" style="text-align: center;">10-letnie przeżycie całkowite</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1174 768 1299">Albain 2010 (OHTAC 2010, Ward 2011, Hornberger 2012)</td> <td data-bbox="768 1174 1037 1299">N = 367/927 (39,6%) ER+ i/lub PR+ N+ HER2+/-</td> <td data-bbox="1037 1174 1368 1299">HT: Tamoksyfen (n=148) CHT + HT: CAF następnie tamoksyfen (n=219)</td> <td data-bbox="1368 1174 2029 1299">Niski RS: HR = 1,18 (95% CI: 0,55–2,54) Pośredni RS: HR = 0,84 (95% CI: 0,40–1,78) Wysoki RS: HR = 0,56 (95% CI: 0,31–1,02)</td> </tr> </tbody> </table> | Autor, rok badania (badanie wtórne uwzględniające badanie pierwotne) | Populacja | Zastosowane leczenie | Wyniki | 10-letnie przeżycie całkowite | | | | Albain 2010 (OHTAC 2010, Ward 2011, Hornberger 2012) | N = 367/927 (39,6%) ER+ i/lub PR+ N+ HER2+/- | HT: Tamoksyfen (n=148) CHT + HT: CAF następnie tamoksyfen (n=219) | Niski RS: HR = 1,18 (95% CI: 0,55–2,54) Pośredni RS: HR = 0,84 (95% CI: 0,40–1,78) Wysoki RS: HR = 0,56 (95% CI: 0,31–1,02) |
| Autor, rok badania (badanie wtórne uwzględniające badanie pierwotne) | Populacja | Zastosowane leczenie | Wyniki | | | | | | | | | | |
| 10-letnie przeżycie całkowite | | | | | | | | | | | | | |
| Albain 2010 (OHTAC 2010, Ward 2011, Hornberger 2012) | N = 367/927 (39,6%) ER+ i/lub PR+ N+ HER2+/- | HT: Tamoksyfen (n=148) CHT + HT: CAF następnie tamoksyfen (n=219) | Niski RS: HR = 1,18 (95% CI: 0,55–2,54) Pośredni RS: HR = 0,84 (95% CI: 0,40–1,78) Wysoki RS: HR = 0,56 (95% CI: 0,31–1,02) | | | | | | | | | | |

²⁴⁹ Marrone, M., Stewart, A., & Dotson, W. D. (2015). Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med*, 17(7), 519-532. doi:10.1038/gim.2014.140.

| Badanie wtórne | Wyniki | | | |
|--|---|---|---|--|
| | | Średnia wieku: 60,4 lata | | |
| | Tang 2011 (Ward 2011, Hornberger 2012) | N = 651 (kohorta B20) ER+ N- Mediana okresu obserwacji: 10,6 lat | HT: Tamoksyfen CHT + HT: Tamoksyfen + chemioterapia | p=0,011 dla modelu predykcyjnego oceniającego zależność pomiędzy RS a przeżyciem całkowitym, uwzględniającym stosowane leczenie (tamoksyfen lub tamoksyfen + chemioterapia) jako zmienną interakcji (współzmienną w modelu). ²⁵⁰ |
| 10-letnie przeżycie bez objawów choroby | | | | |
| | Albain 2010 (OHTAC 2010, Ward 2011, Hornberger 2012) | N = 367/927 (39,6%) ER+ i/lub PR+ N+ HER2+/- Średnia wieku: 60,4 lata | HT: Tamoksyfen (n=148) CHT + HT: CAF następnie tamoksyfen (n=219) | Niski RS: HR = 1,02 (95% CI: 0,54–1,93) Pośredni RS: HR = 0,72 (95% CI: 0,39–1,31) Wysoki RS: HR = 0,59 (95% CI: 0,35–1,01) |
| | Tang 2011 (Ward 2011, Hornberger 2012) | N = 651 (kohorta B20) ER+ N- Mediana okresu obserwacji: 10,6 lat | HT: Tamoksyfen CHT + HT: Tamoksyfen + chemioterapia | p=0,082 dla modelu predykcyjnego oceniającego zależność pomiędzy RS a przeżyciem bez objawów choroby, uwzględniającym stosowane leczenie (tamoksyfen lub tamoksyfen + chemioterapia) jako zmienną interakcji (współzmienną w modelu). ²⁵¹ |
| Wznovy odległe | | | | |
| | Paik 2006 (OHTAC 2010, Hornberger 2012) | N = 651/ 2229 (28,9%) ER+ N- HER2+/- | HT: Tamoksyfen (n=227) CHT + HT: Tamoksyfen + CMF/MF (n=424) | Niski RS: CHT+HT= 4,4%/ HT = 3,2%; RR = 1,31 (95% CI: 0,46–3,78) Pośredni RS: CHT+HT = 10,9%/ HT = 9,1%; RR = 0,61 (95% CI: 0,24–1,59) Wysoki RS: CHT+HT = 11,9%/ HT = 39,5%; RR = 0,26 (95% CI: 0,13–0,53) |
| | Tang 2011 (Ward 2011, Hornberger 2012) | N = 651 (kohorta B20) ER+ N- Mediana okresu obserwacji: 10,6 lat | HT: Tamoksyfen CHT + HT: Tamoksyfen + chemioterapia | p=0,031 dla modelu predykcyjnego oceniającego zależność pomiędzy RS a interwałem wolnym od nawrotu odległego, uwzględniającym stosowane |

²⁵⁰ Uzupełniono na podstawie publikacji badania pierwotnego: Tang, G., Shak, S., Paik, S., Anderson, S. J., Costantino, J. P., Geyer, C. E., ... & Wolmark, N. (2011). Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast cancer research and treatment*, 127(1), 133-142.

²⁵¹ Uzupełniono na podstawie publikacji badania pierwotnego: Tang, G., Shak, S., Paik, S., Anderson, S. J., Costantino, J. P., Geyer, C. E., ... & Wolmark, N. (2011). Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast cancer research and treatment*, 127(1), 133-142.

| Badanie wtórne | Wyniki | | |
|---|---|---|---|
| | | | leczenie (tamoksyfen lub tamoksyfen + chemioterapia) jako zmienną interakcji (współzmienną w modelu). ²⁵² |
| Tang 2010 (Ward 2011) | N = 625 ER+ N- | HT: Tamoksyfen CHT + HT: Nie podano | HR = 0,84 (p = 0,037 dla modelu uwzględniającego leczenie jako zmienną interakcji) |
| <p>CAF – cyklofosfamid, doksorubicyna, fluorouracyl (5-FU) CHT – chemioterapia CMF – cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl (5-FY) ER+/+ – status receptora estrogenowego HER2-/4 – status receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 HR (hazard ratio) – hazard względny określa względną prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego zdarzenia w określonej grupie w określonym czasie HT – leczenie hormonalne MF – metotreksat, fluorouracyl (5-FU) N-/4 – status regionalnych węzłów chłonnych PR-/4 – status receptora progesteronowego RR (relative risk) – ryzyko względne określa, ile razy wzrosło (lub spadło) prawdopodobieństwo wystąpienia danego punktu końcowego w określonej grupie po zastosowaniu danej interwencji RS (recurrence score) – wskaźnika ryzyka nawrotu nowotworu określony za pomocą testu Oncotype DX. Im mniejszy wynik, tym niższa szansa nawrotu tym samym mniejsza szansa, że chory odniesie korzyść terapeutyczną z zastosowania chemioterapii.</p> <p>1. <u>Zmiana zaleceń terapeutycznych w oparciu o wyniki testów Oncotype DX i MammaPrint</u></p> | | | |
| Oncotype DX | | | |
| Autor, rok badania (badanie wtórne uwzględniające badanie pierwotne) | Populacja | Leczenie | Wyniki |
| Asad 2008 (Smartt 2009, OHTAC 2010, Hornberger 2012) | N=85 ER+ N- Średnia wieku: 54 lata | CHT dla pacjentów wysokiego ryzyka na podstawie wytycznych NCCN; HT dla pacjentów niskiego ryzyka | Badanie GEP wpłynęło na decyzję o leczeniu CHT u 37 (44%) pacjentów; 34% redukcja rekomendacji CHT. |
| Rayhanabad 2008 (Smartt 2009, Hornberger 2012) | N=58 ER+ N- Guz ≤ 5 cm Średnia wieku: 54 lata (zakres: 26-78) | CHT dla pacjentów wysokiego ryzyka na podstawie wytycznych NCCN; HT dla pacjentów niskiego ryzyka | Wyniki badań GEP doprowadziły do zmiany decyzji dotyczących leczenia u 15 (26%) pacjentów. |
| Geffen 2009 (OHTAC 2010, Ward 2011) | N=25 N- | Nie określono | U 9 pacjentów (36%) zmieniono zalecenia dotyczące leczenia po badaniu GEP, w tym u 6 pacjentów zrezygnowano z leczenia CHT. |

²⁵² *Uzupelniono na podstawie publikacji badania pierwotnego: Tang, G., Shak, S., Paik, S., Anderson, S. J., Costantino, J. P., Geyer, C. E., ... & Wolmark, N. (2011). Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast cancer research and treatment, 127(1), 133-142.*

| Badanie wtórne | Wyniki | | |
|---|---|--|--|
| Henry 2009 (Smartt 2009, Hornberger 2012) | N=29 ER+ N- | Decyzja lekarza onkologa o zastosowaniu lub nie CHT adjuwantowej; ocena ryzyka na podstawie danych klinicznych pacjenta (w tym AOL) a następnie ocena RS | Wyniki testu GEP zmieniły decyzje dotyczące chemioterapii u 9/29 (31%) pacjentów (u 7 pacjentów, u których pierwotnie rekomendowano CHT zrezygnowano z chemioterapii, u 2 pacjentów, u których pierwotnie rekomendowano brak CHT podano chemioterapię). Trzech pacjentów, pierwotnie zakwalifikowanych do CHT, pomimo wyniku testu GEP kwalifikującego do grupy niskiego ryzyka otrzymało chemioterapię ²⁵³ . |
| Lo 2010 (OHTAC 2010, Ward 2011, Hornberger 2012) | N = 89 ER+ N- Średnia wieku: 55 lat (zakres: 35-77) | Leczenie rekomendowane przez lekarza klinicystę przed i po wykonaniu testu GEP | Decyzja o leczeniu onkologicznym zmieniła się u 28 (32%) pacjentów po wykonaniu testów GEP. 20 spośród tych pacjentów z leczenia CHT do HT. 24 (27%) pacjentów zmieniło swoją własną decyzję dot. leczenia; spośród nich 9 z CHT na HT, 7 z HT na CHT, 2 z „niezdecydowanych” na HT i 2 z „niezdecydowanych” na CHT. |
| Ademuyiwa 2011 (Ward 2011, Hornberger 2012) | N = 276 ER+ N- HER- Średnia wieku: 54,8 lat (zakres: 29-82) | Rekomendacje dotyczące CHT oparte na charakterystyce kliniczno-patologicznej | Wynik RS spowodował zmianę leczenia u 38% pacjentów, u 37 pacjentów (13%) zrezygnowano z podawania CHT, |
| Holt 2011 (Ward 2011) | N=106 ER+ N- lub N1 | Indeks prognostyczny Nottingham | Wyniki RS spowodowały zmianę zaleceń dot. leczenia u 35 (33%) pacjentów. U 25 (23,5%) pacjentów zrezygnowano z CHT. |
| Oratz 2007 (Hornberger 2012) | N = 74 | Leczenie rekomendowane przez lekarza klinicystę przed i po wykonaniu testu GEP | Wynik RS spowodował zmiany w rekomendacjach dot. leczenia u 21% pacjentów, oraz zmiany w rzeczywistości otrzymywanym leczeniu u 25% pacjentów. |
| Klang 2010 (Hornberger 2012, Rouzier 2013) | N = 313 | Leczenie rekomendowane przez lekarza klinicystę przed i po wykonaniu testu GEP | Wynik RS spowodował zmianę zaleceń dot. leczenia u 40% pacjentów, u 27% zmiana dot. zaleceń o redukcji CHT. |
| Hornberger 2011 (Hornberger 2012, Rouzier 2013) | N = 952 | Leczenie oparte na rekomendacjach klinicznych. | Wynik RS spowodował 27% redukcję w stosowaniu CHT. |
| Joh 2011 (Hornberger 2012) | N = 154 | Panel klinicystów | Wynik RS spowodował 25% redukcję w zaleceniach dot. leczenia. |
| Partin 2011 (Hornberger 2012) | N = 169 | Rekomendacje dot. leczenia oparte na AOL i St. Gallen | Wynik RS spowodował zmianę w zaleceniach dot. leczenia u 27-74% pacjentów, w zależności od wytycznych, które przyjęto za porównanie. |
| MammaPrint | | | |
| Bueno-de-Mesquita 2007 (Smartt 2009, Hornberger 2012) | N=427 ER+/- N+/- Średnia wieku: 48 lat | Wstępne zalecenia dot. CHT oparte na wytycznych Holenderskiego Instytutu Podnoszenia Jakości Systemu Opieki Zdrowotnej (CBO) | Stosowanie wytycznych + prognostyczna sygnatura genowa + preferencje pacjenta spowodowały do rzeczywistą zmianę leczenia u 19% pacjentów, z całkowitym 14% wzrostem leczenia adjuwantowego (2% więcej CHT, 6% więcej HT, 6% więcej CHT+HT) |
| Gevensleben 2010 (Ward 2011) | N=136/140 (u 136 pacjentów spośród 140 pierwotnie) | Nie określono | Wyniki testów GEP pokazały, że 40% pacjentów było poddanych nadmiernemu lub niedostatecznemu leczeniu. |

²⁵³ Na podstawie badania pierwotnego: Henry, L. R., Stojadinovic, A., Swain, S. M., Prindiville, S., Cordes, R., & Soballe, P. W. (2009). The influence of a gene expression profile on breast cancer decisions. *Journal of surgical oncology*, 99(6), 319-323. W badaniu wtórnym Marrone 2015 raportowano 2 pacjentów.

| Badanie wtórne | Wyniki | | |
|---------------------------------------|---|--|--|
| | | włączonych do badania i zakwalifikowanych do jednej z grup ryzyka odnotowano inf. dot. leczenia klinicznego) | |
| | <p> <i>CHT</i> –chemioterapia <i>ER</i>–/+ – status receptora estrogenowego <i>HER2</i>–/+ – status receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 <i>HT</i> – leczenie hormonalne <i>N</i>–/+ – status regionalnych węzłów chłonnych <i>PR</i>–/+ – status receptora progesteronowego </p> <p>Kluczowe wnioski:</p> <p>Żaden z włączonych systematycznych przeglądów nie raportował bezpośrednich dowodów na użyteczność kliniczną dla poszczególnych testów, a braki stwierdzono również w jakości pośrednich dowodów odnoszących się do użyteczności klinicznej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Żaden z włączonych systematycznych przeglądów nie zidentyfikował badań dostarczających bezpośrednich dowodów na użyteczność kliniczną testów MammaPrint oraz Oncotype DX. 2. Włączone przeglądy systematyczne zidentyfikowały cztery badania, których wyniki sugerują, że Oncotype DX RS może przewidywać efekty leczenia adjuwantowego w chemioterapii raka LN –/+, ER +, HER2-. Ponadto Oncotype DX dostarcza, dodatkowe informacje kliniczne mające wpływ na zmianę zaleceń terapeutycznych u nawet 74% kobiet. 3. W żadnym z przeglądów nie znaleziono dowodów na zdolność testu MammaPrint do przewidywania efektów leczenia adjuwantowego chemioterapią. MammaPrint wpłynęło na decyzje dotyczące leczenia, ale nadal niejednoznaczne pozostaje, jak interpretować klasyfikację ryzyka MammaPrint, aby określić najbardziej odpowiedni schemat leczenia. 4. Cztery przeglądy systematyczne oceniały opłacalność obu testów Oncotype DX i MammaPrint. Niezależne modele efektywności kosztowej opracowane w dwóch włączonych przeglądach (Ward 2011 oraz OHTAC 2010) pokazały, że w kanadyjskich i brytyjskich placówkach opieki zdrowotnej większość dodatkowych kosztów poniesionych przez wprowadzenie testów Oncotype DX była związana z kosztem samego testu, a następnie kosztem dodatkowej chemioterapii. Na podstawie analiz wrażliwości, odnotowano, że zastosowanie Adjuvant! Online do selekcji pacjentów może zapewnić oszczędność kosztów poprzez rezerwację testów GEP dla tych pacjentów, których rokowanie jest najbardziej niepewne i na których opiekę najprawdopodobniej wpłynie wynik testu GEP. Jednakże zmienność w wynikach opłacalności obu testów ilustruje leżącą u podstaw niepewność co do skuteczności klinicznej i ogólnej użyteczności tych testów. 5. Pomimo braku bezpośrednich dowodów na użyteczność kliniczną, Oncotype DX jest obecnie zalecany przez American Society of Clinical Oncology i National Comprehensive Cancer Network w oparciu o rozumowanie, że badania mające na celu ocenę czy badanie GEP przewiduje wpływ leczenia chemioterapią adjuwantową na DFS DR OS mogą dostarczyć wystarczających dowodów na poparcie wdrożenia testów do praktyki klinicznej. 6. W miarę gromadzenia dowodów na prognostyczną i predykcyjną wartość Oncotype DX oraz MammaPrint u pacjentów o niskim ryzyku, badacze stosują oba te testy w grupach wysokiego ryzyka. | | |
| <p>Issa 2015²⁵⁴</p> | <p>Wyniki dla punktów końcowych</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Użyteczność kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek zmienionych decyzji klinicznych z chemioterapii na hormonoterapię • odsetek zmienionych decyzji klinicznych z hormonoterapii na chemioterapię • odsetek zmienionych decyzji klinicznych ogółem | | |

²⁵⁴ Issa, A. M., Chaudhari, V. S., & Marchant, G. E. The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. 277-286.

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | |
|-------------------|---|----------------------|--|--|-----------------------------|
| | Autor/rok badania | Populacja (N) | % zmiana z chemioterapii na hormonoterapię | % zmiana z hormonoterapii na chemioterapię | % zmiana decyzji o leczeniu |
| OncotypeDX | | | | | |
| | Oratz 2007 | 68 | 25 | 25 | 25 |
| | Erb 2007 | 124 | 30 | 0 | 30 |
| | Lo 2010 | 89 | 22,5 | 3,4 | 25,9 |
| | Asad 2008 | 85 | 38,8 | 4,7 | 43,5 |
| | Henry 2009 | 29 | 25,9 | 7,4 | 33,3 |
| | Geffen 2009 | 25 | 24 | 12 | 36 |
| | Klang 2010 | 313 | 33,5 | 6,4 | 39,9 |
| | Ademuyiwa 2011 | 276 | 31,9 | 6,2 | 38 |
| | Partin 2011 | 168 | 71 | 3 | 74 |
| | Oratz 2011 | 89 | 35 | 0 | 35 |
| | Joh 2011 | 156 | 24,9 | 0 | 24,9 |
| | Haas 2011 | 364 | 61,8 | 0,3 | 62,1 |
| | Hassett 2012 | 1111 | 9,6 | 8 | 17,6 |
| | Eiermann 2012 | 366 | 21,6 | 10,6 | 33 |
| | Albanell 2012 | 107 | 20,6 | 11,2 | 31,8 |
| | Kamal 2011 | 186 | 10,8 | 8,1 | 18,9 |
| | Schneider&Khalil 2012 | 89 | 39,3 | 4,5 | 43,8 |
| | Malo 2012 | 118 | 42,4 | 0,8 | 43,2 |
| | deBoer 2013 | 151 | 35,8 | 15,5 | 24,5 |
| | Chen 2013 | 1822 | 23,3 | 3,1 | 26,4 |
| | Holt 2013 | 142 | 18,3 | 8,5 | 26,8 |
| | Stemmer 2013 | 282 | 45,6 | 0 | 45,6 |
| | Davidson 2013 | 150 | 20 | 15 | 35 |
| | Yamauchi 2014 | 124 | 32,3 | 5,6 | 37,9 |
| | Fried 2014 | 111 | 11,7 | 9,9 | 21,6 |
| | Toole 2014 | 22 | 27,3 | 9,1 | 36,4 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od nawrotów | | | | |
| | Autor/rok badania | Populacja (N) | HR | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | |
|-------------------------------|---|--------------|------------------------------------|
| | Metaanaliza wszystkich badań | 18890 | 3,538 (95%CI: 1,513-8,469) |
| | Mammaprint | 3637 | 3,432 (95%CI: 1,425-8,636) |
| | Mook 2010 | 964 | 2,43 (95%CI: 1,56-3,77) |
| | Knauer 2010 | 541 | 0,21 (95%CI: 0,06-0,80) |
| | Kok 2009 | 364 | 2,21 (95%CI: 1,23-3,96) |
| | Buyse 2006 | 307 | 1,36 (95%CI: 0,91-2,03) |
| | van de Vijver 2002 | 295 | 4,60 (95%CI: 2,30-9,20) |
| | Bueno-de-Mesquita 2009 | 274 | 5,5 (95%CI: 2,5-12,0) |
| | Mook 2009 | 241 | 2,99 (95%CI: 0,996-8,990) |
| | Saghatchian 2013 | 173 | 2,674 (95%CI: 1,069-6,685) |
| | Knauer 2010 | 168 | 5,78 (95%CI: 1,25-26,66) |
| | Glas 2006 | 162 | 5,6 (95%CI: 2,4-7,3) |
| | Mook 2009 | 148 | 4,4 (95%CI: 1,4-13,6) |
| | Mammostrat | 5892 | 1,605 (95%CI: 1,300-2,015) |
| | Bartlett 2012 | 4598 | 1,91 (95%CI: 1,55-2,43) |
| | Ross 2008 | 1294 | 1,3 (95%CI: 1,1-1,6) |
| | OncotypeDX | 6819 | 2,703 (95%CI: 1,559-4,724) |
| | Partin 2011 | 1674 | 2,160 (95%CI: 1,26-3,68) |
| | Gray 2011 | 1436 | 5,25 (95%CI: 2,84-9,73) |
| | Dowsett 2010 | 1372 | 2,37 (95%CI: 1,58-3,55) |
| | Tang 2011 | 1319 | 1,78 (95%CI: 1,06-2,97) |
| | Paik 2006 | 651 | 2,71 (95%CI: 1,37-5,36) |
| | Albain 2010 | 367 | 1,95 (95%CI: 1,245-3,055) |
| | Rotterdam signature | 1162 | 5,211 (95%CI: 1,771-18,502) |
| | Zhang 2009 | 300 | 6,13 (95%CI: 2,44-26,30) |
| | Wang 2005 | 286 | 5,55 (95%CI: 2,46-12,50) |
| | Desmedt 2008 | 198 | 5,11 (95%CI: 1,57-16,67) |
| | Desmedt 2007 | 198 | 2,8 (95%CI: 1,2-6,8) |
| | Foekens 2006 | 180 | 11,36 (95%CI: 2,67-48,40) |
| | Prat 2012 | 1380 | 0,313 (95%CI: 1,771-18,502) |
| | Kluczowe wnioski: | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> Najbardziej jednorodne wyniki odnotowano dla testu OncotypeDX (w odniesieniu do prawdopodobieństwa przeżycia bez nawrotu ocenionego za pomocą wieloczynnikowej analizy regresji Coxa). Zastosowanie narzędzi oceniających wskaźnik nawrotów skutkowało zmianami w zaleceniach dotyczących postępowania z pacjentem w stosunku do pierwotnych zaleceń u 31,8% pacjentów ogółem (n=2113) ze wszystkich analizowanych badań (n=27). U 83,3% pacjentów (n=1761) raportowano istotne statystycznie zmniejszenie odsetka podawanych chemioterapii z jednoczesnym utrzymaniem podawania hormonoterapii. U 1/5 pacjentów tj. 16,4% (n=346) podjęto decyzje o uzupełnienie hormonalnej terapii o chemioterapię. Wyniki z badań sugerują, że zastosowanie Oncotype DX – wskaźnik nawrotów wpływa na zmniejszenie liczby zalecanych chemioterapii. | | |
| KCE 2015²⁵⁵ | Wyniki dla analizy klinicznej: | | |

²⁵⁵ San Miguel L, Vlayen J, De Laet C. (2015). *Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer – a Rapid Assessment. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 237.*

| Badanie wtórne | Wyniki |
|----------------|---|
| | <p>Oncotype DX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody dotyczące Oncotype DX zostały ocenione jako bardziej wiarygodne niż dowody dla pozostałych testów, jednakże nadal obecne są istotne niedociągnięcia. W przeglądzie zidentyfikowano głównie badania potwierdzające zdolność prognostyczną Oncotype DX. Ocena jakości metodologicznej badań: od umiarkowanej do wysokiej. • Żadne z odnalezionych badań prospektywnych nie raportowało wpływu Oncotype DX na długoterminowe punkty końcowe, takie jak przeżycie całkowite. Cztery badania wykazały, że wyniki Oncotype DX prowadzą do zmian w podejmowanych decyzjach klinicznych. • W ramach przeglądu odnaleziono dwa badania wykazujące korzyści predykcyjne Oncotype DX, w tym jedno dla pacjentów LN+. Udokumentowano pierwsze dowody odnoszące się do poprawy jakości życia oraz obniżenia lęku u pacjentów, jako wyn ku zastosowania testu, jednakże wnioski oparte są na analizie małej grupy pacjentów i wymagane są dalsze badania w tym zakresie. <p>PAM50</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odnalezione dowody naukowe ograniczają się do badań popierających prognostyczne właściwości testu (trafność kliniczną). Większość dowodów odnosi się do pacjentów LN+. • Żadne z włączonych do przeglądu badań nie raportuje wpływu PAM50 na użyteczność kliniczną. <p>MapQuant DX</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody dotyczące MapQuant DX ograniczają się do badań potwierdzających zdolność prognostyczną testu (trafność kliniczną). • Żadne badania nie donoszą o wpływie MapQuant DX na użyteczność kliniczną. <p>H/I</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody dotyczące skuteczności wskaźnika ekspresji H/I ograniczone są do badań potwierdzających zdolność prognostyczną testu. • Żadne odnalezione badania nie donoszą o wpływie wskaźnika ekspresji H/I na użyteczność kliniczną. <p>MammaPrint</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baza dowodów, w szczególności w odniesieniu do zdolności prognostycznej testu, jest ciągle rozwijana, ale opiera się na próbach niewielkich rozmiarów (≤ 272). • MammaPrint wydaje się być skuteczny jako test prognostyczny w 5-letniej perspektywie czasowej; prognostyczna trafność testu w odniesieniu do wyników długoterminowych wydaje się nie być ustalona. • Brak jest jasności, w jakim stopniu zastosowanie testu MammaPrint zmieni postępowanie u pacjentów z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi i do jakiego stopnia chemioterapia byłaby oferowana kobietom, które zostały sklasyfikowane jako mający dobre lub złe rokowanie z zastosowaniem tego testu. • Nie jest jasne, w jakim stopniu grupy ryzyka określone przez MammaPrint mają wartość prognostyczną w odniesieniu do korzyści z chemioterapii lub w jaki sposób wykorzystanie produktu MammaPrint poprawi wyniki pacjenta poprzez wydłużenie całkowitego przeżycia oraz przeżycia wolnego od choroby. • Dowody dotyczące skuteczności testu MammaPrint pochodzą, jak do tej pory, głównie z badań prowadzonych u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Ponieważ młodsze kobiety z zastosowaniem testu MammaPrint są częściej klasyfikowane do grupy o złym rokowaniu, wnioskowanie na temat trafności prognostycznej testu na podstawie populacji kobiet przed menopauzą może skutkować przecenianiem korzyści z jego stosowania. <p>BluePrint</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody dotyczące skuteczności testu BluePrint ograniczone są w przeglądzie do jednego badania potwierdzającego zdolność prognostyczną tego testu (trafność kliniczną). • Żadne z odnalezionych badań nie raportowało danych na temat wpływu BluePrint na użyteczność kliniczną. |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | |
|---------------------------------|--|--|--|---------------------------------------|--|--|---|
| | Randox Breast Cancer Array <ul style="list-style-type: none"> Dowody dot. skuteczności testu Randox są ograniczone do jednego nieopublikowanego badania potwierdzającego zdolność prognostyczną testu. Żadne z odnalezionych badań nie dotyczyło wpływu testu Randox w aspekcie użyteczności klinicznej. | | | | | | |
| Augustovski 2015 ²⁵⁶ | Wyniki dla punktów końcowych <ul style="list-style-type: none"> Decision Impact (DI) – odsetek pacjentów, u których decyzja o leczeniu została zmieniona (tj. dowolna zmiana) po teście Oncotype DX; Oszacowano Global decision impact i decision impact w podziale na grupy ryzyka (RS). Net Change (NC) – różnica w liczbie pacjentów, którzy zostali przydzieleni do otrzymywania chemioterapii (CHT) przed i po teście Oncotype DX; obliczana jako stosunek do ogółu badanych. Oszacowano Global net change i net change w podziale na grupy ryzyka (RS). | | | | | | |
| | Autor/rok badania | Populacja (N) | Grupa ryzyka nawrotu na podstawie Oncotype DX n (%) | Odsetek global decision impact | Odsetek global net change | Decision impact według grup ryzyka | Net change według grup ryzyka |
| | Oncotype DX | | | | | | |
| | Albanell 2012 | N=107, ale liczba włączonych do analiz N=7 | Niskie – 62 (57,94%) Średnie – 35 (32,71%) Wysokie – 10 (9,35%) | n= 34 31,78% (95% CI: 23,11-41,48) | n= 10 9,35% (95% CI: 3,83-14,86) | Niskie – n= 20 Średnie – n=12 Wysokie – n=2 | Niskie – n=20 19% (95% CI: 11-26) Średnie –n=(-8) -7% (95%CI: - 12-(-2)) Wysokie – n=(-2) -2% (95%CI: - 4-1) |
| | Bargallo 2012 | N=96, ale liczba włączonych do analiz N=62 | Niskie – 28 (45,16%) Średnie – 20 (32,26%) Wysokie – 14 (22,58%) | n=16 25,81% (95% CI: 15,53-38,50) | n= 4 6,45% (95% CI: 0,34-12,57) | | |
| | Cheung 2014 | N=64, ale liczba włączonych do analiz N=51 | Niskie – 30 (58,82%) Średnie – 18 (35,29%) Wysokie – 3 (5,88%) | n= 7 13,73% (95% CI: 5,70-26,26) | n= 6 12,00% (95% CI: 3,00-21,00) | | Niskie – n=7 Średnie – n=0 2% (95%CI: - 2-6) Wysokie – n=(-1) -2% (95%CI: - 6-2) |
| | Davidson 2013 | N=150 | Niskie – 69 (46%) Średnie – 51 (34%) Wysokie – 30 (20%) | n= 45 30% (95% CI: 22,80-38,01) | n=5 3,33% (95% CI: 0,46-6,21) | | Niskie – n=20 13% (95%CI: 8-19) Średnie – n=(-5) -3% (95%CI: -6- (-0)) Wysokie – n=(-10) -7% (95%CI: - 11- (-3)) |
| | de Boer 2013 | N=151, ale liczba włączonych do analiz N=101 | Niskie – 47 (46,53%) Średnie – 40 (39,6%) Wysokie – 14 (13,86%) | n=24 23,76% (95% CI: 15,86-33,26) | n=0 0,99% (95% CI: - 0,94-2,92) | Niskie – n=8 Średnie – n=10 Wysokie – n=6 | Niskie – n=8 8% (95%CI: 3-13) Średnie – n=(-2) -2% (95%CI: - 5-1) Wysokie – n=(-6) -6% (95%CI: - 11- (- 1)) |
| Eiermann 2013 | N=366, ale liczba włączonych do analiz N=244 | Niskie – 131 (53,69%) Średnie – 95 (38,93%) Wysokie – 18 (7,38%) | n=74 30,33% (95% CI: 24,63-36,52) | n=17 6,97% (95% CI: 3,77-10,16) | Niskie – n=39 Średnie – n=31 Wysokie – n=4 | Niskie – n=37 15% (95%CI: 11-20) Średnie – n=(-16) | |

²⁵⁶ Augustovski, F., Soto, N., Caporale, J., Gonzalez, L., Gibbons, L., & Ciapponi, A. (2015). Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 152(3), 611-625. doi:10.1007/s10549-015-3483-3

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | |
|---------------------|--|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--|--|---|
| | | | | | | | -7% (95%CI: (- 10)- (- 3)) Wysokie – n=(-4) -2% (95%CI: (- 3)-(-0)) |
| Gerson Cwilich 2012 | N=36 | Niskie – 23 (63,89%) Średnie – 8 (22,22%) Wysokie – 5 (13,89%) | n=14 38,89% (95% CI: 23,14-56,54) | n=12 33,33% (95% CI: 17,93-48,73) | | | Niskie – n=12 33% (95%CI: 18-49) Średnie – n=1 3% (95%CI: (- 3)-8) Wysokie – n=(-1) -3% (95%CI:(- 8)-3) |
| Gligorov 2012 | N=96 | Niskie – 52 (54,74%) Średnie – 38 (40%) Wysokie – 5 (5,26%) | n=35 36,84% (95% CI: 27,17-47,36) | n=25 26,32% (95% CI: 17,46-35,17) | Niskie – n=21 Średnie – n=14 Wysokie – n=0 | | Niskie – n=21 22% (95%CI: 14-30) Średnie – n=4 4% (95%CI: 0-8) Wysokie – n=0 -1% (95%CI: (-3)-1) |
| Henry 2009 | N=29 | Niskie – 17 (58,62%) Średnie – 10 (34,48%) Wysokie – 2 (6,9%) | n=9 31,03% (95% CI: 15,28-50,83) | n=5 17,24% (95% CI: 3,49-30,99) | Niskie – n=7 Średnie – n=2 Wysokie – n=0 | | Niskie – n=7 24% (95%CI: 9-40) średnie – n=(-2) -7% (95%CI: -16-2) Wysokie – n=0 -3% (95%CI: -10-3) |
| Holt 2013 | N=42 | Niskie – 79 (55,63%) Średnie – 39 (27,46%) Wysokie – 24 (16,9 %) | n=38 26,76% (95% CI: 19,68-34,83) | n=14 9,86% (95% CI: 4,96-14,76) | | | Niskie – n=23 16% (95%CI: 10-22) średnie – n=(-3) -2% (95%CI: -4-0) Wysokie – n=(-6) -4% (-8-(-1)) |
| Klang 2010 | N=313 | Niskie – 127 (40,58%) Średnie – 140 (44,73%) Wysokie – 46 (14,7%) | n=125 39,94% (95% CI: 34,47-45,60) | n=85 27,16% (95% CI: 22,23-32,08) | | | Niskie – n=63 20% (95%CI: 16-25) średnie – n=26 8% (95%CI: 5-11) Wysokie – n=(-4) -1% (95%CI: -3-(-0)) |
| Levine 2014 | N=1000 | Niskie – 565 (57,71%) Średnie – 322 (32,89%) Wysokie – 92 (9,40%) | 27,95% (95% CI: 24,51-31,59) | 8,00% (95% CI: 6,00-11,00) | | | |
| Lo 2010 | N=89, ale liczba włączonych do analiz N=83 | Niskie – 36 (43,37%) Średnie – 38 (45,78%) Wysokie – 9 (10,84%) | n=23 27,71% (95% CI: 18,45-38,62) | n=17 20,48% (95% CI: 11,8-29,16) | Niskie – n=12 Średnie – n=8 Wysokie – n=3 | | Niskie – n=12 14% (95%CI: 7-22) średnie – n=8 10% (95%CI: 3-16) Wysokie – n=(-3) -4% (95%CI: -8-0) |
| Oratz 2007 | N=68 | Niskie – 32 (43,37%) Średnie – 22 (32,35%) Wysokie – 14 (20,59%) | n=14 20,59% (95% CI: 11,74-32,12) | n=0 1,47% (95% CI: - 1,39-4,33) | Niskie – n=7 Średnie – n=3 Wysokie – n=4 | | Niskie – n=5 7% (95%CI: 1-14) średnie – n=(-1) -1% (95%CI: -4-1) Wysokie – n=(-4) -6% (95%CI: - 11-(-0)) |
| Yamauchi 2014 | N=124, ale liczba włączonych do analiz N=104 | Niskie – 50 (48,08%) Średnie – 37 (35,58%) Wysokie – 17 (16,35%) | n=34% 32,69 (95% CI: 23,81-42,59) | n=20 19,23% (95% CI: 11,66-26,81) | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | |
|--|---|---------|--|--|---|--|--|
| | Metaanaliza | N=2 229 | 15 badań: Niskie – 784 (50,09%) Średnie – 591 (37,35%) Wysokie – 212 (13,38%) | 15 badań: 29,52% (95% CI: 26,29-32,86) | 15 badań: 12,00% (95% CI: 8,00–16,00) | 7 badań ²⁵⁷ : Niskie – n=377 30,41% (95% CI: 24,65- 36,50) Średnie – n=278 28,82% (95% CI: 23,40- 34,56%) Wysokie – n=72 26,88% (95% CI: 17,74- 37,14) | 12 badań ²⁵⁸ : Niskie – n=1419 16% (95% CI: 12-19) średnie – n=1419 0% (95% CI: -3-3) Wysokie – n=1419 -2% (95% CI: -3 do -1) |
| <p>* Dodatnia liczba wskazuje na zmniejszenie decyzji o podawaniu chemioterapii, a liczba ujemna oznacza wzrost odsetka pacjentów przyjmujących chemioterapię.</p> | | | | | | | |
| <p>Kluczowe wnioski:</p> | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Global decision impact i net change <ul style="list-style-type: none"> ◦ W 15 badaniach częstość zalecenia chemioterapii pacjentom przed wykonaniem testu wahała się od 30 do 73%. Po wykonaniu testu odsetki te wynosiły od 24 do 63%. Metaanaliza 15 badań wykazała zmianę (redukcję) decyzji dotyczących stosowania chemioterapii u 29,52% (95% CI: 26,29–32,86) pacjentów, podczas gdy zmiana netto (<i>net reduction, net change</i>) dotycząca zmiany decyzji o skierowaniu na chemioterapię wyniosła 12% (95% CI: 8–16). • Decision impact i net change wg grupy ryzyka nawrotu <ul style="list-style-type: none"> ◦ Odsetek pacjentów, u których decyzja o leczeniu została zmieniona po wynikach testu w każdej grupie ryzyka, był podobny: 30,41% (95% CI: 24,65–36,50) w grupie niskiego ryzyka; 28,82% (95% CI: 23,40-34,56) w grupie pośredniego ryzyka i 26,68% (95% CI: 17,74–37,14) w grupie wysokiego ryzyka. • Różnica w liczbie pacjentów, którzy zostali przydzieleni do otrzymywania chemioterapii przed i po teście Oncotype DX (21-genowym) była zróżnicowana w poszczególnych grupach ryzyka: 16% (95% CI: 12–19) u pacjentów z niskim ryzykiem; 0% (95% CI: -3-3) w pośredniej grupie ryzyka; i -2% (wzrost; 95% CI: -1-3) w grupie wysokiego ryzyka. • Analiza podgrup z uwzględnieniem jakości badań/ryzyka błędu systematycznego nie wpłynęła na zmianę wyników. Jednakże heterogenność badań oceniających punkt końcowy wpływ decyzji (decision impact) była mniejsza w badaniach gdzie prowadzono standardową rekrutację wszystkich pacjentów (universal enrollment). Wyniki były podobne do wartości wyjściowych, zarówno dla wyników ogólnych, jak i dla wyników z podziałem na grupy ryzyka. Nie wykazano błędu systematycznego wynikającego z publikowania (na podstawie wykresów funnel plot). | | | | | | | |
| <p>Carlson 2013²⁵⁹</p> | <p>Wyniki dla punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów zaliczanych do grup ryzyka nawrotu: wysokiego, średniego i niskiego, na podstawie testu Oncotype DX; • odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową zgodnie z podziałem na grupy ryzyka wg wyniku testu Oncotype DX, • ogólny odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową po wykonaniu testu Oncotype DX, • odsetek pacjentów, u których lekarz zmienił zalecenie dotyczące chemioterapii adjuwantowej po wykonaniu testu Oncotype DX (w stosunku do zalecenia opartego wyłącznie na klinicznych czynnikach patologicznych), • współczynnik częstości (<i>rate ratio, RR</i>): wysokiego vs niskiego ryzyka, wysokiego vs średniego ryzyka, i średniego vs niskiego ryzyka nawrotu wg Oncotype DX dla pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową, | | | | | | |

²⁵⁷ Albanell 2012, de Boer 2013, Eiermann 2013, Gligorov 2012, Henry 2009, Lo 2010, Oratz 2007

²⁵⁸ Albanell 2012, Cheung 2014, Davidson 2013, de Boer 2013, Eiermann 2011, Gerson Cwilich 2012, Gligorov 2012, Henry 2009, Holt 2013, Klang 2010, Lo 2010, Oratz 2007

²⁵⁹ Carlson, J. J., & Roth, J. A. (2013). *The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis*. *Breast Cancer Res Treat*, 141(1), 13-22. doi:10.1007/s10549-013-2666-z

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | |
|--------------------|---------------|--|---|---|---|---|--|
| Autor/rok badania | Populacja (N) | Odsetek pacjentów zaliczanych do grup ryzyka wysokiego, średniego i niskiego, na podstawie testu Oncotype DX [%] | Ogólny odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową po wykonaniu testu Oncotype DX [%] | Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową zgodnie z podziałem na grupy ryzyka wg wyniku testu Oncotype DX [%] | Odsetek pacjentów, u których lekarz zmienił zalecenie dotyczące chemioterapii adjuwantowej po wykonaniu testu Oncotype DX (w stosunku do zalecenia opartego wyłącznie na klinicznych czynnikach patologicznych) [%] | Współczynnik częstości (<i>rate ratio</i> , RR) wysokiego vs niskiego ryzyka, nawrotu wg Oncotype DX dla pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową [95%CI] | |
| Oncotype DX | | | | | | | |
| Ademuyiwa 2011 | N=276 | Niskie – 51,4 Średnie – 39,9 Wysokie – 8,7 | 31,9 | Niskie – 9 Średnie – 47 Wysokie – 96 | 38 | RR=0,95 (95% CI: 0,86-1,05) | |
| Asad 2008 | N=85 | Niskie – 47 Średnie – 38 Wysokie – 15 | 37,6 | Niskie – 15 Średnie – 46,9 Wysokie – 84,6 | | RR=1 (95% CI: 0,77-1,31) | |
| de Boer 2011 | N=101 | Niskie – 46,5 Średnie – 39,6 Wysokie – 13,9 | 29,7 | | 22,8 | | |
| Geffen 2011 | N=135 | Niskie – 50 Średnie – 38 Wysokie – 12 | | | | | |
| Goodwin 2009 | N=105 | Niskie – 39 Średnie – 46,7 Wysokie – 14,3 | 27,6 | Niskie – 9,8 Średnie – 26,5 Wysokie – 80 | | RR=1,16 (95% CI: 0,95-1,42) | |
| Gregg 2009 | N=244 | Niskie – 49 Średnie – 39 Wysokie – 12 | 28 | Niskie – 2,5 Średnie – 40 Wysokie – 93 | | RR=1,05 (95% CI: 0,94-1,16) | |
| Guth 2011 | N=47 | Niskie – 44,7 Średnie – 38,3 Wysokie – 17 | 44,1 | Niskie – 5 Średnie – 65 Wysokie – 100 | | RR=0,99 (95% CI: 0,81-1,20) | |
| Henry 2009 | N=29 | Niskie – 59 Średnie – 34 Wysokie – 7 | | | | | |
| Holt 2011 | N=142 | | | | 26,8 | | |
| Hornberger 2011 | N=924 | Niskie – 52,7 Średnie – 34,6 Wysokie – 12,7 | 27,6 | Niskie – 10 Średnie – 36 Wysokie – 72 | | RR=1,25 (95% CI: 1,11-1,41) | |
| Joh 2011 | N=154 | Niskie – 61,7 Średnie – 29,2 Wysokie – 9,1 | | | 24,9 | | |
| Kelly 2010 | N=309 | Niskie – 52 Średnie – 39 Wysokie – 9 | 24 | Niskie – 9 Średnie – 39 Wysokie – 85 | | RR=1,07 (95% CI: 0,91-1,26) | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | |
|----------------------------|--------|--|-------------------------|---|---------------------------|--|--|
| Klang 2010 | N=368 | Niskie – 39,7 Średnie – 44,6 Wysokie – 15,8 | 29,4 | Niskie – 0 Średnie – 33 Wysokie – 93 | 40 | RR=1,08 (95% CI: 1,00-1,16) | |
| Lo 2010 | N=89 | Niskie – 42,7 Średnie – 47,2 Wysokie – 10,1 | 22,5 | | 31,5 | | |
| Lund 2012 | N=272 | Niskie – 48,9 Średnie – 41,5 Wysokie – 9,6 | 21,3 | Niskie – 5,3 Średnie – 23,9 Wysokie – 92,3 | | RR=1,03 (95% CI: 0,91-1,15) | |
| Moinuddin and Goodman 2009 | N=69 | Niskie – 36,2 Średnie – 46,4 Wysokie – 17,4 | 44,9 | Niskie – 16 Średnie – 50 Wysokie – 91,7 | | RR=0,92 (95% CI: 0,72-1,17) | |
| Oratz 2007 | N=68 | Niskie – 47,1 Średnie – 32,4 Wysokie – 20,6 | 32,4 | Niskie – 12,5 Średnie – 31,8 Wysokie – 78,6 | | RR=1,11 (95% CI: 0,82-1,51) | |
| Partin and Mamounas 2011 | N=169 | Niskie – 53,3 Średnie – 37,9 Wysokie – 8,9 | 24,9 | Niskie – 3,3 Średnie – 43,8 Wysokie – 73,3 | | RR=1,32 (95% CI: 0,97-1,79) | |
| Patel 2007 | N=100 | Niskie – 51 Średnie – 38 Wysokie – 11 | 22,7 | Niskie – 2 Średnie – 34 Wysokie – 80 | | RR=1,20 (95% CI: 0,90-1,59) | |
| Rezai 2011 | N=244 | Niskie – 53,7 Średnie – 38,9 Wysokie – 7,4 | | | 30,3 | | |
| Tatarian 2011 | N=63 | | | | 42,9 | | |
| Tzeng 2010 | N=68 | Niskie – 50 Średnie – 36,8 Wysokie – 13,2 | 32,3 | Niskie – 6,7 Średnie – 47,8 Wysokie – 77,8 | | RR=1,21 (95% CI: 0,84-1,73) | |
| Wolf 2008 | N=300 | Niskie – 36,3 Średnie – 44,7 Wysokie – 19 | | | | | |
| Metaanaliza | | Niskie – 49,6²⁶⁰ Średnie – 39,4 Wysokie – 13,2 | 28²⁶¹ | Niskie – 5,8²⁶² Średnie – 37,4 Wysokie – 83,4 | 33,4²⁶³ | RR=1,07 (95% CI: 1,01-1,14)²⁶⁴ | |

²⁶⁰ Ademuyiwa 2011, Asad 2008, de Boer 2011, Geffen 2011, Goodwin 2009, Gregg 2009, Guth 2011, Henry 2009, Hornberger 2011, Joh 2011, Kelly 2010, Klang 2010, Lo 2010, Lund 2012, Moinuddin and Goodman 2009, Oratz 2007, Partin and Mamounas 2011, Patel 2007, Rezai 2011, Tzeng 2010, Wolf 2008

²⁶¹ Ademuyiwa 2011, Asad 2008, de Boer 2011, Goodwin 2009, Gregg 2009, Guth 2011, Hornberger 2011, Kelly 2010, Klang 2010, Lo 2010, Lund 2012, Moinuddin and Goodman 2009, Oratz 2007, Partin and Mamounas 2011, Patel 2007, Tzeng 2010

²⁶² Ademuyiwa 2011, Asad 2008, de Boer 2011, Geffen 2011, Goodwin 2009, Gregg 2009, Guth 2011, Henry 2009, Hornberger 2011, Joh 2011, Kelly 2010, Klang 2010, Lo 2010, Lund 2012, Moinuddin and Goodman 2009, Oratz 2007, Partin and Mamounas 2011, Patel 2007, Rezai 2011, Tzeng 2010, Wolf 2008

²⁶³ Ademuyiwa 2011, de Boer 2011, Holt 2011, Joh 2011, Klang 2010, Lo 2010, Rezai 2011, Tatarian 2011

²⁶⁴ Ademuyiwa 2011, Asad 2008, Goodwin 2009, Gregg 2009, Guth 2011, Hornberger 2011, Kelly 2010, Klang 2010, Lund 2012, Moinuddin and Goodman 2009, Oratz 2007, Partin and Mamounas 2011, Patel 2007, Tzeng 2010

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|--|--|---------------|-----------|----------|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------|------------|-------|-------|-------|-------------------------|-------|------------|-------|-------|-------|----------------------------|-------|-------|-------|--|--|--|--|--|---------------|-----------|-----------------------|------------------------|------------------------|--|--|--|--|--|
| | <p>Podsumowanie wyników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wśród 21 włączonych badań (uwzględniających 4156 pacjentów) do zbiorczej analizy pod względem grup ryzyka nawrotu w wyniku testu Oncotype DX odnotowano 48,8% pacjentów z niskim ryzykiem, 39% z umiarkowanym i 12,2% z wysokim. • W ośmiu badaniach (1437 pacjentów) włączonych do zbiorczej analizy, średni skumulowany odsetek pacjentów, u których lekarze zmienili zalecenia co do chemioterapii adjuwantowej w wyniku testu Oncotype DX, wynosił 33,4%. • W 14 badaniach (3104 pacjentów) włączonych do zbiorczej analizy odsetek pacjentów niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka otrzymujących chemioterapię adjuwantową po wykonaniu testu Oncotype DX, średni odsetek pacjentów niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali ww. chemioterapię wynosił odpowiednio 5,8%, 37,4% i 83,4%. • W 14 badaniach uwzględniających próbę 1900 pacjentów, w wyn ku przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono, że pacjenci niskiego ryzyka (nieprzyjmujący chemioterapii adjuwantowej; n=1496) znacznie częściej stosowali leczenie sugerowane przez wynik testu Oncotype DX niż pacjenci wysokiego ryzyka (otrzymujący ww. chemioterapię, n=404). Współczynnik częstości wynosił 1,07 (95%CI: 1,01-1,14). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Lamond 2013²⁶⁵</p> | <p>Analiza kliniczna</p> <p>Wyniki dla punktów końcowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • prognostyczne prawdopodobieństwo nawrotów według wyniku z Oncotype DX • 10-letnie przeżycie bez odległych nawrotów stratyfikowane według wyn ku Oncotype DX dla leczonych tamoksyfenem lub chemioterapią lub chemioterapią+ takosyfenem • odległe nawroty • zmiana w stosowaniu chemioterapii po wykonaniu testu Oncotype DX <p>Dla 6 badań (Habel 2006, Mamounas 2010, Chang 2008, Oratz 2007, Asad 2008, Kamal 2007) wspomnianych w części klinicznej nie podano żadnych danych.</p> <table border="1" data-bbox="427 884 2029 1193"> <thead> <tr> <th colspan="6">10-letnie przeżycie bez odległych nawrotów stratyfikowane według wyniku Oncotype DX</th> </tr> <tr> <th>Badanie (rok)</th> <th>Populacja</th> <th>Leczenie</th> <th>Niskie ryzyko nawrotu (p< 0,001)</th> <th>Średnie ryzyko nawrotu</th> <th>Wysokie ryzyko nawrotu (p<0,001)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pa k, 2004 (NSABP B-14)</td> <td>N=668</td> <td>Tamoksyfen</td> <td>93,2%</td> <td>85,7%</td> <td>69,5%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Pa k, 2006 (NSABP B-20)</td> <td rowspan="2">N=651</td> <td>Tamoksyfen</td> <td>96,8%</td> <td>90,9%</td> <td>60,5%</td> </tr> <tr> <td>Tamoksyfen + chemioterapia</td> <td>95,6%</td> <td>89,1%</td> <td>88,1%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="427 1198 2029 1299"> <thead> <tr> <th colspan="5">Prognostyczne prawdopodobieństwo nawrotu według wyniku z Oncotype DX</th> </tr> <tr> <th>Badanie (rok)</th> <th>Populacja</th> <th>Niskie ryzyko nawrotu</th> <th>Średnie ryzyko nawrotu</th> <th>Wysokie ryzyko nawrotu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | 10-letnie przeżycie bez odległych nawrotów stratyfikowane według wyniku Oncotype DX | | | | | | Badanie (rok) | Populacja | Leczenie | Niskie ryzyko nawrotu (p< 0,001) | Średnie ryzyko nawrotu | Wysokie ryzyko nawrotu (p<0,001) | Pa k, 2004 (NSABP B-14) | N=668 | Tamoksyfen | 93,2% | 85,7% | 69,5% | Pa k, 2006 (NSABP B-20) | N=651 | Tamoksyfen | 96,8% | 90,9% | 60,5% | Tamoksyfen + chemioterapia | 95,6% | 89,1% | 88,1% | Prognostyczne prawdopodobieństwo nawrotu według wyniku z Oncotype DX | | | | | Badanie (rok) | Populacja | Niskie ryzyko nawrotu | Średnie ryzyko nawrotu | Wysokie ryzyko nawrotu | | | | | |
| 10-letnie przeżycie bez odległych nawrotów stratyfikowane według wyniku Oncotype DX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Badanie (rok) | Populacja | Leczenie | Niskie ryzyko nawrotu (p< 0,001) | Średnie ryzyko nawrotu | Wysokie ryzyko nawrotu (p<0,001) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pa k, 2004 (NSABP B-14) | N=668 | Tamoksyfen | 93,2% | 85,7% | 69,5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pa k, 2006 (NSABP B-20) | N=651 | Tamoksyfen | 96,8% | 90,9% | 60,5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Tamoksyfen + chemioterapia | 95,6% | 89,1% | 88,1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prognostyczne prawdopodobieństwo nawrotu według wyniku z Oncotype DX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Badanie (rok) | Populacja | Niskie ryzyko nawrotu | Średnie ryzyko nawrotu | Wysokie ryzyko nawrotu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

²⁶⁵ Lamond, N. W., Skedgel, C., & Younis, T. (2013). Is the 21-gene recurrence score a cost-effective assay in endocrine-sensitive node-negative breast cancer?. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 13(2), 243-250.

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | | | | | |
|---|-------------------------|------------------|---|--|--|--|---|---|--|
| | | | | | | | | | |
| | Pa k, 2004 (NSABP B-14) | N=668 | 51% | | 22% | | | 27% | |
| Odległe nawroty | | | | | | | | | |
| | Badanie (rok) | Populacja | | | Iloraz wiarygodności dla interakcji między chemioterapią a wynikiem nawrotu z Oncotype DX | | | | |
| | Pa k, 2006 (NSABP B-20) | N=651 | | | HR=0,32 (95%CI: 0,11-0,94) p=0,038 | | | | |
| Ryzyko 10-letniego odległego nawrotu | | | | | | | | | |
| | Badanie (rok) | Populacja | Leczenie | Niskie ryzyko nawrotu | Średnie ryzyko nawrotu | | | Wysokie ryzyko nawrotu | |
| | Pa k, 2006 (NSABP B-20) | N=651 | Tamoksyfen | 3,2% | RR= 1,31 (95%CI: 0,46-3,78) | 9,1% | RR= 0,61 (95%CI: 0,24-1,59) | 39,5% | RR=0,26 (95%CI: 0,31-0,53) |
| | | | Tamoksyfen + chemioterapia | 4,4% | | 10,9% | | 11,9% | |
| Zmiana zaleceń dotyczących leczenia po wykonaniu testu Oncotype DX | | | | | | | | | |
| | Badanie (rok) | Populacja | Zmiana decyzji o leczeniu adjuwantowym przez onkologów | Zmiana z leczenia chemioterapią +hormonoterapią na hormonoterapię | Zmiana ostatecznej decyzji pacjenta o leczeniu | Zmniejszenie liczby stosowanych chemioterapii adjuwantowych | Różnica w wykorzystaniu chemioterapii wśród kobiet bez testu Oncotype DX do kobiet z Oncotype DX | Iloraz szans zastosowania chemioterapii wśród pacjentów z małymi nowotworami z LN- | Iloraz szans zastosowania chemioterapii wśród pacjentów z większymi nowotworami LN+ |
| | Lo 2010 | N=89 | 31,5% | 21% (z 47 do 26%) | 27% | bd | bd | bd | bd |
| | Klang 2010 | bd | bd | bd | bd | Od 10 do 28% | bd | bd | bd |
| | Davidson 2012 | bd | bd | bd | bd | | bd | bd | bd |
| | Gligorov 2012 | bd | bd | bd | bd | | bd | bd | bd |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|----|----|--|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------|---------------|--------|-----------|--|----------------|--|---|
| | Hassett 2012 | bd | bd | bd | bd | 6,9% [z 53,9% (95%CI: 51,8-56,0) do 47% (95%CI: 44,9-49%)] | 20,4% (53,4%vs 33%, p<0,01) | OR: 11,3 (95%CI: 5,39-22,99) | OR: 0,11 (95%CI: 0,07-0,17) | | | | | | | | |
| <p><i>bd – brak danych</i></p> <p>Kluczowe wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analizy testu Oncotype DX wskazują na wzrastającą wartość „prognostyczną” i „predykcyjną” oceny ryzyka nawrotu i korzyści z chemioterapii, u pacjentów z rakiem piersi hormonozależnym, bez zajęcia węzłów chłonnych. • Wiele badań wykazało, że wskaźnik nawrotu testu Oncotype DX, niezależnie od innych standardowych kliniczno-patologicznych czynników ryzyka, pozytywnie koreluje z ryzykiem nawrotu i/lub zgonu z powodu raka piersi. • Wskaźnik nawrotu Oncotype DX jest również silnym czynnikiem predykcyjnym korzyści z chemioterapii adjuwantowej, wydaje się, że pacjenci z niskim wskaźnikiem nawrotu nie odnoszą korzyści z chemioterapii, podczas gdy pacjenci z wysokim wskaźnikiem nawrotu wydają się osiągać znaczne korzyści. • Badania wskazują, że zastosowanie wskaźnika nawrotu wiąże się z częstymi zmianami zaleceń onkologów dotyczących chemioterapii adjuwantowej, co wiąże się z obniżeniem odsetka zalecanych chemioterapii o 10–28%. • W analizie wieloczynnikowej (Paik, 2004 (NSABP B-14)) obejmującej: wynik nawrotu z Oncotype DX, wiek, wielkość guza, stopień guza, amplifikację genu HER2 i oznaczenie receptora hormonalnego, to ko wynik nawrotu z Oncotype DX (HR=2,81 (95%CI: 1,70-4,64) p<0,001) i stopień guza (HR=3,34 (95%CI: 1,79-6,26) p<0,001 dla słabo zróżnicowanych guzów) były istotnymi niezależnymi predyktorami odległego nawrotu. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ward 2013 ²⁶⁶ | <p><u>Wyniki dla punktów końcowych</u></p> <p><u>Wyniki dla punktów końcowych w przypadku zastosowania Oncotype DX</u></p> <table border="1" data-bbox="427 954 2029 1279"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 954 656 997">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="656 954 831 997">Autor badania</th> <th data-bbox="831 954 1789 997">Wyniki</th> <th data-bbox="1789 954 2029 997">Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="427 997 656 1279">Wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych w zakresie zalecania chemioterapii</td> <td data-bbox="656 997 831 1279">Ademuyiwa 2011</td> <td data-bbox="831 997 1789 1279"> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecenie chemioterapii niezależnie od wyniku Oncotype DX vs wynik Oncotype DX w grupach ryzyka oraz rzeczywiste otrzymywane leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • Dla grup niskiego ryzyka (0-17): n=142 – zalecana chemioterapia (CHT) u 37% (52) vs rzeczywście otrzymywana CHT u 9% (13); • Dla grup średniego ryzyka (18-30): n=110 – zalecana CHT u 47% (52) vs rzeczywście otrzymywana CHT 47% (52); • Dla grup wysokiego ryzyka (>30): n=24 – zalecana CHT u 87% (21) vs rzeczywście otrzymywana CHT u 96% (23). 2. Zalecenie chemioterapii niezależnie od wyniku Oncotype DX vs bazujące na wyniku Oncotype DX rzeczywiste leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • Spośród 188 pacjentów, którzy ostatecznie nie otrzymali chemioterapii, blisko 25,7% z nich miało zalecenie chemioterapii niezależnie od wyniku Oncotype DX. Z kolei, spośród 88 pacjentów którzy otrzymali CHT blisko 12,3% nie otrzymało zaleceń specjalistycznych do CHT. </td> <td data-bbox="1789 997 2029 1279">Wynik Oncotype DX miał znaczący wpływ na otrzymanie chemioterapii adjuwantowej i zmianę postępowania zmienionego postępowania u 38% kobiet.</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | | | Punkt końcowy | Autor badania | Wyniki | Komentarz | Wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych w zakresie zalecania chemioterapii | Ademuyiwa 2011 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecenie chemioterapii niezależnie od wyniku Oncotype DX vs wynik Oncotype DX w grupach ryzyka oraz rzeczywiste otrzymywane leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • Dla grup niskiego ryzyka (0-17): n=142 – zalecana chemioterapia (CHT) u 37% (52) vs rzeczywście otrzymywana CHT u 9% (13); • Dla grup średniego ryzyka (18-30): n=110 – zalecana CHT u 47% (52) vs rzeczywście otrzymywana CHT 47% (52); • Dla grup wysokiego ryzyka (>30): n=24 – zalecana CHT u 87% (21) vs rzeczywście otrzymywana CHT u 96% (23). 2. Zalecenie chemioterapii niezależnie od wyniku Oncotype DX vs bazujące na wyniku Oncotype DX rzeczywiste leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • Spośród 188 pacjentów, którzy ostatecznie nie otrzymali chemioterapii, blisko 25,7% z nich miało zalecenie chemioterapii niezależnie od wyniku Oncotype DX. Z kolei, spośród 88 pacjentów którzy otrzymali CHT blisko 12,3% nie otrzymało zaleceń specjalistycznych do CHT. | Wynik Oncotype DX miał znaczący wpływ na otrzymanie chemioterapii adjuwantowej i zmianę postępowania zmienionego postępowania u 38% kobiet. |
| Punkt końcowy | Autor badania | Wyniki | Komentarz | | | | | | | | | | | | | | |
| Wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych w zakresie zalecania chemioterapii | Ademuyiwa 2011 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecenie chemioterapii niezależnie od wyniku Oncotype DX vs wynik Oncotype DX w grupach ryzyka oraz rzeczywiste otrzymywane leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • Dla grup niskiego ryzyka (0-17): n=142 – zalecana chemioterapia (CHT) u 37% (52) vs rzeczywście otrzymywana CHT u 9% (13); • Dla grup średniego ryzyka (18-30): n=110 – zalecana CHT u 47% (52) vs rzeczywście otrzymywana CHT 47% (52); • Dla grup wysokiego ryzyka (>30): n=24 – zalecana CHT u 87% (21) vs rzeczywście otrzymywana CHT u 96% (23). 2. Zalecenie chemioterapii niezależnie od wyniku Oncotype DX vs bazujące na wyniku Oncotype DX rzeczywiste leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • Spośród 188 pacjentów, którzy ostatecznie nie otrzymali chemioterapii, blisko 25,7% z nich miało zalecenie chemioterapii niezależnie od wyniku Oncotype DX. Z kolei, spośród 88 pacjentów którzy otrzymali CHT blisko 12,3% nie otrzymało zaleceń specjalistycznych do CHT. | Wynik Oncotype DX miał znaczący wpływ na otrzymanie chemioterapii adjuwantowej i zmianę postępowania zmienionego postępowania u 38% kobiet. | | | | | | | | | | | | | | |

²⁶⁶ Ward, S., Scope, A., Rafia, R., Pandor, A., Harnan, S., Evans, P., & Wyld, L. (2013). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment*, 17(44).

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------|------------------|---|---|---------------------|------------|----------------|------------------------|-----------------|------------------|-------------------|--|--|--|--|-----------|------------------|------------------|-------------------|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> W całej próbie badanych zastosowanie wyników Oncotype DX spowodowało zmianę w zaleceniach w zakresie stosowania CHT u 38% pacjentów. 3. Zalecenie chemioterapii niezależnie od wyniku Oncotype DX vs wynik Nottingham Prognostic Index (NPI) Dla grup niskiego ryzyka (0-17): n=142 – doskonały/dobry wynik NPI: 123, umiarkowany NPI: 19, Dla grup średniego ryzyka (18-30): n=110 – doskonały/dobry wynik NPI: 86, umiarkowany NPI: 24, Dla grup wysokiego ryzyka (>30): n=24 – doskonały/dobry wynik NPI: 11, umiarkowany NPI: 13 <p>p < 0,001</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Geffen 2009 | | <p>W próbie 25 pacjentów w Izraelu, u których wykonano test Oncotype DX, u:</p> <ul style="list-style-type: none"> 9 pacjentów (36%) zmieniono zalecenia w zakresie leczenia, 6 pacjentów zaprzestano chemioterapii. <p>Badanie charakteryzowało się małą wielkością próby badawczej, natomiast w jego ramach odkryto, że Oncotype DX wpływa na podejmowanie decyzji klinicznych u blisko 25 pacjentów z LN-.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Lo 2010 | | <p>W badaniu zgłoszono zmiany zaleceń w zakresie leczenia dla 28 (31,5%) pacjentów przez lekarzy, a 24 (27,0%) pacjentów zmieniło własną decyzję w zakresie postępowania terapeutycznego.</p> <p>Największe zmiany w zakresie leczenia pacjentów odnotowano dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiany chemioterapii wraz z hormonoterapią na poczet hormonoterapii: 20/89 (22,5%) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Holt 2011 | | <p>Początkowe zalecenia uległy zmianie w wyniku zastosowanego testu Oncotype DX (wszyscy pacjenci byli poddani standardowo terapii hormonalnej) u 35 pacjentów (33,3%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana chemioterapii na jej brak: 25 (23,6%) Zmiana braku chemioterapii na otrzymywanie chemioterapii: 10 (9,43%) <p>W przypadku 71 pacjentów (66,9%) nie odnotowano żadnych zmian w wyniku ww. testu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez zmian i bez chemioterapii: 49 (46,23%) Chemioterapia bez zmian: 22 (20,75%) | <p>Oncotype DX dodał więcej informacji prognostycznych niż z zastosowania samego NPI.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Stopień, w jakim test mógł dokładnie przewidzieć ryzyko wyników i rozróżnić pacjentów z różnymi wynikami</p> | Albain 2010 | | <p>1. Wskaźnik nawrotów (RS) dla przeżycia wolnego od choroby (DFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> W grupie leczonych tamoksyfenem stratyfikowanej wg liczby zajętych węzłów; wynik testu logarytmicznego rang: p=0,017 Szacunek DFS po 10 latach: niski RS: 60%, średni RS: 49%, wysoki RS: 43%. Wynik modelu regresji Coxa: stały RS wysoce istotny dla 50 pkt różnicy: HR=2,64 (95%CI: 1,33-5,27), p=0,006. <p>Modele proporcjonalnych hazardów pokazały jednak, że wyniki testu nie były spójne w czasie (p=0,0016), HR dla osób z ponad 5-letnim przeżyciem wynosił 0,86 (95%CI: 0,27-2,74, p>0,05).</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólny efekt leczenia: HR DFS (95%CI) skorygowane o liczbę zajętych węzłów, z korzyścią dla chemioterapii, przez RS w czasie: <table border="1" data-bbox="846 1214 1774 1367"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR (wszystkie lata)</th> <th>5-letni HR</th> <th>HR po 5 latach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ogólny RS próby</td> <td>0,72 (0,51-1,0)</td> <td>0,79 (0,51-1,23)</td> <td>0,63 (0,39- 1,04)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Wyniki w wybranych wartościach RS</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>0,95 (0,59-1,52)</td> <td>1,24 (0,62-2,48)</td> <td>0,72 (0,38- 1,36)</td> </tr> </tbody> </table> | | HR (wszystkie lata) | 5-letni HR | HR po 5 latach | Ogólny RS próby | 0,72 (0,51-1,0) | 0,79 (0,51-1,23) | 0,63 (0,39- 1,04) | Wyniki w wybranych wartościach RS | | | | 10 | 0,95 (0,59-1,52) | 1,24 (0,62-2,48) | 0,72 (0,38- 1,36) | <p>Wskaźnik RS w wyniku zastosowania testu 21-genowego jest prognostyczny dla pacjentów leczonych tamoksyfenem z zajętejmi węzłami i przewiduje znaczącą korzyść z CAF guzów o wysokim RS.</p> |
| | HR (wszystkie lata) | 5-letni HR | HR po 5 latach | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ogólny RS próby | 0,72 (0,51-1,0) | 0,79 (0,51-1,23) | 0,63 (0,39- 1,04) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wyniki w wybranych wartościach RS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 0,95 (0,59-1,52) | 1,24 (0,62-2,48) | 0,72 (0,38- 1,36) | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | | | |
|----------------|--------------|--------|---|------------------|-------------------|-------------------|--|
| | | | 18 | 0,83 (0,56-1,22) | 1,03 (0,58-1,81) | 0,67 (0,40-1,14) | |
| | | | 25 | 0,74 (0,53-1,04) | 0,87 (0,53 -1,42) | 0,64 (0,39- 1,05) | |
| | | | 31 | 0,67 (0,48-0,93) | 0,75 (0,48- 1,18) | 0,61 (0,35-1,04) | |
| | | | 40 | 0,57 (0,39-0,83) | 0,61 (0,38-0,96) | 0,56 (0,28-1,11) | |
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik RS był silnym predyktorem korzyści dla DFS grupy leczonej CAF-T (cyklofosfamid, doksorubicyna, fluorouracyl, następnie tamoksyfen). Korzyści uzyskiwały jednak tylko osoby z grup wysokiego ryzyka (CAF-T vs tamoksyfen DFS po 10 latach, stratyfikowane wg węzłów, test log-rank): <ul style="list-style-type: none"> Niski RS: nie ma znaczących różnic (p=0,97) - 64% przeżycia w grupie CAF-T, 60% w grupie leczonej tamoksyfenem; Średni RS: jw. nie różni się znacząco (p=0,48), Wysoki RS: znaczne różnice (p=0,033): 55% przeżycie w grupie CAF-T, 43% w grupie leczonej tylko tamoksyfenem. <p>2. Wskaźnik nawrotów (RS) dla ogólnego przeżycia (OS)</p> <ul style="list-style-type: none"> Dla grupy leczonej tamoksyfenem (TAM), stratyfikowanej na podstawie liczby zajętych węzłów, wynik log-rank: p=0,003 <ul style="list-style-type: none"> Szacunek DFS po 10 latach: niski RS: 77%, średni RS: 68%, wysoki RS: 51%. Wartość HR po uregulowaniu liczby zajętych węzłów wynosiła 4,42 (95%CI: 1,96-9,97, p<0,001). Modele proporcjonalnych hazardów pokazały jednak, że wyniki testu nie były spójne w czasie (p<0,001). Wskaźnik RS był silnym predyktorem korzyści z CAF-T dla wskaźnika OS, tylko w grupie wysokiego ryzyka uzyskano korzyści. CAF-T vs TAM OS po upływie 10 lat, test log-rank: <ul style="list-style-type: none"> Niski RS: nie ma znaczących różnic (p=0,63); Średni RS: nie ma znaczących różnic (p=0,85), Wysoki RS: istotne różnice (p=0,027). <p>3. Wskaźnik nawrotów (RS) dla wskaźnika przeżyć związany z rakiem piersi (BCSS):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik RS był predyktorem korzyści z CAF-T dla wskaźnika BCSS, tylko w grupie wysokiego ryzyka uzyskano korzyści. CAF-T vs TAM BCSS po upływie 10 lat, test log-rank: <ul style="list-style-type: none"> Niski RS: nie ma znaczących różnic (p=0,56); Średni RS: nie ma znaczących różnic (p=0,89), Wysoki RS: istotne różnice (p=0,033). | | | | |
| | Dowsett 2011 | 1. | Wskaźnik ryzyka (RS, <i>risk score</i>) oraz ryzyko wznów odległych (DR) <ul style="list-style-type: none"> Wynik ryzyka dla 50-punktowej zmiany (np. RS=55 vs RS=5) był istotnie związany z ryzykiem DR, gdzie HR=3,92 (95%CI: 2,08-7,39; $\Delta\chi^2=15,5$; p<0,001). | | | | Wskaźnik ryzyka (<i>risk score</i>) jest niezależnym predyktorem wznowy odległej u pacjentów z ER+, LN- i LN+ leczonych anastrozolem, dodając wartość szacunkową przy użyciu standardowych |
| | | 2. | RS i TTDR <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów bez zajęcia węzłów: HR=5,25 (95%CI: 2,84-9,73); $\Delta\chi^2=22,7$; p<0,001; U pacjentów z zajęciem węzłów: HR=3,47 (95%CI: 1,64-7,38); $\Delta\chi^2=9,4$; p<0,002 | | | | |
| | | 3. | Różnice w bezwzględnych częstości DR dla pacjentów z LN- i LN+ | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | |
|----------------|---|----------------------|--|---|
| | | | <p>Dla LN-:</p> <ul style="list-style-type: none"> Skorygowany HR o zmienne kliniczne tj. wielkość guza, stopień, wiek, leczenie i liczba zajętych węzłów): <ul style="list-style-type: none"> o pomiędzy wysokimi grupami RS a niskimi grupami RS wynosił 5,2 (95%CI: 2,7-10,1); między średnimi a niskimi grupami RS wynosił 2,5 (95%CI 1,3-4,5). <p>Dla LN+:</p> <ul style="list-style-type: none"> Skorygowany HR o zmienne kliniczne <ul style="list-style-type: none"> o pomiędzy wysokimi grupami RS a niskimi grupami RS wynosił 2,7 (95%CI: 1,5-5,1); między średnimi i niskimi grupami RS wynosił 1,8 (95%CI: 1,0-3,2) <p>4. 9-letni OS dla LN- i LN+ pacjentów</p> <p>Dla LN-:</p> <ul style="list-style-type: none"> Skorygowany HR o zmienne kliniczne <ul style="list-style-type: none"> o pomiędzy wysokimi grupami RS a niskimi grupami RS wynosił 2,5 (95%CI: 1,5-4,0); między średnimi a niskimi grupami RS wynosił 1,2 (95%CI: 0,8-1,9). <p>Dla LN+:</p> <ul style="list-style-type: none"> Skorygowany HR o zmienne kliniczne <ul style="list-style-type: none"> o pomiędzy wysokimi grupami RS a niskimi grupami RS wynosił 2,1 (95%CI: 1,2-3,8); między średnimi a niskimi grupami RS wynosił 1,4 (95%CI: 0,9-2,4). <p>Dane pokazują, że grupa leczona (tamoksyfen vs anastrozol) nie wchodziła w interakcję z przewidywaniem RS przez DR</p> <p>5. RS oraz Adjuvant! Online i DR</p> <p>Korelacja RS przewidującym DR z narzędziem Adjuvant! Online przewidującym nawroty była istotna statystycznie (p<0,001), ale bardzo niewielka. Jedynie ok. 5% zmienności wyjaśnionej przez siebie wzajemnie, dlatego też mają niezależną wartość prognostyczną.</p> | <p>cech kliniczno-patologicznych.</p> |
| | <p>Stopień, w jakim test mógł dokładnie przewidzieć ryzyko wyników i rozróżnić pacjentów z różnymi wynikami</p> | <p>Mamounas 2010</p> | <p>Pacjenci leczeni tamoksyfenem:</p> <p>Ryzyko LRR było istotnie powiązane z grupami ryzyka nawrotu w wyniku Oncotype DX (p<0,001).</p> <p>10-letni estymator Kaplana-Meiera dla LRR wynosił:</p> <ul style="list-style-type: none"> 4% (95%CI: 2,3-6,3) dla pacjentów z niskim wskaźnikiem nawrotu (RS<18) 7,2 % (95%CI: 3,4-11,0) dla pacjentów w grupie średniego RS (18-30) 15,8% (95%CI: 10,4-21,2) dla pacjentów z wysokim RS (>30). <p>W wyniku analizy wieloczynnikowej wskaźnik nawrotów (RS) był niezależnym, istotnym predyktorem LRR (HR=2,16 (95%CI: 1,26-3,68, p=0,005) wraz z wiekiem oraz rodzajem początkowego leczenia.</p> | <p>Istnieje istotny związek między wskaźnikiem nawrotu w wyniku Oncotype DX a ryzykiem nawrotów miejscowych (LRR). Dane te mają istotne konsekwencje biologicznej i potencjalne implikacje kliniczne w stosunku do podjęcia decyzji w zakresie leczenia lokoregionalnego u pacjentów z rakiem piersi (LN- i ER+).</p> |
| | | <p>Yorozuya 2010</p> | <p>Wskaźnik nawrotów (RS), kategoria ryzyka i stopień histologiczny były związane z przerzutami u pacjentów z rakiem piersi (stadium I, IIa), ER+, LN-.</p> <p>Ocena histologiczna była związana z wartością RS i rozkładem kategorii ryzyka (p <0,001 dla każdego). Gdy porównano grupę interwencji z grupą kontrolną, średnia wartość RS w grupie interwencji [40,0 (95%CI: 21,1-</p> | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|---------------------------------|---|---|-----------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--|----------------|----------------|--------|------------------|---------------------------------|--------|----------------|----------------|------------------|----------------------------------|-------------------|----------------|----------------|------------------|-----------------------|--------|----------------|----------------|------------------|--|
| | | | <p>58,9]) była istotnie ($p < 0,001$) wyższa niż w grupie kontrolnej [17,8 (95%CI: 13,8-21,9)], a odsetek pacjentów w kategoriach ryzyka RS również się różnił ($p = 0,005$; więcej przypadków klasyfikowano jako wysokie ryzyko). Na koniec stwierdzono istotne różnice między grupą interwencji a grupą kontrolną w histologicznych stopniach guza ($p = 0,001$), a więcej przypadków miało histologiczny stopień 3 guza niż w grupie kontrolnej.</p> <p>U pacjentów z guzem histologicznym stopnia 3 lub zwiększonym RS należy rozważyć chemioterapię adjuwantową w danym rozpoznaniu, ponieważ mają one wyższy stopień przerzutów.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Tang 2011/ Tang 2010 | <p>Wyniki wskaźnika ryzyka nawrotu nowotworu określonego za pomocą testu Oncotype DX (RS) pokazały istotną interakcję z leczeniem chemioterapią ($p = 0,037$), HR=0,836. Autorzy doszli do wniosku, że sam RS jest najlepszym predyktorem korzyści chemioterapii w przypadku raka piersi ER +, LN-.</p> <p>Szacunki prognostyczne w zakresie OS, DFS czy DRFI (interwał wolny od wznowy odległej) można zoptymalizować poprzez połączenie zastosowania Oncotype DX (wskaźnik RS) i narzędzia Adjuvant! Online.</p> | Wskaźnik RS (przy pomocy Oncotype DX) można wykorzystać do oszacowania względnych korzyści chemioterapii. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zdolność prognostyczna testu | | Toi 2010 | <p>Pacjenci zakwalifikowani do grupy niskiego ryzyka mieli istotnie niższe ryzyko wznowy odległej niż pacjenci z grupy wysokiego ryzyka ($p < 0,001$, test log-rank).</p> <p>W grupie średniego ryzyka nawrotu nie odnotowano żadnej wznowy.</p> <p>Zgodnie z wynikami modelu proporcjonalnego hazardu Coxa,</p> <p>Ciągły RS był istotnie związany z ryzykiem wznowy odległej przy 50-punktowym wzroście RS [HR=6,20 (95%CI: 2,27-17,0)].</p> <p>Estymator Kaplana-Meiera innych wskaźników wg wskaźnika ryzyka (RS):</p> <table border="1" data-bbox="846 778 1776 1157"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Zdarzenie</th> <th>Niski [RS <18], n=95, % (95%CI)</th> <th>Średni [RS 18-30], n=40, % (95%CI)</th> <th>Wysoki [RS ≥31], n=65, % (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interwał wolny od wznowy odległej (DRFI)</td> <td>Wznowa odległa</td> <td>3,3 (1,1-10,0)</td> <td>0 (NA)</td> <td>24,8 (15,7-37,8)</td> </tr> <tr> <td>Interwał wolny od nawrotu (RFI)</td> <td>Nawrót</td> <td>5,5 (2,3-12,8)</td> <td>2,5 (0,4-16,5)</td> <td>24,6 (15,6-37,6)</td> </tr> <tr> <td>Przeżycie wolne od nawrotu (RFS)</td> <td>Nawrót lub śmierć</td> <td>9,6 (5,1-17,6)</td> <td>5,1 (1,3-18,8)</td> <td>23,4 (14,8-35,9)</td> </tr> <tr> <td>Ogólne przeżycie (OS)</td> <td>Śmierć</td> <td>6,4 (2,9-13,6)</td> <td>2,6 (0,4-16,8)</td> <td>19,1 (11,3-31,3)</td> </tr> </tbody> </table> | Punkt końcowy | Zdarzenie | Niski [RS <18], n=95, % (95%CI) | Średni [RS 18-30], n=40, % (95%CI) | Wysoki [RS ≥31], n=65, % (95%CI) | Interwał wolny od wznowy odległej (DRFI) | Wznowa odległa | 3,3 (1,1-10,0) | 0 (NA) | 24,8 (15,7-37,8) | Interwał wolny od nawrotu (RFI) | Nawrót | 5,5 (2,3-12,8) | 2,5 (0,4-16,5) | 24,6 (15,6-37,6) | Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) | Nawrót lub śmierć | 9,6 (5,1-17,6) | 5,1 (1,3-18,8) | 23,4 (14,8-35,9) | Ogólne przeżycie (OS) | Śmierć | 6,4 (2,9-13,6) | 2,6 (0,4-16,8) | 19,1 (11,3-31,3) | Oncotype DX jest istotny w zakresie dostarczania informacji prognostycznych w populacjach azjatyckich z ER+, LN-, rakiem piersi. |
| Punkt końcowy | Zdarzenie | Niski [RS <18], n=95, % (95%CI) | Średni [RS 18-30], n=40, % (95%CI) | Wysoki [RS ≥31], n=65, % (95%CI) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Interwał wolny od wznowy odległej (DRFI) | Wznowa odległa | 3,3 (1,1-10,0) | 0 (NA) | 24,8 (15,7-37,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Interwał wolny od nawrotu (RFI) | Nawrót | 5,5 (2,3-12,8) | 2,5 (0,4-16,5) | 24,6 (15,6-37,6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) | Nawrót lub śmierć | 9,6 (5,1-17,6) | 5,1 (1,3-18,8) | 23,4 (14,8-35,9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ogólne przeżycie (OS) | Śmierć | 6,4 (2,9-13,6) | 2,6 (0,4-16,8) | 19,1 (11,3-31,3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|---|---------------------|--|---------------------|--|--|--|-----------------|-----|-----------------|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|-----------|-------------|--|--|----------------------------|-------------|---------------------|----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|----|------|-----|-----|----|------|------|-----|---|
| | Wznowy odległe (DR, w ciągu 10 lat), czas do DR (TTDR) | Cuzick 2011 | <p>Średnia zmiana ilorazu wiarygodności Chi² (95%CI) poprzez dodanie GHI-RS (<i>Genomic Health Recurrence Score</i>)</p> <table border="1" data-bbox="846 316 1774 470"> <thead> <tr> <th colspan="2">TTDR (w miesiącach)</th> <th colspan="2">Czas do wystąpienia wznowy (wszystkie nawroty)</th> </tr> <tr> <th>Pacjenci ogółem</th> <th>LN-</th> <th>Pacjenci ogółem</th> <th>LN-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25,3 (25,2-25,9)</td> <td>20,9 (20,7-21,6)</td> <td>25,6 (25,2-25,9)</td> <td>25,7 (25,4-26,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>9-letnie prawdopodobieństwo nawrotu odległego dla 25- i 75- percentyla wyników GHI-RS dla kobiet w wieku > 65 lat z guzem 1-2 cm leczonych anastrozolem:</p> <table border="1" data-bbox="846 566 1774 821"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zajęcie węzłów</th> <th rowspan="2">Percentyl</th> <th colspan="3">Stopień w %</th> </tr> <tr> <th>Ślaby lub nieodróżnicowany</th> <th>Umiarkowany</th> <th>Dobrze zróżnicowany</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">N+</td> <td>25</td> <td>8,3</td> <td>5,8</td> <td>2,5</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>12,</td> <td>8,4</td> <td>3,6</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">NO</td> <td>25</td> <td>12,1</td> <td>8,4</td> <td>3,6</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>17,3</td> <td>12,2</td> <td>5,3</td> </tr> </tbody> </table> | | | TTDR (w miesiącach) | | Czas do wystąpienia wznowy (wszystkie nawroty) | | Pacjenci ogółem | LN- | Pacjenci ogółem | LN- | 25,3 (25,2-25,9) | 20,9 (20,7-21,6) | 25,6 (25,2-25,9) | 25,7 (25,4-26,4) | Zajęcie węzłów | Percentyl | Stopień w % | | | Ślaby lub nieodróżnicowany | Umiarkowany | Dobrze zróżnicowany | N+ | 25 | 8,3 | 5,8 | 2,5 | 75 | 12, | 8,4 | 3,6 | NO | 25 | 12,1 | 8,4 | 3,6 | 75 | 17,3 | 12,2 | 5,3 | OncotypeDX RS dodaje informacje prognostyczne do tradycyjnych pomiarów kliniczno-patologicznych. Badanie to oceniono jako wysokiej jakości i korzyści z dużej próby pacjentów |
| TTDR (w miesiącach) | | Czas do wystąpienia wznowy (wszystkie nawroty) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pacjenci ogółem | LN- | Pacjenci ogółem | LN- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25,3 (25,2-25,9) | 20,9 (20,7-21,6) | 25,6 (25,2-25,9) | 25,7 (25,4-26,4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zajęcie węzłów | Percentyl | Stopień w % | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Ślaby lub nieodróżnicowany | Umiarkowany | Dobrze zróżnicowany | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N+ | 25 | 8,3 | 5,8 | 2,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 75 | 12, | 8,4 | 3,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NO | 25 | 12,1 | 8,4 | 3,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 75 | 17,3 | 12,2 | 5,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Przewidywany podział ryzyka nawrotu/śmierci po 5 latach leczenia tamoksyfenem (przy pomocy wskaźnika nawrotu - RS) | Kelly 2010 | <p>Korelacja między przewidywanym ryzykiem nawrotu/śmierci po 5 latach leczenia tamoksyfenem przy pomocy Adjuvant! Online vs wskaźnik nawrotu (RS) w wyniku Oncotype DX, wynosiła odpowiednio 0,13 i 0,18.</p> <p>Założono, że kohorty pacjentów wysyłanych na badanie Oncotype DX należały do populacji średniego ryzyka klinicznego. Spośród nich Oncotype DX był w stanie dychotomizować 52% badanych (n=160) do grupy niskiego ryzyka i 9% (n=27) do grupy wysokiego ryzyka. Około 39% pacjentów (n=122) zostało przydzielonych do grupy o średnim ryzyku.</p> <p>Do ograniczeń badania należały małe wielkości badanej próby i krótki czas obserwacji.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p><u>Podsumowanie trafności analitycznej:</u></p> <p>We wcześniejszych przeglądach systematycznych przedstawiono dowody dotyczące technicznych i operacyjnych aspektów testu OncotypeDX, oraz jego zmienności i odtwarzalności. Badania wykazały odpowiednią zdolność do powielenia testu w obrębie laboratorium.</p> <p>Nie odnaleziono jednak nowych dowodów w ww. kwestii.</p> <p><u>Podsumowanie trafności klinicznej:</u></p> <p>Analiza ta wskazuje, że istnieją obecnie większe badania potwierdzające możliwości prognostyczne testu Oncotype DX. W szczególności w badaniu Dowsett 2010 (UK), w populacji kobiet we wczesnym stadium raka piersi, w okresie pomenopauzalnym (n=1231) z ER+, LN-, stwierdzono, że wzrost wskaźnika ryzyka (<i>risk score</i>) w wyniku ww. testu, był istotnie powiązany ze zwiększonym ryzykiem odległych nawrotów [HR=3,92 (95%CI: 2,08-7,39), p<0,001]. Dane badanie, jak również Mamounas 2010 dostarcza nowych dowodów dot. walidacji klinicznej Oncotype DX, wykorzystując duże kohorty pacjentów z wysokiej jakości badań (RCT).</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|-------------|----|-----------|------------|----------------------|--------|------------------|----------------------|------|-----|-----------------------|-------|-----|----------------------|------|-----------|---------------------|------|-------------|----|-----------|------------|---------------------|---------|------------------|----------------------|------|-----|-----------------------|------|-----|----------------------|------|-----------|----------------------|------|---|
| | <p><u>Podsumowanie użyteczności klinicznej:</u></p> <p>W raporcie Ward 2013 wykazano, że nie ma prospektywnych badań informujących o wpływie Oncotype DX na długoterminowe punkty końcowe, jak np. ogólne przeżycie (OS). W czterech badaniach (Lo 2010, Geffen 2009, Holt 2011, Tang 2010) przedstawiono dowody nt. wpływu Oncotype DX na podejmowanie decyzji klinicznych. Wskazują one, że zastosowanie Oncotype DX prowadzi do zmian w podejmowaniu decyzji klinicznej dla 31,5-38% pacjentów. Badania te dotyczyły jednak małych prób badawczych, a jedno z nich pochodziło z posteru konferencyjnego w związku z czym brakowało szczegółowych danych w zakresie oceny jakości dowodów. Wyniki dwóch badań (Tang 2011, Albain 2010) sugerowały, że Oncotype DX przewiduje korzyści w zakresie chemioterapii, z tymże badanie Tang 2011 dotyczyło pacjentów z ER+ i LN-, natomiast Albain 2010 – populacji z ER+ i LN+.</p> <p>Wyniki dla punktów końcowych w przypadku zastosowania MammaPrint</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Punkt końcowy</p> <p>Czas od operacji do przerzutów odległych jako pierwsze zdarzenie (liczone jako niepowodzenia)</p> <p>OS (definiowany jako czas od zabiegu do śmierci)</p> | <p>Autor badania</p> <p>Bueno-de-Mesquita 2009</p> | <p>Wyniki</p> <p><u>Analiza jednoczynnikowa</u></p> <p>5-letnie OS</p> <table border="1" data-bbox="855 657 1736 893"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>HR</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MammaPrint</td> <td>3,4 (95%CI: 1,2-9,6)</td> <td>0,021*</td> </tr> <tr> <td>Adjuvant! Online</td> <td>2,5 (95%CI: 0,59-11)</td> <td>0,22</td> </tr> <tr> <td>NPI</td> <td>2,8 (95%CI: 0,99-7,8)</td> <td>0,053</td> </tr> <tr> <td>CBO</td> <td>2,3 (95%CI:0,84-6,6)</td> <td>0,11</td> </tr> <tr> <td>St Gallen</td> <td>3,0 (95%CI: 0,4-22)</td> <td>0,29</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prawdopodobieństwo OS (jako pierwsze zdarzenie) wynosiło ok. 97% (±SE 2%) dla pacjentów z dobrym rokowaniem i 82% (±SE 5%) dla pacjentów ze złymi rokowaniami.</p> <p>Przerzuty odległe (jako pierwsze zdarzenie) w ciągu 5 lat</p> <table border="1" data-bbox="855 1029 1736 1265"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>HR</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MammaPrint</td> <td>5,7 (95%CI: 1,6-20)</td> <td><0 007*</td> </tr> <tr> <td>Adjuvant! Online</td> <td>4,6 (95%CI: 0,61-35)</td> <td>0,22</td> </tr> <tr> <td>NPI</td> <td>2,2 (95%CI: 0,78-6,5)</td> <td>0,14</td> </tr> <tr> <td>CBO</td> <td>1,8 (95%CI:0,64-6,6)</td> <td>0,26</td> </tr> <tr> <td>St Gallen</td> <td>2,5 (95%CI: 0,34-19)</td> <td>0,37</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od przerzutów odległych (jako pierwsze zdarzenie) wynosiło 98% (±SE 2%) dla pacjentów z dobrym rokowaniem i 78% (±SE 6%) dla pacjentów ze złymi rokowaniami (wartość p nie została podana).</p> <p><u>Analiza wieloczynnikowa</u></p> | Interwencja | HR | Wartość p | MammaPrint | 3,4 (95%CI: 1,2-9,6) | 0,021* | Adjuvant! Online | 2,5 (95%CI: 0,59-11) | 0,22 | NPI | 2,8 (95%CI: 0,99-7,8) | 0,053 | CBO | 2,3 (95%CI:0,84-6,6) | 0,11 | St Gallen | 3,0 (95%CI: 0,4-22) | 0,29 | Interwencja | HR | Wartość p | MammaPrint | 5,7 (95%CI: 1,6-20) | <0 007* | Adjuvant! Online | 4,6 (95%CI: 0,61-35) | 0,22 | NPI | 2,2 (95%CI: 0,78-6,5) | 0,14 | CBO | 1,8 (95%CI:0,64-6,6) | 0,26 | St Gallen | 2,5 (95%CI: 0,34-19) | 0,37 | <p>Komentarz</p> <p>Test MammaPrint jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych (u kobiet zdiagnozowanych w ostatnich latach).</p> |
| Interwencja | HR | Wartość p | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | 3,4 (95%CI: 1,2-9,6) | 0,021* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adjuvant! Online | 2,5 (95%CI: 0,59-11) | 0,22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NPI | 2,8 (95%CI: 0,99-7,8) | 0,053 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CBO | 2,3 (95%CI:0,84-6,6) | 0,11 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| St Gallen | 3,0 (95%CI: 0,4-22) | 0,29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Interwencja | HR | Wartość p | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | 5,7 (95%CI: 1,6-20) | <0 007* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adjuvant! Online | 4,6 (95%CI: 0,61-35) | 0,22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NPI | 2,2 (95%CI: 0,78-6,5) | 0,14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CBO | 1,8 (95%CI:0,64-6,6) | 0,26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| St Gallen | 2,5 (95%CI: 0,34-19) | 0,37 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | |
|----------------|--|-------------------------|--|--|
| | | | <p>Tylko u 6% pacjentów z nowotworem z ER- (10/156) odnotowano oznaczenia testu z dobrą prognozą. Oznaczenia nie były przydatne w grupie z ER+ ze zgodnie wysokim ryzykiem na podstawie Adjuvant! Online, St Gallen i/lub NPI (n=139). 10-letni OS dla ww. grupy z dobrymi prognozami wynosiło poniżej 80%, a leczenie adjuwantowe było odpowiednio niezależnie od wyników oznaczania testem.</p> <p>W przeciwieństwie do pacjentów ze zgodnie niskim ryzykiem na podstawie Adjuvant! Online, St Gallen i/lub NPI, i u pacjentów z rozbieżnym ryzykiem klinicznym, oznaczenie testem identyfikowało pacjentów niskiego ryzyka, u których można bezpiecznie odstawić leczenie adjuwantowe (10-letni OS <90%). Autorzy doszli do wniosku, że test MammaPrint zapewnia doda kową wartość prognostyczną w zakresie postępowania terapeutycznego w raku piersi, w szczególności u pacjentów z ER+, LN- z głównie niskim lub niezgodnym ryzykiem klinicznym na podstawie Adjuvant! Online, St Gallen i/lub NPI.</p> | |
| | <p>Przydział ryzyka nawrotu/ zmiana zaleceń terapeutycznych</p> | <p>Gevensleben 2010</p> | <p>Badanie przeprowadzono na próbie 140 pacjentów z Niemiec, z ER+ i LN- porównując wyniki testu MammaPrint z aktualnie przyjętymi wytycznymi wg St Gallen i Adjuvant! Online (gdzie 134 otrzymywało już leczenie adjuwantowe – 23 chemioterapię; 59 - terapię hormonalną i 52 – oba rodzaje leczenia).</p> <p>W przypadku 59 na 62 pacjentów ze złym rokowaniem oznaczenia w wyniku testu MammaPrint odnotowano leczenie kliniczne. 19 osób z ww. grupy nie otrzymało ogólnoustrojowego leczenia adjuwantowego (innego niż leczenie endokrynologiczne). Natomiast 35 z 77 pacjentów zaklasyfikowanych w wyniku MammaPrint jako osoby z dobrym rokowaniem, otrzymywało chemioterapię i tym samym pacjenci Ci zostali poddani nadmiernemu leczeniu.</p> <p>W rezultacie test MammaPrint spowodowałby zmianę zaleceń terapeutycznych dla blisko 40% pacjentów.</p> | <p>Test MammaPrint zapewnia lepszą predykcję ryzyka nawrotu w porównaniu z obecnie stosowanymi wytycznymi. Generalizacja wyników jest jednak mocno ograniczona ze względu na małą liczebność próby.</p> |
| | <p>Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS; niezdefiniowane)</p> <p>Korelacja między kategorią ryzyka testu MammaPrint a parametrami kliniczno-patologicznymi (wg kryteriów St Gallen)</p> | <p>Ishitobi 2010</p> | <p>Wśród 102 pacjentów, 20 (20%) zaklasyfikowano do grupy niskiego ryzyka, a 82 (80%) zaklasyfikowano do grupy wysokiego ryzyka. Prawdopodobieństwo przeżycia bez przerzutów odległych po pięciu latach wynosiło 100% dla grupy niskiego ryzyka i 94% dla grupy wysokiego ryzyka. W rzeczywistości 100% osób w kategorii niskiego ryzyka pozostawało wolnych od przerzutów na czas trwania obserwacji.</p> | <p>70-genowy profil prognozy MammaPrint dokładnie zidentyfikował japońskich pacjentów z rakiem piersi z niskim ryzykiem wystąpienia nawrotów.</p> |
| | <p>BCSS (zdefiniowany jako czas od zabiegu do zgonu związanego z rakiem piersi)</p> | <p>Kok 2010</p> | <p>BCSS u pacjentów leczonych adjuwantowo tamoksyfenem zgodnie z wynikami testu MammaPrint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ciągu 5 lat: G1 (grupa niskiego ryzyka): 96,2% (±SE 2,2%) vs G2 (grupa wysokiego ryzyka): 72,5% (±SE 7,4%); • w ciągu 10 lat: G1: 80,6% (±SE 4,7%); G2: 63,4% (±SE 8,2%). • HR=2,78 (95%CI: 1,30-5,94; p=0,008). <p>BCSS u pacjentów leczonych adjuwantowo tamoksyfenem zgodnie z kryteriami St Gallen (kategorie odpowiedzi endokrynologicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ciągu 5 lat: G1 (wysoka odpowiedź): 98% (±SE 2%) vs G2 (niepełna odpowiedź): 82,1% (±SE 4,7%); • w ciągu 10 lat: G1: 93,1% (±SE 3,9%) vs G2: 61,3% (±SE 6,3%); • HR=7,22 (95%CI: 2,17-24; p=0,001). <p>BCSS u pacjentów leczonych bez adjuwantowego leczenia ogólnoustrojowego zgodnie z testem MammaPrint</p> | <p>W analizowanej próbie, wyniki testu MammaPrint były głównie czynnikiem prognostycznym, podczas gdy poziomy ER i PR były głównie związane z wynikiem po leczeniu tamoksyfenem. Połączenie tych trzech czynników (tj. testu MammaPrint i badania ER i PR) może poprawić przewidywanie wyników u pacjentów leczonych tamoksyfenem.</p> |

| Badanie wtórne | Wyniki | | |
|----------------|---|-----------|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> w ciągu 5 lat: G1 (grupa niskiego ryzyka): 97,6% (± SE 1,6%) vs G2 (grupa wysokiego ryzyka): 80,9% (± SE 5,0%); w ciągu 10 lat: G1: 90,2% (± SE 3,3%) vs G2: 63,3% (± SE 6,3%); HR=4,52 (95%CI: 2,01-10,2; p <0,001). <p>BCSS u pacjentów leczonych bez adjuwantowego leczenia ogólnoustrojowego według kategorii odpowiedzi endokrynologicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> w ciągu 5 lat: G1 (wysoka odpowiedź): 92,9% (±SE 2,6%) vs G2 (niepełna odpowiedź): 85,7% (±SE 5%); w ciągu 10 lat: G1: 82,0% (±SE 4,0%) vs G2: 72,6% (±SE 6,5%); HR=1,78 (95%CI: 0,86-3,66; p=0,118). |
| | Przewidywanie ryzyka z testem MammaPrint i wytycznymi St Gallen oraz Adjuvant! Online | Kunz 2011 | <p>Wyniki testu MammaPrint przedstawiono dla grupy 44 pacjentów. Wyniki niskiego ryzyka odnotowano dla 29 pacjentów, a wysokiego ryzyka u 15 pacjentów.</p> <p>Stosując kryteria St. Gallen (2007) odpowiednio 4 osoby zakwalifikowano do niskiego ryzyka i 6 do wysokiego ryzyka. 34 pacjentów zakwalifikowano do grupy średniego ryzyka, gdzie w wyniku zastosowania w tej grupie testu MammaPrint przypisano 23 pacjentów do niskiego a 11 do wysokiego ryzyka.</p> <p>W wyniku metaanalizy badań retrospektywnych 10-letnie przeżycie całkowite dla grup niskiego i wysokiego ryzyka (wg MammaPrint) wynosiło odpowiednio 90,2 i 65,2%.</p> <p>Wykorzystując analizę ekspresji genów jako dodatkowe narzędzie, pacjentów ze średnim ryzykiem klinicznym można dokładnie podzielić na grupy niskiego i wysokiego ryzyka. Analiza ekspresji genów dostarcza dokładniejszych informacji o ryzyku wystąpienia nawrotu niż konwencjonalne kryteria kliniczno-patologiczne (kryteria St Gallen).</p> |
| | DMFS BCSS Przewidywanie ryzyka zgonu z powodu raka piersi | Mook 2010 | <p><u>DMFS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w ciągu 5 lat: G1 (grupa niskiego ryzyka – osoby z dobrymi rokowaniami): 93% (±SE 3%) vs G2 (grupa wysokiego ryzyka – osoby ze złymi rokowaniami): 72% (±SE 6%), p=0,07; HR=4,6 (95%CI: 1,8-12,0); p=0,001 w ciągu 10 lat: G1: 80% (±SE 5%); G2: 67% (±SE 7%); przez cały okres obserwacji: HR=1,8 (95%CI: 0,9-3,5), p=0,07. <p><u>BCSS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w ciągu 5 lat: G1: 99% (±SE 1%) vs G2: 80% (±SE 5%), p=0,036; HR=19,1 (95%CI: 2,5-148); p=0,005 w ciągu 10 lat: G1: 90% (±SE 4%); G2: 69% (±SE 6%); przez cały okres obserwacji: HR=2,0 (95%CI: 1,0-4,0), p=0,04. <p><u>Przewidywanie ryzyka zgonu z powodu raka piersi</u></p> <p>MammaPrint okazała się być istotnym i niezależnym predyktorem ryzyka zgonu z powodu raka piersi w ciągu pierwszych 5 lat okresu obserwacji, gdzie skorygowany HR wynosił 14,4 przy 95%CI: 1,7-122,2; p=0,01.</p> |
| | Przewidywanie ryzyka w wyniku testu MammaPrint w porównaniu z | Na 2011 | <p>Nie zaobserwowano istotnych różnic w cechach kliniczno-patologicznych pacjentów w porównaniu z poprzednimi badaniami.</p> <p>W wyniku MammaPrint zidentyfikowano 5 pacjentów (13,9%) o niskim ryzyku i 31 pacjentów (86,1%) z prognozowaną sygnaturą wysokiego ryzyka. Kliniczne ryzyko pozostawało w zgodzie z rokowaniami u 29</p> <p>Wyniki testu MammaPrint dla koreańskich pacjentów z rakiem piersi różniły się nieco od tych zidentyfikowanych w Europie.</p> |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---------------|---------------|--------|-----------|--|------------------------------|---|---|
| | Adjuvant! Online i kryteriami St Gallen | | pacjentów (80,6%) zgodnie z wytycznymi St. Gallena, 30 pacjentów (83,4%) zgodnie z wytycznymi NIH; i 23 pacjentów (63,8%) wg Adjuvant! Online. Tę różnicę należy zbadać, aby ustalić, czy istnieje rozbieżność genów między Azjatami a Europejczykami. Aby ocenić, czy zastosowanie testu MammaPrint może przewidzieć odpowiednie rokowanie koreańskich pacjentów z rakiem piersi, wymagane są dalsze badania na dużą skalę z oceną kontrolną. | | | | | | | | |
| <p>Podsumowanie trafności i użyteczności klinicznej:</p> <p>Wykazano, że test MammaPrint może być niezależnym czynnikiem prognostycznym w zakresie ryzyka nawrotów raka piersi, u pacjentów bez przerzutów do węzłów chłonnych (Bueno-de-Mesquita 2009, Gevensleben 2010, Ishitobi 2010, Na 2011, Kok 2010), a tym samym zapewnia dodatkową wartość prognostyczną w zakresie postępowania terapeutycznego w raku piersi, w szczególności u pacjentów z ER+, LN- z głównie niskim lub niezgodnym ryzykiem klinicznym na podstawie Adjuvant! Online, St Gallen i/lub NPI (Bueno-de-Mesquita 2009). Podobnie, w badaniu Mook 2010, przedstawiono, że MammaPrint jest istotnym predyktorem ryzyka zgonu z powodu raka piersi w ciągu pierwszych 5 lat okresu obserwacji [HR=14,4 (95%CI: 1,7-122,2; p=0,01)].</p> <p>Wyniki badania Kunz 2011 podkreślały, że wykorzystując MammaPrint, w przypadku pacjentów z wcześniej określonym średnim ryzykiem klinicznym, można ich dokładnie podzielić na grupy niskiego i wysokiego ryzyka. Analiza ta dostarcza więc dokładniejszych informacji o ryzyku wystąpienia nawrotu niż konwencjonalne kryteria kliniczno-patologiczne (jak np. kryteria St Gallen).</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>Wyniki dla punktów końcowych w przypadku zastosowania MammaPrint i Blueprint</p> | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 911 665 946">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="665 911 842 946">Autor badania</th> <th data-bbox="842 911 1753 946">Wyniki</th> <th data-bbox="1753 911 2036 946">Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="427 946 665 1109">5-letnie przeżycie</td> <td data-bbox="665 946 842 1109">Stork-Sloots 2009 [abstrakt]</td> <td data-bbox="842 946 1753 1109">Opracowany profil wielogenowy może klasyfikować guzy piersi w podgrupy zgodne z podtypami biologicznymi raka piersi (luminalny, HER2-dodatni nieluminalny [ERBB2] oraz bazalny). Dzięki połączeniu ww. klasyfikacji wraz z klasyfikacją ryzyka MammaPrint można rozpoznać określone grupy pacjentów, będące w grupie wysokiego ryzyka nawrotów. Grupy zakwalifikowane do poziomu ERBB2 lub bazalnego wykazywały równie słabe 5-letnie wskaźniki przeżycia wynoszące ~ 65%.</td> <td data-bbox="1753 946 2036 1109">Wdrożenie tej wiedzy może poprawić postępowanie terapeutyczne u pacjentów z rakiem piersi, jednak jest to jedynie abstrakt.</td> </tr> </tbody> </table> | | | | Punkt końcowy | Autor badania | Wyniki | Komentarz | 5-letnie przeżycie | Stork-Sloots 2009 [abstrakt] | Opracowany profil wielogenowy może klasyfikować guzy piersi w podgrupy zgodne z podtypami biologicznymi raka piersi (luminalny, HER2-dodatni nieluminalny [ERBB2] oraz bazalny). Dzięki połączeniu ww. klasyfikacji wraz z klasyfikacją ryzyka MammaPrint można rozpoznać określone grupy pacjentów, będące w grupie wysokiego ryzyka nawrotów. Grupy zakwalifikowane do poziomu ERBB2 lub bazalnego wykazywały równie słabe 5-letnie wskaźniki przeżycia wynoszące ~ 65%. | Wdrożenie tej wiedzy może poprawić postępowanie terapeutyczne u pacjentów z rakiem piersi, jednak jest to jedynie abstrakt. |
| Punkt końcowy | Autor badania | Wyniki | Komentarz | | | | | | | | |
| 5-letnie przeżycie | Stork-Sloots 2009 [abstrakt] | Opracowany profil wielogenowy może klasyfikować guzy piersi w podgrupy zgodne z podtypami biologicznymi raka piersi (luminalny, HER2-dodatni nieluminalny [ERBB2] oraz bazalny). Dzięki połączeniu ww. klasyfikacji wraz z klasyfikacją ryzyka MammaPrint można rozpoznać określone grupy pacjentów, będące w grupie wysokiego ryzyka nawrotów. Grupy zakwalifikowane do poziomu ERBB2 lub bazalnego wykazywały równie słabe 5-letnie wskaźniki przeżycia wynoszące ~ 65%. | Wdrożenie tej wiedzy może poprawić postępowanie terapeutyczne u pacjentów z rakiem piersi, jednak jest to jedynie abstrakt. | | | | | | | | |
| <p>Podsumowanie trafności i użyteczności klinicznej:</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>Ze względu na ograniczone dostępne dane (przedstawione jedynie w formie abstraktu), nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat trafności i użyteczności klinicznej (zdolności prognostycznej) testów MammaPrint i Blueprint łącznie.</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>Wyniki dla punktów końcowych w przypadku zastosowania PAM50</p> | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 1262 725 1297">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="725 1262 898 1297">Autor badania</th> <th data-bbox="898 1262 1760 1297">Wyniki</th> <th data-bbox="1760 1262 2036 1297">Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="427 1297 725 1393">Trafność analityczna: dokładność i powtarzalność testu</td> <td data-bbox="725 1297 898 1393">Bernard 2011 i Martin</td> <td data-bbox="898 1297 1760 1393">Populację docelową stanowili pacjenci z LN+, z randomizowanego badania GEICAM 9906. Zgłoszono zgodność między ekspresją reakcji łańcuchowej polimerazy DNA z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (RT-qPCR) a oceną immunohistochemiczną dla markerów klinicznych.</td> <td data-bbox="1760 1297 2036 1393">Podpis genowy proliferacji PAM50 może być czynnikiem prognostycznym korzyści z dodania cotygodniowego</td> </tr> </tbody> </table> | | | | Punkt końcowy | Autor badania | Wyniki | Komentarz | Trafność analityczna: dokładność i powtarzalność testu | Bernard 2011 i Martin | Populację docelową stanowili pacjenci z LN+, z randomizowanego badania GEICAM 9906. Zgłoszono zgodność między ekspresją reakcji łańcuchowej polimerazy DNA z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (RT-qPCR) a oceną immunohistochemiczną dla markerów klinicznych. | Podpis genowy proliferacji PAM50 może być czynnikiem prognostycznym korzyści z dodania cotygodniowego |
| Punkt końcowy | Autor badania | Wyniki | Komentarz | | | | | | | | |
| Trafność analityczna: dokładność i powtarzalność testu | Bernard 2011 i Martin | Populację docelową stanowili pacjenci z LN+, z randomizowanego badania GEICAM 9906. Zgłoszono zgodność między ekspresją reakcji łańcuchowej polimerazy DNA z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (RT-qPCR) a oceną immunohistochemiczną dla markerów klinicznych. | Podpis genowy proliferacji PAM50 może być czynnikiem prognostycznym korzyści z dodania cotygodniowego | | | | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | |
|--|--------------|--|---|--|
| | | | <p>Wykazano, że istnieje dobra zgodność między (gen/bia ko) ESR1/ER, PgR/PR i ERBB2/HER2.</p> <p>Dokładność testu była istotnie niższa dla MKI67/Ki-67, EGFR/EGFR oraz KRT5/CK5/6.</p> | <p>paklitakselu do schematu 5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid (FEC) w ramach chemioterapii adjuwantowej. Wyniki te wymagają dalszej walidacji w niezależnym badaniu</p> |
| Trafność kliniczna; użyteczność kliniczna; zdolność predykcyjna (korzyść z chemioterapii) | Cheang 2011 | | Informacje AIC (Academic-in-Confidence) zostały usunięte. | |
| | Chia 2011 | | Informacje AIC (Academic-in-Confidence) zostały usunięte. | |
| Trafność analityczna | Ebbert 2011 | | <p>W populacji 171 pacjentów (USA), wykazano zgodność wyników na poziomie 91,6% w wyniku krzyżowej walidacji podtypu predyktora klinicznego. Stwierdzono 100% powtarzalność predykcji podtypów przez 46 serii testowania różnych podtypów.</p> <p>Przewidywanie podtypu poprzez platformę wykazało zgodność na poziomie 88,1%.</p> <p>Test kliniczny ma zastosowanie w leczeniu inwazyjnego raka piersi z ER+ i ER- we wszystkich stadiach. Jest potrzebnym narzędziem w identyfikacji różnic w zakresie biologii nowotworów, które są istotne dla prowadzenia opieki nad pacjentem.</p> | <p>PAM50 jest wysoce powtarzalny w obrębie i na różnych platformach.</p> |
| <p>Trafność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik ryzyka nawrotu, • przeżycia wolne od nawrotu (RFS); • przeżycia swoiste (DSS/BCSS) dla raka piersi, dla każdego pacjenta. | Nielsen 2010 | | <p>786 pacjentów z LN+ lub wyższym ryzykiem LN-, ER+ (Kanada), podzielono zgodnie z podtypami biologicznymi raka piersi (luminalny – A [47,3%] lub B [41,9%], HER2-dodatni nieluminalny [8,1%], bazalny [0,6%] oraz podtyp o ekspresji genów zbliżonej do normalnej tkanki piersi [2%]).</p> <p>Włączonych do badania pacjentów uznano za narażonych na wysokie ryzyko, z ogólnym 10-letnim RFS wynoszącym 62% i DSS wynoszącym 72%.</p> <p>Pacjenci z podtypem luminalnym A mieli istotnie lepsze wyniki (10-letnie RFS=74%, DSS=83%) niż pacjenci z podtypu luminalnego B, HER2+, bazalnego.</p> <p>W wyniku modelowania Coxa uwzględniając standardowe zmienne prognostyczne, wartości HR dla BCSS w ciągu pierwszych 5 lat obserwacji, w stosunku do najczęstszego luminalnego podtypu A, wynosiły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HR=1,99 (95%CI: 1,09-3,64) dla podtypu luminalnego B; • HR=3,65 (95%CI: 1,64-8,16) dla podtypu HER2+; • HR=17,71 (95%CI: 1,71-183,33) dla bazalnego podtypu (p=0,0018). | <p>Autorzy doszli do wniosku, że metody IHC działają i dostarczają istotnych informacji prognostycznych; jednak PAM50 przewyższa IHC pod względem dodawania istotnych informacji i zdolności do identyfikacji grupy szczególnie niskiego ryzyka.</p> |
| Trafność kliniczna | Parker 2009 | | <p>761 pacjentów w większości LN-, ER+ (Kanada/USA), podzielono zgodnie z podtypami biologicznymi raka piersi, gdzie większość stanowił podtyp luminalny A (35,3%).</p> <p>Wewnętrzne podtypy wykazywały znaczenie prognostyczne (dla RFS) u pacjentów nieleczonych (tj. bez leczenia systemowego) i pozostały znaczące w analizach wieloczynnikowych, które obejmowały zmienne kliniczne (jak status ER, stopień histologiczny, rozmiar guza i status LN); p<0,0001.</p> | <p>Autorzy wnioskują, że wewnętrzny podtyp oraz predyktory ryzyka oparte o PAM50 dodają istotną wartość prognostyczną i predykcyjną w ocenie zaawansowania patologicznego, stopnia histologicznego i standardowych klinicznych markerów molekularnych.</p> |
| Podsumowanie trafności i użyteczności klinicznej: | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---------------|---------------|--------|-----------|---|---------------|---|---|
| | <p>W zakresie zastosowania PAM50 rozwija się baza dowodowa, w szczególności w odniesieniu do prognostycznej zdolności testu. Test ten ma zastosowanie w leczeniu inwazyjnego raka piersi z ER+ i ER- we wszystkich stadiach i jest potrzebnym narzędziem w identyfikacji różnic w zakresie podtypów biologicznych nowotworów (tj. luminalny, HER2-dodatni nieluminalny, bazalny, o ekspresji genów zbliżonej do normalnej tkanki piersi), które są istotne dla prowadzenia opieki nad pacjentem onkologicznym. Pacjenci z podtypem luminalnym A mieli istotnie lepsze wyniki (10-letnie RFS=74%, DSS=83%) niż pacjenci z podtypu luminalnego B, HER2+ czy bazalnego.</p> <p>Główne ograniczenie w zakresie testu PAM50, stanowił deficyt opublikowanych badań lub dostęp do badania jedynie w formie abstraktu. Niezbędne są rzetelne dowody w zakresie użyteczności klinicznej, gdyż nie jest jasne w jakim stopniu zastosowanie PAM50: wpływa na zmianę sposobu postępowania z pacjentami, przewiduje korzyści z chemioterapii, poprawia wyniki pacjentów dzięki wzrostowi DFS czy OS.</p> <p>Wyniki dla punktów końcowych w przypadku zastosowania BCI</p> <table border="1" data-bbox="427 539 2033 1251"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 539 665 587">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="665 539 842 587">Autor badania</th> <th data-bbox="842 539 1756 587">Wyniki</th> <th data-bbox="1756 539 2033 587">Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="427 587 665 1251"> Czas do pojawienia się przerzutów odległych (<i>time to distant metastasis</i>; TDM); DMFS; Zgon z powodu raka piersi (<i>breast cancer-specific death</i>, BCSD) </td> <td data-bbox="665 587 842 1251"> Jerevall 2011 </td> <td data-bbox="842 587 1756 1251"> Badanie przeprowadzono na dwóch grupach kobiet w wieku pomenopauzalnym, LN-, ER+: <ul style="list-style-type: none"> G1 (training set) – leczonych tamoksyfenem (n=314) G2 (test set) – niepoddanych leczeniu systemowemu (n=274). <p><u>Zastosowanie BCI w grupie G1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 59% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy niskiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 1,7% (95%CI: 0-3,5), wskaźnik zgonów = 1,1% (95%CI: 0-2,6); 22% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy pośredniego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 17,8% (95%CI: 7,6-26,8), wskaźnik zgonów = 14,5% (95%CI: 5,2-22,9); 18,4% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 20% (95%CI: 8,7-30), wskaźnik zgonów = 14,7% (95%CI: 4,7-23,6). <p><u>Zastosowanie BCI w grupie G2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 53% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy niskiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 8,3% (95%CI: 4,7-14,4), wskaźnik zgonów = 5,1% (95%CI: 1,3-8,7); 27% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy pośredniego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 22,9% (95%CI: 14,5-35,2), wskaźnik zgonów = 19,8% (95%CI: 10-28,6); 20% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 28,5% (95%CI: 17,9-43,6), wskaźnik zgonów = 28,8% (95%CI: 15,3-40,2). <p><i>Breast Cancer Index</i> jest silnym czynnikiem prognostycznym dla wznów odległych i BCSD niezależnie od rozmiaru guza, stopnia, statusu HER2 i statusu PR (choć rozmiar guza przyczynił się do wartości prognostycznej wznowy odległej).</p> <p>Użyteczność prognostyczną BCI oceniono również w porównaniu do narzędzia Adjuvant! Online dla grupy G2. Zarówno narzędzie BCI, jak i Adjuvant! Online były istotnymi predyktorami dla BCSD [gdzie dla Breast Cancer Index – HR=2,3 (95%CI: 1,5-3,7; p<0,001), a dla Adjuvant! Online – HR=1,4 (95%CI: 1,0-1,8; p<0,04)], i dla wznowy odległej [BCI: HR=2,0 (95%CI: 1,3-3,1; p<0,001), Adjuvant! Online: HR=1,4 (95%CI: 1,0-1,8; p<0,003)].</p> </td> <td data-bbox="1756 587 2033 1251"> Ponad połowa pacjentów leczonych tamoksyfenem została zakwalifikowana do grupy niskiego ryzyka nawrotu, poniżej 3% w ciągu 10 lat obserwacji. Spośród nielezionej kohorty 50% sklasyfikowano jako niskie ryzyko wznowy odległej z 8,3% w ciągu 10 lat ryzykiem odległego nawrotu. Przewidywanie określonych punktów końcowych dla pacjentów nieleczonych wykazało podobny wzór, ale z wyższymi wskaźnikami nawrotów i częstością zgonów niż u pacjentów leczonych tamoksyfenem. </td> </tr> </tbody> </table> <p>Podsumowanie trafności i użyteczności klinicznej:</p> <p>Wyniki w zakresie punktów końcowych w przypadku zastosowania <i>Breast Cancer Index</i> zostały oparte na jednym, szwedzkim badaniu kohortowym (Jerevall 2011). Na podstawie ww. ograniczonych danych nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat BCI. Wymagane są dalsze dowody na trafność analityczną, trafność kliniczną i użyteczność kliniczną.</p> | | | Punkt końcowy | Autor badania | Wyniki | Komentarz | Czas do pojawienia się przerzutów odległych (<i>time to distant metastasis</i> ; TDM); DMFS; Zgon z powodu raka piersi (<i>breast cancer-specific death</i> , BCSD) | Jerevall 2011 | Badanie przeprowadzono na dwóch grupach kobiet w wieku pomenopauzalnym, LN-, ER+: <ul style="list-style-type: none"> G1 (training set) – leczonych tamoksyfenem (n=314) G2 (test set) – niepoddanych leczeniu systemowemu (n=274). <p><u>Zastosowanie BCI w grupie G1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 59% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy niskiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 1,7% (95%CI: 0-3,5), wskaźnik zgonów = 1,1% (95%CI: 0-2,6); 22% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy pośredniego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 17,8% (95%CI: 7,6-26,8), wskaźnik zgonów = 14,5% (95%CI: 5,2-22,9); 18,4% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 20% (95%CI: 8,7-30), wskaźnik zgonów = 14,7% (95%CI: 4,7-23,6). <p><u>Zastosowanie BCI w grupie G2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 53% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy niskiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 8,3% (95%CI: 4,7-14,4), wskaźnik zgonów = 5,1% (95%CI: 1,3-8,7); 27% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy pośredniego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 22,9% (95%CI: 14,5-35,2), wskaźnik zgonów = 19,8% (95%CI: 10-28,6); 20% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 28,5% (95%CI: 17,9-43,6), wskaźnik zgonów = 28,8% (95%CI: 15,3-40,2). <p><i>Breast Cancer Index</i> jest silnym czynnikiem prognostycznym dla wznów odległych i BCSD niezależnie od rozmiaru guza, stopnia, statusu HER2 i statusu PR (choć rozmiar guza przyczynił się do wartości prognostycznej wznowy odległej).</p> <p>Użyteczność prognostyczną BCI oceniono również w porównaniu do narzędzia Adjuvant! Online dla grupy G2. Zarówno narzędzie BCI, jak i Adjuvant! Online były istotnymi predyktorami dla BCSD [gdzie dla Breast Cancer Index – HR=2,3 (95%CI: 1,5-3,7; p<0,001), a dla Adjuvant! Online – HR=1,4 (95%CI: 1,0-1,8; p<0,04)], i dla wznowy odległej [BCI: HR=2,0 (95%CI: 1,3-3,1; p<0,001), Adjuvant! Online: HR=1,4 (95%CI: 1,0-1,8; p<0,003)].</p> | Ponad połowa pacjentów leczonych tamoksyfenem została zakwalifikowana do grupy niskiego ryzyka nawrotu, poniżej 3% w ciągu 10 lat obserwacji. Spośród nielezionej kohorty 50% sklasyfikowano jako niskie ryzyko wznowy odległej z 8,3% w ciągu 10 lat ryzykiem odległego nawrotu. Przewidywanie określonych punktów końcowych dla pacjentów nieleczonych wykazało podobny wzór, ale z wyższymi wskaźnikami nawrotów i częstością zgonów niż u pacjentów leczonych tamoksyfenem. |
| Punkt końcowy | Autor badania | Wyniki | Komentarz | | | | | | | | |
| Czas do pojawienia się przerzutów odległych (<i>time to distant metastasis</i> ; TDM); DMFS; Zgon z powodu raka piersi (<i>breast cancer-specific death</i> , BCSD) | Jerevall 2011 | Badanie przeprowadzono na dwóch grupach kobiet w wieku pomenopauzalnym, LN-, ER+: <ul style="list-style-type: none"> G1 (training set) – leczonych tamoksyfenem (n=314) G2 (test set) – niepoddanych leczeniu systemowemu (n=274). <p><u>Zastosowanie BCI w grupie G1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 59% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy niskiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 1,7% (95%CI: 0-3,5), wskaźnik zgonów = 1,1% (95%CI: 0-2,6); 22% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy pośredniego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 17,8% (95%CI: 7,6-26,8), wskaźnik zgonów = 14,5% (95%CI: 5,2-22,9); 18,4% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 20% (95%CI: 8,7-30), wskaźnik zgonów = 14,7% (95%CI: 4,7-23,6). <p><u>Zastosowanie BCI w grupie G2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 53% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy niskiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 8,3% (95%CI: 4,7-14,4), wskaźnik zgonów = 5,1% (95%CI: 1,3-8,7); 27% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy pośredniego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 22,9% (95%CI: 14,5-35,2), wskaźnik zgonów = 19,8% (95%CI: 10-28,6); 20% pacjentów zaklasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka: wskaźnik wznów odległych = 28,5% (95%CI: 17,9-43,6), wskaźnik zgonów = 28,8% (95%CI: 15,3-40,2). <p><i>Breast Cancer Index</i> jest silnym czynnikiem prognostycznym dla wznów odległych i BCSD niezależnie od rozmiaru guza, stopnia, statusu HER2 i statusu PR (choć rozmiar guza przyczynił się do wartości prognostycznej wznowy odległej).</p> <p>Użyteczność prognostyczną BCI oceniono również w porównaniu do narzędzia Adjuvant! Online dla grupy G2. Zarówno narzędzie BCI, jak i Adjuvant! Online były istotnymi predyktorami dla BCSD [gdzie dla Breast Cancer Index – HR=2,3 (95%CI: 1,5-3,7; p<0,001), a dla Adjuvant! Online – HR=1,4 (95%CI: 1,0-1,8; p<0,04)], i dla wznowy odległej [BCI: HR=2,0 (95%CI: 1,3-3,1; p<0,001), Adjuvant! Online: HR=1,4 (95%CI: 1,0-1,8; p<0,003)].</p> | Ponad połowa pacjentów leczonych tamoksyfenem została zakwalifikowana do grupy niskiego ryzyka nawrotu, poniżej 3% w ciągu 10 lat obserwacji. Spośród nielezionej kohorty 50% sklasyfikowano jako niskie ryzyko wznowy odległej z 8,3% w ciągu 10 lat ryzykiem odległego nawrotu. Przewidywanie określonych punktów końcowych dla pacjentów nieleczonych wykazało podobny wzór, ale z wyższymi wskaźnikami nawrotów i częstością zgonów niż u pacjentów leczonych tamoksyfenem. | | | | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|--|----------------|--|---|--|--|--|------------|-------|--|--|--|--|--|-------------------------------|--|--|--|--|----------------|-------|---|---|
| | <p>Kluczowe wnioski w zakresie testów profilowania ekspresji genów:</p> <ul style="list-style-type: none"> W niniejszym raporcie przedstawiono jedynie wyniki w zakresie testów profilowania ekspresji genów w zakresie, których odnoszono się do dowodów naukowych. Zastosowanie testu Oncotype DX i MammaPrint jako czynników prognostycznych w raku piersi, znajduje oparcie w dowodach naukowych, jednak istnieje wiele ograniczeń związanych z jakością metodologiczną wspomnianych dowodów (heterogeniczność kohort, retrospektywny charakter badań). Dowody w zakresie testu MammaPrint opierają się w dużej mierze na danych obserwacyjnych (małe kohorty badania), a nie na danych randomizowanych, przez co zwiększone jest ryzyko systematycznego błędu doboru próby. Wyniki przeglądu wskazują, że w zakresie Oncotype DX nie ma prospektywnych badań informujących o wpływie danego testu na długoterminowe punkty końcowe, jak np. OS. Wśród czterech badań uwzględnionych w analizie, dotyczących wpływu Oncotype DX na podejmowanie decyzji co do leczenia adjuwantowego, wykazano, że stosowanie ww. testu prowadzi do zmiany decyzji u 31,5-38% pacjentów. Dodatkowo, zaobserwowano wpływ ww. testu na poprawę jakości życia pacjentów i zmniejszenie poziomu lęku, jednak obserwacja ta opiera się na małej próbie badanych i wymagane są bardziej rzetelne dowody w ww. zakresie. W przypadku testu MammaPrint, wyniki włączonych do przedmiotowej analizy badań wykazały, że jest on silnie niezależnym czynnikiem prognostycznym i może stanowić wartość dodaną dla standardowych pomiarów kliniczno-patologicznych. Większość dowodów sugeruje, że jest on rzetelnym testem w zakresie przewidywanych punktów końcowych w ciągu 5 lat, brak danych co do trafności testu w zakresie długoterminowych punktów końcowych. Należy mieć na uwadze, że populacja w ww. badaniach była niewielka i wynosiła od 102 do 272 pacjentów. Jedno z badań było przeprowadzone na populacji koreańskiej, co utrudnia generalizację wyników na populację europejską. Zastosowanie testów IHC4 i Mammostrat wydaje się być również obiecujące, mając na uwadze dowody na ich zdolność prognostyczną oparte na dużych kohortach walidacyjnych. Nie odnaleziono predykcyjnych dowodów dla samego testu IHC4. Testowanie PAM50 jest stosunkowo nowym testem, gdzie większość badań jest jeszcze nieopublikowana lub ma formę abstraktu. NPI+, Randox BCA, Blueprint i BCI charakteryzują się niewielką dostępnością dowodów naukowych na moment tworzenia danego przeglądu. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Hornberger 2012²⁶⁷</p> | <p>Wyniki dla punktów końcowych</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>Walidacja kliniczna:</u> <ul style="list-style-type: none"> czułość specyficzność <u>Zmiana postępowania z pacjentem</u> <table border="1" data-bbox="427 1070 2033 1289"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 1070 748 1094">Autor/rok badania</th> <th data-bbox="748 1070 1014 1094">Populacja (N)</th> <th data-bbox="1014 1070 1630 1094">Punkty końcowe</th> <th data-bbox="1630 1070 2033 1094"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="427 1094 2033 1118">MammaPrint vs Adjuvant! Online (1 badanie)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1118 748 1230" rowspan="3">Buyse 2006</td> <td data-bbox="748 1118 1014 1230" rowspan="3">N=307</td> <td data-bbox="1014 1118 1630 1158">Prognozowanie wystąpienia przerzutów w okresie 5 lat</td> <td data-bbox="1630 1118 2033 1158">Czułość: 90% vs 87% Specyficzność: 42% vs 29%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1158 1630 1206">Prognozowanie wystąpienia zgonu w okresie 10 lat</td> <td data-bbox="1630 1158 2033 1206">Czułość: 84% vs 82% Specyficzność: 42% vs 29%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1206 1630 1230">Prognozowanie przeżycia wolnego od progresji</td> <td data-bbox="1630 1206 2033 1230">Wyniki podobne (brak danych).</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="427 1230 2033 1270">Oncotype DX vs zalecenie kliniczne/zalecenia panelu ekspertów/ Adjuvant! Online, St Gallen przed i po określeniu ryzyka nawrotu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1270 748 1289">Ademuyiwa 2010</td> <td data-bbox="748 1270 1014 1289">N=278</td> <td data-bbox="1014 1270 1630 1289">38% zmiana postępowania z pacjentem (odsetek zmienionych decyzji)</td> <td data-bbox="1630 1270 2033 1289">-</td> </tr> </tbody> </table> | Autor/rok badania | Populacja (N) | Punkty końcowe | | MammaPrint vs Adjuvant! Online (1 badanie) | | | | Buyse 2006 | N=307 | Prognozowanie wystąpienia przerzutów w okresie 5 lat | Czułość: 90% vs 87% Specyficzność: 42% vs 29% | Prognozowanie wystąpienia zgonu w okresie 10 lat | Czułość: 84% vs 82% Specyficzność: 42% vs 29% | Prognozowanie przeżycia wolnego od progresji | Wyniki podobne (brak danych). | Oncotype DX vs zalecenie kliniczne/zalecenia panelu ekspertów/ Adjuvant! Online, St Gallen przed i po określeniu ryzyka nawrotu | | | | Ademuyiwa 2010 | N=278 | 38% zmiana postępowania z pacjentem (odsetek zmienionych decyzji) | - |
| Autor/rok badania | Populacja (N) | Punkty końcowe | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint vs Adjuvant! Online (1 badanie) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Buyse 2006 | N=307 | Prognozowanie wystąpienia przerzutów w okresie 5 lat | Czułość: 90% vs 87% Specyficzność: 42% vs 29% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Prognozowanie wystąpienia zgonu w okresie 10 lat | Czułość: 84% vs 82% Specyficzność: 42% vs 29% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Prognozowanie przeżycia wolnego od progresji | Wyniki podobne (brak danych). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX vs zalecenie kliniczne/zalecenia panelu ekspertów/ Adjuvant! Online, St Gallen przed i po określeniu ryzyka nawrotu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ademuyiwa 2010 | N=278 | 38% zmiana postępowania z pacjentem (odsetek zmienionych decyzji) | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

²⁶⁷ Hornberger, J., Alvarado, M. D., Rebecca, C., Gutierrez, H. R., Yu, T. M., & Gradishar, W. J. (2012). Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 104(14), 1068-1079. doi:10.1093/jnci/djs261

| Badanie wtórne | Wyniki | | | |
|--|---|--|--|---|
| | | | 13,4% spadek decyzji o zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej | |
| Asad 2008 | N =85 | | 43,5% zmiana zaleceń dot. chemioterapii adjuwantowej 34,1% spadek decyzji o zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej | - |
| Henry 2009 | N =29 | | 24,1% zmiana zaleceń dot. chemioterapii adjuwantowej 31% zmiana aktualnych planów leczenia chemioterapią | - |
| Oratz 2007 | N =74 | | 20,6% zmiana zaleceń dot. chemioterapii adjuwantowej 25% zmiana aktualnych planów leczenia chemioterapią | - |
| Rayhanabad 2008 | N =58 | | 25,9% (↓) zmiana decyzji o zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej (p< 0,05) | - |
| Klang 2010 | N =313 | | 39,9% zmiana zaleceń dot. chemioterapii adjuwantowej 27,2% spadek decyzji o zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej | - |
| Lo 2010 | N =89 | | 31,5% zmiana zaleceń dot. leczenia podjęta przez onkologów 27% zmiana decyzji dot. leczenia podjęta przez pacjenta | - |
| Hornberger 2011 | N =952 | | 27%; 95% CI (23-31) spadek zastosowania chemioterapii adjuwantowej | - |
| Joh 2011 | N =154 | | 24,9% zmiana zaleceń dot. leczenia | - |
| Partin 2011 | N =169 | | 27%-79% zmiana decyzji dot. zastosowania chemioterapii adjuwantowej (odsetek zależy od stosowanych wytycznych praktyki klinicznej) | - |
| MammaPrint vs Dutch Institute for Healthcare Improvement guidelines | | | | |
| Bueno-de-Mesquita 2007 | N =427 | | Zmiana postępowania z pacjentem (odsetek zmienionych decyzji) 14,5% wzrost zalecenia zastosowania chemioterapii adjuwantowej | - |
| Adjuvant! Online vs panel multidyscyplinarny | | | | |
| Balakrishnan 2011 | N =109 | | 0,9% zmiana decyzji dot. zastosowania chemioterapii adjuwantowej | - |
| Epstein 2006 | N =102 | | 12,7% zmiana decyzji dot. zastosowania chemioterapii adjuwantowej | - |
| Nowak 2010 | N =112 | | 2,5% zmiana decyzji dot. zastosowania chemioterapii adjuwantowej | - |
| Siminoff 2006 | N =405 par pacjent-onkolog (w tym 58 onkologów) | | 9,4% spadek decyzji dot. zastosowania jakiegokolwiek leczenia (p= 0,06); 1,4% wzrost decyzji dot. wyboru zastosowania chemioterapii (p=0,80) wyłącznie u pacjentów bez zajęcia węzłów chłonnych | - |
| Kluczowe wnioski: | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Testy profilowania genów w raku piersi we wczesnym stadium posiadają zdolności prognostyczne w przewidywaniu wystąpienia ryzyka nawrotów odległych, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na chemioterapię. • Badania dotyczące testu Oncotype DX są najwyższe jakości (poziom I lub II). Dowody naukowe dot. testów MammaPrint, Molecular Grade Index, Adjuvant! Online mają poziom II lub III. • Testy profilowania genów mogą wpływać na zmianę decyzji dot. postępowania z pacjentem, w szczególności w zakresie podjęcia decyzji o zastosowaniu chemioterapii. W 16 badaniach wykazano, że zastosowanie testu wpłynęło na zmianę decyzji o leczeniu pacjenta, a w 5 badaniach bezpośrednio wskazano na zmniejszenie się odsetka zalecanych chemioterapii adjuwantowych po wykonaniu testu. | | | | |
| Kuderer 2009²⁶⁸ | Wyniki dla punktów końcowych <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez odległych nawrotów, | | | |

²⁶⁸ Kuderer, N. M., & Lyman, G. H. (2009). Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. *Cancer Invest*, 27(9), 885-890. doi:10.3109/07357900903275142

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | | | | | |
|---|-----|------------------------|--|--|---|--|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> wydajność testu: czułość, swoistość, dodatnia (PPV) i ujemna (NPV) wartość predykcyjna, wiarygodność wyniku dodatniego (LR+) / wiarygodność wyniku ujemnego (LR-), diagnostyczny iloraz szans (DOR) i krzywa ROC. | | | | | | | | | |
| Autor/ badania | rok | N | PPV | NPV | Czułość testu | Swoistość testu | LR+ | LR- | DOR |
| Testy profilowania ekspresji genów | | | | | | | | | |
| Ahr 1 2002 | | N=27, LN+. ER+/- | 0,368 (95%CI: 0,105-0,630) | 0,700 (95%CI: 0,444-0,955) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Ahr 2 2002 | | N=20, LN-. ER+/- | 0,552 (95%CI: 0,148-0,956) | 0,885 (95%CI: 0,648-1,122) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Bertucci 2002 | | N=55, LN+/-. ER+/- | 0,458 (95%CI: 0,284-0,633) | 0,723 (95%CI: 0,510-0,935) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Esteva 2004, 2005 | | N=149, LN-. ER+/- | 0,247 (95%CI: 0,158-0,336) | 0,797 (95%CI: 0,684-0,911) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Huang 2003 | | N=52, LN+/-. ER+/- | 0,847 (95%CI: 0,683-1,011) | 0,875 (95%CI: 0,752-0,998) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Iwao 2002 | | N=119, LN+/-. ER+/- | 0,317 (95%CI: 0,196-0,437) | 0,885 (95%CI: 0,804-0,966) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Paik 2004 | | N=668, LN-, ER+ | 0,252 (95%CI: 0,204-0,229) | 0,914 (95%CI: 0,885-0,944) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Van De Vijver 1 2002 | | N=78, LN-. ER+/- | 0,613 (95%CI: 0,472-0,755) | 0,873 (0,755- 0,991) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Van De Vijver 2 2002 | | N=67, LN-. ER+/- | 0,384 (95%CI: 0,267-0,502) | 0,936 (0,865- 1,007) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Van De Vijver 3 2002 | | N=114, LN+. ER+/- | 0,314 (95%CI: 0,153-0,475) | 0,942 (0,862- 1,021) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Wang 2005 | | N=171, LN-. ER+/- | 0,456 (95%CI: 0,361-0,551) | 0,921 (95%CI: 0,853-0,988) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Metaanaliza | | N=1520 | 0,425 (95% CI: 0,322-0,527) p < 0,0001 Śr. 45,6% | 0,898 (95%CI: 0,867-0,930) Śr. 89,0% | Śr. 84,2% Ogólny: 82% (95% CI: 78-86) p=0,0082 | Śr. 57,4% Ogólny: 54% (95%CI: 51-57) p <0,0001 | Śr. 3,45 Ogólny: 1,78 (95%CI: 1,65- 1,932) p= 0,2632 | Śr. 0,32 Ogólny: 0,35 (95%CI: 0,26-047) p= 0,1795 | Śr.14,98 Ogólny: 6,02 (95%CI: 3,02- 11,97) p < 0,0011 |
| NR – nie raportowano | | | | | | | | | |
| Kluczowe wnioski: | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik nawrotów wyniósł 35% (95% CI: 26–42) wśród wyników z testu profilu ekspresji genów pacjentów wysokiego ryzyka i 9% (95% CI: 7–12) wśród pacjentów niskiego ryzyka. Ważną czułość i swoistość testu sumarycznie oszacowano odpowiednio na 82,4% (95% CI 76,1–88,7) i 53,3% (95% CI 43,9–62,7). Ogólny odsetek pacjentów z nawrotem sklasyfikowanym jako niskie ryzyko (wskaźnik fałszywie ujemny) wyniósł 17,8% (95% CI 14,2-22,1), podczas gdy odsetek pacjentów bez nawrotu, ale sklasyfikowanych jako wysokie ryzyko (fałszywie dodatni) wyniósł 46,1. % (95% CI 43,2–49,0). Wskaźnik niezgodności wynosi odpowiednio 87% i 24% dla dodatnich i ujemnych wartości predykcyjnych. Całkowite oszacowanie ryzyka odległego nawrotu u osób z niskim ryzykiem (1 - wartość prognostyczna ujemna) wynosi 9,2% (95% CI 7,2–11,6), natomiast braku odległego nawrotu u osób z wysokim ryzykiem określonym przez test wynosi 64,7% (95% CI 61,4–67,9). Zgodnie z przewidywaniami dodatnia wartość predykcyjna jest wprost proporcjonalna do ogólnego ryzyka nawrotu w badanej populacji. | | | | | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|--|--|-------|------|-----------------|---------------------------|-------|------------|-------------|----------------|--|---|------------|-------------|----------------|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> Metaanaliza 8 badań (11 kohort) wykazała, że iloraz wiarygodności wyniku dodatniego wyniósł 1,78 (95% CI 1,47–2,16) iloraz wiarygodności wyn. ku ujemnego wyniósł 0,35 (95% CI 0,26–0,47). Diagnostyczny iloraz szans wyniósł 6,44 (95% CI 3,42, 12,08). Moc diagnostyczna testu AUC (pole pod krzywą ROC) (\pm błąd standardowy) wyniosła 0,8611 \pm 0,0495. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Marchionni 2008a²⁶⁹</p> | <p>Wyniki dla punktów końcowych</p> <p>1. <u>Walidacja kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 10-letnie przeżycie wolne od odległego nawrotu 5-letnie przeżycie wolne od odległego nawrotu Ryzyko zgonu z powodu raka piersi w okresie 10 lat Korelacja między RS a całkowitą odpowiedzią patologiczną Przeżycie wolne od choroby Przeżycie całkowite (OS) 5-letnie przeżycie bez nawrotu (po 5 latach) Przeżycie bez nawrotów (RFS) Przeżycie po nawrocie choroby Korzyści z chemioterapii Odpowiedź na chemioterapię Przeżycie wolne od progresji (PFS) Odległe przerzuty jako pierwsze zdarzenie nawrotu w 5 i 10 roku życia <table border="1" data-bbox="427 884 2033 1307"> <thead> <tr> <th colspan="5">10-letnie przeżycie wolne od odległego nawrotu/ ryzyko odległego nawrotu w ciągu 10 lat</th> </tr> <tr> <th>Autor</th> <th>Test</th> <th>Populacja N (%)</th> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>Wynik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pa k, 2004</td> <td>Oncotype DX</td> <td>668/675 (98.9)</td> <td>Wiek: <50 lat (29%), 50–60 lat (26%), >60 lat (45%); ER+:100%; LN-: 100%; wielkość guza: <2 cm (62%); > 2 cm (38%); tamoksyfen: 100%; chemioterapia: 0%</td> <td>Na podstawie krzywej Kaplana-Meiera: (p<0,001): Niskie RS: 51%; KM: 6,8 (95% CI: 4.0–9.6) Średnie RS: 22%; KM: 14,3 (95% CI: 8.3–20.3) Wysokie RS: 27%; KM: 30,5 (95% CI: 23,6–37,4) 50-punktowa zmiana (\uparrow) RS (analiza wieloczynnikowa: PR, ER, HER2, wiek, wielkość guza, stopień zaawansowania): HR: 2,81 (95% CI: 1,70-4,64), p=0,001</td> </tr> <tr> <td>Pa k, 2006</td> <td>Oncotype DX</td> <td>651/670 (97,2)</td> <td>Wiek: 50 lat (45%), 50-59 lat (25%), >60 lat (30%) ER+: 100%; LN-: 100% Wielkość guza: <2 cm (66%), > 2 cm (34%); Stopień guza: dobre rokowanie (13%), złe rokowanie (28%); tamoksyfen: 100%; chemioterapia 65%</td> <td>Na podstawie krzywej Kaplana-Meiera:Leczenie: tamoksyfen Niskie RS: 20,6%, 96,8 (95% CI: 93,7-99,9) Średnie RS: 7%, 90,9 (95% CI: 82,5-99,4) Wysokie RS: 7,2% 60,5 (95% CI: 46,2-74,8) Leczenie: tamoksyfen i chemioterapia</td> </tr> </tbody> </table> | 10-letnie przeżycie wolne od odległego nawrotu/ ryzyko odległego nawrotu w ciągu 10 lat | | | | | Autor | Test | Populacja N (%) | Charakterystyka populacji | Wynik | Pa k, 2004 | Oncotype DX | 668/675 (98.9) | Wiek: <50 lat (29%), 50–60 lat (26%), >60 lat (45%); ER+:100%; LN-: 100%; wielkość guza: <2 cm (62%); > 2 cm (38%); tamoksyfen: 100%; chemioterapia: 0% | Na podstawie krzywej Kaplana-Meiera: (p<0,001): Niskie RS: 51%; KM: 6,8 (95% CI: 4.0–9.6) Średnie RS: 22%; KM: 14,3 (95% CI: 8.3–20.3) Wysokie RS: 27%; KM: 30,5 (95% CI: 23,6–37,4) 50-punktowa zmiana (\uparrow) RS (analiza wieloczynnikowa: PR, ER, HER2, wiek, wielkość guza, stopień zaawansowania): HR: 2,81 (95% CI: 1,70-4,64), p=0,001 | Pa k, 2006 | Oncotype DX | 651/670 (97,2) | Wiek: 50 lat (45%), 50-59 lat (25%), >60 lat (30%) ER+: 100%; LN-: 100% Wielkość guza: <2 cm (66%), > 2 cm (34%); Stopień guza: dobre rokowanie (13%), złe rokowanie (28%); tamoksyfen: 100%; chemioterapia 65% | Na podstawie krzywej Kaplana-Meiera: Leczenie: tamoksyfen Niskie RS: 20,6%, 96,8 (95% CI: 93,7-99,9) Średnie RS: 7%, 90,9 (95% CI: 82,5-99,4) Wysokie RS: 7,2% 60,5 (95% CI: 46,2-74,8) Leczenie: tamoksyfen i chemioterapia |
| 10-letnie przeżycie wolne od odległego nawrotu/ ryzyko odległego nawrotu w ciągu 10 lat | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Autor | Test | Populacja N (%) | Charakterystyka populacji | Wynik | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pa k, 2004 | Oncotype DX | 668/675 (98.9) | Wiek: <50 lat (29%), 50–60 lat (26%), >60 lat (45%); ER+:100%; LN-: 100%; wielkość guza: <2 cm (62%); > 2 cm (38%); tamoksyfen: 100%; chemioterapia: 0% | Na podstawie krzywej Kaplana-Meiera: (p<0,001): Niskie RS: 51%; KM: 6,8 (95% CI: 4.0–9.6) Średnie RS: 22%; KM: 14,3 (95% CI: 8.3–20.3) Wysokie RS: 27%; KM: 30,5 (95% CI: 23,6–37,4) 50-punktowa zmiana (\uparrow) RS (analiza wieloczynnikowa: PR, ER, HER2, wiek, wielkość guza, stopień zaawansowania): HR: 2,81 (95% CI: 1,70-4,64), p=0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pa k, 2006 | Oncotype DX | 651/670 (97,2) | Wiek: 50 lat (45%), 50-59 lat (25%), >60 lat (30%) ER+: 100%; LN-: 100% Wielkość guza: <2 cm (66%), > 2 cm (34%); Stopień guza: dobre rokowanie (13%), złe rokowanie (28%); tamoksyfen: 100%; chemioterapia 65% | Na podstawie krzywej Kaplana-Meiera: Leczenie: tamoksyfen Niskie RS: 20,6%, 96,8 (95% CI: 93,7-99,9) Średnie RS: 7%, 90,9 (95% CI: 82,5-99,4) Wysokie RS: 7,2% 60,5 (95% CI: 46,2-74,8) Leczenie: tamoksyfen i chemioterapia | | | | | | | | | | | | | | | | | |

²⁶⁹ Marchionni, L., Wilson, R. F., Wolff, A. C., Marinopoulos, S., Parmigiani, G., Bass, E. B., & Goodman, S. N. (2008). Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med*, 148(5), 358-369.

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | |
|--|-------------|---|--|--|--|
| | | | | | Niskie RS: 33,5%; 95,6 (95% CI: 92,7-98,6) Średnie RS: 13,7%; 89,1 (95% CI: 82,4-95,9) Wysokie RS: 18%; 88,1 (95% CI: 82,0-94,2) |
| 5-letnie przeżycie wolne od odległego nawrotu/ ryzyko odległego nawrotu po 5 latach | | | | | |
| Esteva, 2005 | Oncotype DX | 149/220 (67,7) | Średni wiek: 58 lat; ER+: 69,1%; LN-: 100%; PR+:66,4%; HER2+:16,8%, mediana wie kości guza: 2,3 cm; Stopień guza - I: 12,1%; III: 30,2%; tamoksyfen: 0%, chemioterapia: 0% | | Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami ryzyka a wystąpieniem nawrotu |
| Ryzyko zgonu z powodu raka piersi w okresie 10 lat | | | | | |
| Habel, 2006 | Oncotype DX | 865/790 (91,3); gr. badana: 220/234; gr. kontrolna: 570/631 | Gr. badana Wiek: <50 lat (27%), 50-59 lat (29%), 60-74 lat (44%); Er+: 76%; LN-: 100%; stopień guza: dobre rokowanie:11%, złe rokowanie: 47%; wielkość guza: <2 cm(64%), >2 cm (36%); tamoksyfen: 26%, chemioterapia: 0% Gr. kontrolna: Wiek: <50 lat (26%), 50-59 lat (27%), 60-74 lat (47%); ER+: 90%; LN-: 100%, wielkość guza: <2 cm (79%), >2 cm (21%); stopień guza: dobre rokowanie (31%), złe rokowanie (23%); tamoksyfen: 31%; chemioterapia: 0% | | ER+, leczenie: tamoksyfen Niskie RS: 2,8% (95% CI: 1,7-3,9) Średnie RS: 10,7% (95% CI: 6,3-14,9) Wysokie RS: 15,5% (95% CI: 7,6-22,8) ER+, leczenie : brak tamoksyfenu Niskie RS: 6,2% (95% CI: 4,5-7,9) Średnie RS: 17,8% (95% CI: 11,8-23,3) Wysokie RS: 19,9 (95% CI: 14,2-25,2) |
| Korelacja między RS a całkowitą odpowiedzią patologiczną | | | | | |
| Gianni, 2005 | Oncotype DX | 89/95 (93,7) | Średni wiek: 49,9 lat ER+: 58%; LN-: 16%; stadium: T2 : 1%; T3: 2%, T4b, 79%; T4d: 18% Stopień guza: III (21%); Tamoksyfen: NR; chemioterapia: 100% | | Ogólny współczynnik wiarygodności oceniający modele oparte na regresji probitowej, z włączeniem i bez włączenia RS uzyskał wartość p=0,005. |
| Mina, 2007 | Oncotype DX | 45/57 (78,9) | Średni wiek: 49 lat ER+: 57%; LN-: 47%; HER2+: 18%; mediana wie kości guza: 6,8 cm; Stopień guza: dobre rokowanie: 24%, złe rokowanie: 49% Tamoksyfen (u pacjentów z ER+); chemioterapia: 100% | | Brak korelacji między RS a całkowitą odpowiedzią choroby. |
| Przeżycie wolne od choroby (DFS) | | | | | |
| Buyse, 2006 | MammaPrint | 326/403 (80,9%), liczba analizowanych pacjentów: 302 | Tamoksyfen: 0%, chemioterapia: 0% Adjuvant! Online/MammaPrint | | MammaPrint dostosowane przez Adjuvant: HR: 1,36 (95% CI: 0,91-2,03) |

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | |
|----------------|------------|--------|--|---|---|
| | | | <p>Niskie/niskie ryzyko n = 52 Niskie/wysokie ryzyko n = 28 Wysokie/niskie ryzyko n = 59 Wysokie/wysokie ryzyko n = 163</p> | <p>Niskie/niskie ryzyko, ER+:100%,wie kość guza <2 cm: 67%, stopień guza dobre rokowanie: 43%, złe rokowanie: 0%</p> <p>Niskie/wysokie ryzyko, ER+: 100%, wielkość guza <2 cm: 59%, stopień guza dobre rokowanie: 43%, złe rokowanie: 0%</p> <p>Wysokie/niskie ryzyko, ER+: 91%, wielkość guza <2 cm:29%, stopień guza dobre rokowanie:12%, złe rokowanie: 18%</p> <p>Wysokie/wysokie ryzyko, ER+: 48%, wielkość guza <2 cm: 25%, stopień guza dobre rokowanie: 3%,złe rokowanie: 69%</p> | |
| | Ma, 2004 | H/I | <p>gr. badana (training set): 59/60 z nawrotem: 28 bez nawrotu: 32</p> <p>gr. kontrolna (test set): 20/20 z nawrotem: 10 bez nawrotu: 10</p> | <p>Tamoksyfen: 100%, chemioterapia: 0%</p> <p>Gr. badana <u>Z nawrotem:</u> Średni wiek: 65,1 lat ER+: 97%, LN-: 57% Średnia wielkość guza: 2,7 cm Stopień guza I: 7%, III: 39% <u>Brak nawrotu:</u> Średni wiek: 69,1 lat ER+: 100%, LN-:47%; Średnia wielkość guza: 2,1 cm, stopień guza I: 3%, III: 22%</p> <p>Gr. kontrolna <u>Z nawrotem:</u> średni wiek: 65,5 lat ER+:100%; LN-:80%; Średnia wielkość guza: 1,9 cm; Stopień guza I: 10%, III: 30% <u>Brak nawrotu:</u> Średni wiek: 65,2 ER+: 100%, LN- 100%; Średnia wielkość: 1,7 cm Stopień guza I: 10%, III: 10%</p> | <p>Gr. badana, próbka mrożona: Przeżycie wolne od choroby w grupie z nawrotem: 54,8 miesięcy (5-137 miesięcy) Przeżycie wolne od choroby w grupie bez nawrotów: 115,6 miesięcy (61-169 miesięcy) Log-rank test: p<0,001</p> <p>Gr. kontrolna, próbka z formaliny, parafiny: Przeżycie wolne od choroby w grupie z nawrotem: 51,4 miesiące (15-117 miesięcy) Przeżycie wolne od choroby w grupie bez nawrotów: 95,8 miesięcy (21-123 miesiące) Log-rank test: p=0,002</p> |
| | Reid, 2005 | H/I | 58 | <p>Wiek> 50 lat: 93,1%; ER+: 100%; LN-: 22,5% PR+: 79,3%; HER2+: 20,7%, Wielkość guza: ≤2 cm: 37,9% Tamoksyfen: 100%</p> | <p>Brak potwierdzenia wartości prognostycznej w populacji;</p> <p>Jednoczynnikowa regresja logistyczna OR 1,30 (95% CI: 0,88-1,93), p = 0,18 (podobne wyniki przy użyciu innych metod)</p> |

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | |
|---|--------------|------------|--|--|--|
| | Goetz, 2006 | H/I | 206/211 (97,6%) | ER+: 100%; LN-:63%; HER2+:18%; Wielkość guza <3 cm: 76%; Stopień guza I: 26%, III: 18% Tamoksyfen: 100%, chemioterapia: 0% | Wszyscy pacjenci: HR: 1,57 (95% CI: 1,04-2,38) Pacjenci LN- (n=130): HR: 1,77 (95% CI: 0,99-3,16) |
| | Jansen, 2007 | H/I | 1252/1693 | Przeżycie wolne od choroby u 468 pacjentów: ER+: 100%; LN-: 100%; tamoksyfen: 0%, chemioterapia: 0% Przeżycie wolne od progresji u 193 pacjentów: ER+: 100%; LN brak informacji: Tamoksyfen: 100% po nawrocie choroby | HR: 1,74 (95% CI: 1,17-2,59), p=0,006 (u 468 badanych pacjentów) |
| Przeżycie całkowite (OS) | | | | | |
| | Buyse, 2006 | MammaPrint | 326/403 (80,9%), liczba analizowanych pacjentów: 302 Adjuvant! Online/MammaPrint Niskie/niskie ryzyko n = 52 Niskie/wysokie ryzyko n = 28 Wysokie/niskie ryzyko n = 59 Wysokie/wysokie ryzyko n = 163 | Tamoksyfen: 0%, chemioterapia: 0% Adjuvant! Online/MammaPrint Niskie/niskie ryzyko, ER+:100%,wie kość guza <2 cm: 67%, stopień guza dobre rokowanie: 43%, złe rokowanie : 0% Niskie/wysokie ryzyko, ER+: 100%, wielkość guza <2 cm: 59%, stopień guza dobre rokowanie: 43%, złe rokowanie: 0% Wysokie/niskie ryzyko, ER+: 91%, wielkość guza <2 cm:29%, stopień guza dobre rokowanie:12%, złe rokowanie: 18% Wysokie/wysokie ryzyko, ER+: 48%, wielkość guza <2 cm: 25%, stopień guza dobre rokowanie: 3%, złe rokowanie: 69% | MammaPrint dostosowane przez Adjuvant: HR: 2,63 (95% CI: 1,45-4,79) AUC, MammaPrint = 0,659 AUC, Adjuvant! Online = 0,576 |
| | Goetz, 2006 | H/I | 206/211 (97,6%) | ER+: 100%; LN-:63%; HER2+:18%; Wielkość guza <3 cm: 76%; Stopień guza I: 26%, III: 18% Tamoksyfen: 100%, chemioterapia: 0% | Wszyscy pacjenci: HR: 1,29 (95% CI: 0,81-2,08) Pacjenci LN- (n=130): HR: 2,01 (95% CI: 1,02-3,99) |
| | Jansen, 2007 | H/I | 1252/1693 | Przeżycie wolne od choroby u 468 pacjentów: ER+: 100%; LN-: 100%; tamoksyfen: 0%, chemioterapia: 0% Przeżycie wolne od progresji u 193 pacjentów: ER+: 100%; LN brak informacji: Tamoksyfen: 100% po nawrocie choroby | Nie odnotowano wyników dla przeżycia całkowitego. |
| 5-letnie przeżycie bez nawrotu (po 5 latach) | | | | | |
| | Ma, 2006 | H/I | 52/870 | Wiek: > 50 lat; | Wynik H/I jako predyktor (zmienna ciągła) prognozy: |

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | |
|---|-------------|--|---|--|---|
| | | | <p>Leczenie: Tamoksyfen; 286 Bez tamoksyfenu: 566</p> | <p>ER+: 73%; LN-: 72% Tamoksyfen: wiek: >50lat: 91%; ER+: 89%; LN-: 40% Brak tamoksyfenu: wiek >50 lat: 77%; ER+: 65%; LN-: 84%</p> | <p>5-letnie ryzyko nawrotu u pacjentów nieleczonych z H/I -2,0 = 15% (95% CI: 9.8-20.5); 5-letnie ryzyko nawrotu u pacjentów nieleczonych z H/I 2.0 = 36% (95% CI: 26.5-45.2)</p> <p>Analiza wieloczynnikowa (ER+, LN-, tamoksyfen/brak tamoksyfenu) HR: 3,9 (95% CI: 1,5-10,3) p=0,007</p> |
| Przeżycie bez nawrotów (RFS) | | | | | |
| Goetz, 2006 | H/I | 206/211 (97,6%) | <p>ER+: 100%; LN-:63%; HER2+:18%; Wielkość guza <3 cm: 76%; Stopień guza I: 26%, III: 18% Tamoksyfen: 100%, chemioterapia: 0%</p> | <p>Wszyscy pacjenci: HR: 1,45 (95% CI: 0,93-2,27)</p> <p>Pacjenci LN- (n=130): HR: 1,73 (95%CI: 0,92-3,25)</p> | |
| Jerevall, 2007 | H/I | 357/373 (95,7) Po menopauzie: 264, Przed menopauzą: 93 Tamoksyfen 2 lata: 163, Tamoksyfen 5 lat: 101 | <p>Po menopauzie: ER+: 74%, LN-: 28%; Tamoksyfen 2 lata: 62%, Tamoksyfen 5 lat: 38%, Wielkość guza <2 cm: 29%</p> <p>Przed menopauzą: ER+: 63%, LN-: 27%, Tamoksyfen: nie podano informacji, Wielkość guza <2 cm: 26%</p> | <p>Wskaźnik nawrotów: Pacjenci po menopauzie, ER+ (n=179): niski wskaźnik: 0,39 (95% CI: 0,17-0,91), p=0,030; p=0,035</p> <p>Pacjenci przed menopauzą, ER+, LN- (n=134): niski wskaźnik: 0,27 (95% CI: 0,10-0,72), p=0,087</p> | |
| Przeżycie po nawrocie choroby (postrelapse survival) | | | | | |
| Jansen, 2007 | H/I | 1252/1693 | <p>Przeżycie wolne od choroby u 468 pacjentów: ER+: 100%; LN-: 100%; tamoksyfen: 0%, chemioterapia: 0%</p> <p>Przeżycie wolne od progresji u 193 pacjentów: ER+: 100%; LN brak informacji; Tamoksyfen: 100% po nawrocie choroby</p> | Nie podano wyników. | |
| Korzyści z chemioterapii | | | | | |
| Pa k, 2006 | Oncotype DX | 651/670 (97,2) | <p>Wiek: 50 lat (45%), 50-59 lat (25%), >60 lat (30%) ER+: 100%; LN-: 100% Wielkość guza: <2 cm (66%), > 2 cm (34%); Stopień guza: dobre rokowanie: 13%, złe rokowanie: 28%; Tamoksyfen: 100%; chemioterapia 65%</p> | <p>RR (95%CI) korzyść z chemioterapii Niskie RS: 1,31 (95% CI: 0,46-3,78) Średnie RS: 0,91 (95% CI: 0,24-1,59) Wysokie RS: 0,26 (95% CI: 0,13-0,53)</p> | |
| Odpowiedź na chemioterapię | | | | | |
| Chang, 2007 | Oncotype DX | 80/97 (82,4) | <p>Średni wiek: 48,5 lat ER+: 69,1%; LN-: 90%; HER2+: 13,5%</p> | Wyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi klinicznej w grupie wysokiego ryzyka (p = 0,008); | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | |
|---|------------|---|---|--|--|
| | | | | Wielkość guza: miejscowo zaawansowany rak piersi; Stopień guza: dobre rokowanie: 2,8%, złe rokowanie: 56,9%, Tamoksyfen: nie określono, chemioterapia: 100% | |
| Przeżycie wolne od progresji (PFS) | | | | | |
| Jansen, 2007 | H/I | 1252/1693 | | Przeżycie wolne od choroby u 468 pacjentów: ER+: 100%; LN-: 100%; tamoksyfen: 0%, chemioterapia: 0% Przeżycie wolne od progresji u 193 pacjentów: ER+: 100%; LN brak informacji; Tamoksyfen: 100% po nawrocie choroby | Nie opisano wyn ków dla tego punktu końcowego. |
| Odległe przerzuty jako pierwsze zdarzenie nawrotu po 5 i 10 latach | | | | | |
| Buyse, 2006 | MammaPrint | 326/403 (80,9%), liczba analizowanych pacjentów: 302 | Adjuvant! Online/MammaPrint Niskie/niskie ryzyko n = 52 Niskie/wysokie ryzyko n = 28 Wysokie/niskie ryzyko n = 59 Wysokie/wysokie ryzyko n = 163 | Tamoksyfen: 0%, chemioterapia: 0% Adjuvant! Online/MammaPrint Niskie/niskie ryzyko, ER+:100%, wielkość guza <2 cm: 67%, stopień guza dobre rokowanie: 43%, złe rokowanie: 0% Niskie/wysokie ryzyko, ER+: 100%, wielkość guza <2 cm: 59%, stopień guza dobre rokowanie: 43%, złe rokowanie: 0% Wysokie/niskie ryzyko, ER+: 91%, wielkość guza <2 cm:29%, stopień guza dobre rokowanie:12%, złe rokowanie: 18% Wysokie/wysokie ryzyko, ER+: 48%, wielkość guza <2 cm: 25%, stopień guza dobre rokowanie: 3%, złe rokowanie: 69% | MammaPrint dostosowane przez Adjuvant: HR: 2,13 (95% CI: 1,19-3,82) 5-letnie przeżycie bez nawrotów MammaPrint: Czulość 0,90 (95% CI: 0,78-0,95) Swoistość 0,42 (95% CI: 0,36-0,48) Adjuvant! Online Czulość 0,87 (95% CI: 0,75-0,94) Swoistość 0,29 (95% CI: 0,24-0,35) AUC, czas do odległego przerzutu: MammaPrint = 0,681 Adjuvant! Online = 0,648 |
| <p><i>KM – krzywa Kaplan-Meier (estymator prognozujący funkcję przeżycia)</i> <i>RR – Relative Risk (ryzyko względne)</i> <i>HR – Hazard Ratio (hazard względny)</i> <i>AUC – Area Under ROC Curve (obszar pod krzywą ROC)</i></p> <p>Kluczowe wnioski</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żadne badanie nie oceniało zdolności testu MammaPrint do przewidywania odpowiedzi na leczenie. • W badaniach oceniających Oncotype DX badane populacje charakteryzowały się wyższą jednorodnością niż dla pozostałych testów. • Publikacje oceniające test Oncotype DX badały zdolność do przewidywania korzyści ze stosowania chemioterapii. W badaniu Pa k 2006 wykazano brak skuteczności chemioterapii w grupach niskiego ryzyka. • Testy wykazują istotnie statystyczną lepszą stratyfikację ryzyka w stosunku do standardowych predyktorów. Test Oncotype DX posiada najsilniejsze dowody, tuż za nim testy MammaPrint i H/I. | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | |
|---------------------------------|--|-----------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> Testy wykazują duży potencjał dotyczący rokowania i korzyści z leczenia u kobiet z wczesnym stadium raka piersi. | | | | | | | |
| Lyman 2006²⁷⁰ | Wyniki dla punktów końcowych 1. <u>Walidacja kliniczna:</u> <ul style="list-style-type: none"> Czułość Swoistość wiarygodność wyn ku dodatniego (LR+) wiarygodność wyn ku ujemnego (LR-) Diagnostyczny iloraz szans (DOR) Wartość predykcyjna dodatnia (PPV) Wartość predykcyjna ujemna (NPV) | | | | | | | |
| | Autor | Kraj | Populacja (N) | Czułość | Swoistość | wiarygodność wyniku dodatniego (LR+) | wiarygodność wyniku ujemnego (LR-) | Diagnostyczny iloraz szans (DOR) |
| | Ahr 2002 | Niemcy | 27 | 62,4% (95% CI: 31,9-92,8) | 45% (95% CI: 18,8-71,2) | 1,33 (95% CI: 0,36-4,92) | 0,67 (95% CI: 0,14-3,09) | 2 (95% CI: 0,38-10,58) |
| | Ahr 2002 | Niemcy | 20 | 84,7% (95% CI: 51,4-118,0) | 73,6% (95%CI: 37,5-109,7) | 8,5 (95% CI: 0,97-74,42) | 0,16 (95% CI: 0,01-3,38) | 43,4 (95% CI: 1,68-1119,71) |
| | Bertucci 2002 | Francja | 55 | 79,7% (95% CI: (63,6-95,9%) | 35,8% (95% CI: 18,3-53,3) | 1,32 (95% CI: 0,58-3,02) | 0,46 (95% CI: 0,133-1,62) | 2,85 (95% CI: 0,78-10,4) |
| | Buyse 2006 | Belgia | 302 | 75,8% (95% CI: 66,2-85,3) | 40,5% (95%CI: 33,9-47,2) | 1,3 (95% CI: 0,87-1,94) | 0,58 (95% CI: 0,33-1,02) | 2,25 (95% CI: 1,25-4,07) |
| | Espinosa 2006 | Hiszpania | 96 | 66,6% (95%CI: 48,5-84,7) | 41,8% (95% CI: 29,2-54,4) | 1,56 (95% CI: 0,74-3,29) | 0,57 (95% CI: 0,23-1,38) | 2,74 (95% CI: 1,05-7,1,8) |
| | Esteva 2004, 2005 | USA | 149 | 73,2% (95% CI: 58,7-87,6) | 32,1% (95% CI: 22,7-41,5) | 1,11 (95% CI, 0,62-2,0) | 0,77 (95% CI: 0,34-1,75) | 1,44 (95% CI; 0,62-3,39) |
| | Foekens 2006 | Holandia | 180 | 90,7% (95% CI: 81,7-99,7) | 51,5% (95% CI: 42,6-60,4) | 1,95 (95% CI: 1,13-3,36) | 0,15 (95% CI: 0,4-0,5) | 13,06 (95% CI: 3,84-44,42) |
| | Huang 2003 | USA | 52 | 80,2% (95% CI: 62,3-98) | 90,2% (95%CI: 79,1-101,4) | 14,17 (95% CI: 2,91-68,93) | 0,18 (95% CI: 0,05-0,66) | 80 (95% CI: 12,07-530,29) |
| | Iwao 2002 | Japonia | 119 | 74,5% (95% CI: 57,8-91,2) | 55,4% 995% CI: 44,2-66,7) | 1,79 (95% CI: 0,89-3,60) | 0,42 (95% CI: 0,16-1,08) | 4,28 (95% CI: 1,57-11,68) |
| | Paik 2004 | USA | 668 | 74% (95% CI: 65,8-82,2) | 55% (95% CI: 50,7-59,3) | 1,67 (95% CI: 1,21-2,31) | 0,46 (95% CI: 0,3-0,72) | 3,6 (95% CI: 2,27-5,71) |
| Paik 2006 | USA | 227 | 82,6% (95% CI: 69,5-95,6) | 64,7% (95% CI: 56,8-72,6) | 2,5 (95% CI: 1,38-4,5) | 0,24 (95% CI: 0,09-0,64) | 10,24 (95% CI: 3,76-27,9) | |

²⁷⁰ Lyman, G. H., & Kuderer, N. M. (2006). Gene expression profile assays as predictors of recurrence-free survival in early-stage breast cancer: a metaanalysis. Clin Breast Cancer, 7(5), 372-379. doi:10.3816/CBC.2006.n.053

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | |
|----------------------------------|--|----------|-----|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | Paik 2006 | USA | 424 | 66% (95% CI: 50,1-82) | 51,5% (95% CI: 45,1-57,8) | 1,42 (95% CI: 0,80-2,5) | 0,63 (95% CI: 0,31-1,27) | 2,25 (95% CI: 1,06-4,77) |
| | Pawitan 2005 | Szwecja | 159 | 75,2 (95% CI: 61,7-88,8) | 73,7% (95% CI: 65,3-82,2) | 3,08 (95% CI: 1,64-5,76) | 0,32 (95% CI: 0,15-0,68) | 9,77 (95% CI: 4,16-22,96) |
| | Van de Vijver 2002 | Holandia | 78 | 88,9% (95% CI: 78,5-99,3) | 57,5% (95% CI: 42,6-72,4) | 2,3 (95% CI: 1,07-4,64) | 0,15 (95% CI: 0,04-0,54) | 14,93 (95% CI: 3,95-56,37) |
| | Van de Vijver 2002 | Holandia | 67 | 87,6% (95% CI: 70-105,1) | 54,2% (95% CI: 37,6-70,8) | 2,2 (95% CI: 0,85-5,68) | 0,14 (95% CI: 0,02-1,15) | 15,30 (95% CI: 1,84-127,00) |
| | Van de Vijver 2002 | Holandia | 114 | 91,3% (95% CI: 81,6-101,1) | 47,2% (95% CI: 35,7-58,7) | 1,82 (95% CI: 0,97-3,43) | 0,14 (95% CI: 0,03-0,6) | 13,35 (95% CI: 2,99-59,65) |
| | Wang 2005 | Holandia | 171 | 91,7% (95% CI: 84,6-98,8) | 47,0% (95% CI: 37,6-56,4) | 1,78 (95% CI: 1,09-2,91) | 0,15 (95% CI: 0,05-0,43) | 11,91 (95% CI: 4,04-35,12) |
| | Metaanaliza | | | 80 (95% CI: 76-86) | 53,6 (95% CI: 47-60) | 1,78 (95% CI: 1,52-2,11) | 0,38 (95% CI: 0,29-0,49) | 5,53 (95% CI: 3,57-8,57) |
| | Wyniki metaanalizy | | | Średnia | Mediana | Ogółem (95% CI) | | |
| | Wartość predykcyjna dodatnia PPV (%) | | | 40,5 | 35,4 (95% CI: 11-88) | 37,7 (95% CI: 30-46) | | |
| | Wartość predykcyjna ujemna NPV (%) | | | 89,7 | 91,4 (95% CI: 75-100) | 92 (95% CI: 89-94) | | |
| | <p>Podsumowanie wyników analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 52,6% pacjentów zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka, a 20,5% do grupy, u których nastąpił nawrót choroby. • W 8 badaniach (47%) wykazano wynik fałszywie ujemny o wartości > 20%, a odsetek wyników fałszywie dodatnich > 50% wykazano w 6 (35%). • Wykazano korelację między liczbą genów a czułością testu ($r_{sp}=0,537$; $p=0,032$), wartością predykcyjną dodatnią ($r_{sp}=0,501$; $p=0,048$) i diagnostycznym ilorazem szans ($r_{sp}=0,532$; $p=0,041$). • Skumulowana czułość testu profilowania ekspresji genów wynosiła 80% (95% CI: 76-86), natomiast swoistość testu oszacowano na 53,6% (95% CI: 47-60). <p>Kluczowe wnioski:</p> <p>Profil ekspresji genów oparty na analizie m kromacierzy wykazuje zdolność do przewidywania przeżycia we wczesnym stadium raka piersi, pod warunkiem uwzględnienia ograniczeń testów i populacji poddawanej ocenie.</p> | | | | | | | |
| Rak jelita grubego | | | | | | | | |
| Lopez 2016 ²⁷¹ | Wyniki dla punktów końcowych | | | | | | | |
| | 1. <u>Użyteczność kliniczna</u> | | | | | | | |

²⁷¹ Lopez, N. E., Weiss, A. C., Robles, J., Fanta, P., & Ramamoorthy, S. L. (2016). A systematic review of clinically available gene expression profiling assays for stage II colorectal cancer: initial steps toward genetic staging. *Am J Surg*, 212(4), 700-714. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.06.019

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | |
|---------------------------------|--|---|--------------------|--|--|--|---------------------|---|
| | Autor/rok badania | Populacja (N) | Ryzyko nawrotu (%) | Korzyść chemioterapii (%) z | Zmiana leczenia | Przeżycie wolne od progresji | Przeżycie całkowite | Przeżycie wolne do odległych przerzutów |
| Oncotype DX Colon Cancer | | | | | | | | |
| O'Connell 2010 | Stadium II/III N=1851 | Niskie ryzyko: 8% (95% CI:5-12) | -3% (95%CI: -16-9) | - | - | - | - | |
| | | Srednie ryzyko: 11% (95%CI: 7-15) | 3% (95%CI:-5-10) | - | - | - | - | |
| | | Wysokie ryzyko: 25% (95% CI: 18-32) | 8% (95%CI:0-15) | - | - | - | - | |
| Gray 2011 | Stadium II N=1436 | 1,43 (95%CI: 1,11-1,83) p=0,006 Grupa chirurgia+FU/LV 1,25 (95% CI: 0,96-1,61 p=0,11 Grupa chirurgia oraz chirurgia+FU/LV 1,29 (95%CI: 1,09-1,52) p=0,003 | - | - | 1,29 (95%CI:1,06-1,56) p=0,01 | 1,23 (95%CI: 1 01-1,52) p=0,041 | - | |
| Venook 2013 | Stadium II N=690 | 1,68 (95%CI: 1,18-2,38) p=0,004 | - | - | - | - | - | |
| Yothers 2013 | Stadium II/III N=892 FU/LV N=449 FU/LV + Oxaliplatin N=443 | N=449 1,57 (95%CI: 1,19-2,08) p=0,001 | - | - | N=443 1,6 (95% CI: 1,28-1,99) p<0,001 | N=443 1,89 (95%CI: 1,46-2,44) p<0,001 | - | |
| Reimers 2014 | Stadium II/III N=297 | 3,4 (95% CI: 1,58-7,3) p<0,001 | - | - | - | - | - | |
| Srivastava 2014 | Stadium II N=141 | - | - | OR=0,274 (95%CI: 0,12-0,61) p<0,001 | - | - | - | |
| GeneFx | | | | | | | | |
| Kennedy 2011 | Stadium II Training series N=215 | - | - | - | Grupa wysokiego ryzyka: 2,53 9(5%CI: 1,54-4,15) p<0,001 | - | - | |

| Badanie wtórne | | Wyniki | | | | | | |
|--|--|--|----------------|--------------------|-----------------|--------------------|---|---|
| | Validation series N=144 | - | - | - | - | - | Grupa wysokiego ryzyka: 2,21 (95%CI: 1,22-3,97) p=0,008 | - |
| ColoPrint | | | | | | | | |
| Salazar 2011 | Stadium I-IV Training series N=188 Validation series N=206 | - | - | - | - | - | Grupa wysokiego ryzyka: 3,29 (95%CI: 1,24-8,83) p=0,018 | - |
| Maak 2013 | Stadium II N=135 | - | - | - | - | - | - | Grupa wysokiego ryzyka: 4,28 (95%CI: 1,35-13,5) p=0,013 |
| Kopetz 2015 | Ogółem stadium II N=416 Stadium II, pacjenci nieleczeni N=292 Stadium II, T3-MSS N=301 | Ogółem: 2,16 (95%CI: 1,28-3,65) p=0,004 Pacjenci nieleczeni: 2,65 (95%CI: 1,4-5,02) p=0,003 Pacjenci II stadium, T3-MSS: 2,4 (95%CI: 1,3-4,43) p=0,005 | - | - | - | - | - | - |
| ColoGuideEx | | | | | | | | |
| Agesen 2012 | stadium II Norwegia: N=207 USA i Australia: N=108 | Walidacja I (N=52) 6,4 (95% CI: 2,1-19,6) p=0,001 Walidacja II (N=108) 5,2 (95% CI: 1,7-15,5) p=0,004 | - | - | - | - | - | - |
| OncoDefender CRC | | | | | | | | |
| Lenehan 2012 | Stadium I/II Training series N=74 Validation series N=264 | Walidacja: 1,64 (95%CI: 1,04-5,8) p=0,001 | - | - | - | - | - | - |
| CologuidePro | | | | | | | | |
| Sveen 2012 | Stadium II/III Learning series: N=95 Test series N=77 Validation series N=215 | II/III stadium, Walidacja: 3,1 (95%CI: 1,6-2,61) p=0,035 II stadium walidacja: 1,6 (95%CI: 0,3-6,9) p=0,5 | - | - | - | - | - | - |
| Badania porównujące wyniki różnych testów | | | | | | | | |
| Autor/rok badania | Punkt końcowy | Populacja (N) | Veridex | ColoGuideEx | ColonPRS | Oncotype DX | MDA114 | GeneFx |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | |
|---|---|---|--|--|---|---|---|---|--------------------------------|
| | Park 2013 | Przeżycie wolne od progresji (HR 95%CI i p) | Kohorta Austria/USA Stadium I-III N=229 Kohorta Vanderbilt Medical Center and Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM) cohort Stadium I-III N=168 | Stadium II: p=0,77 Stadium II i III: NS | Stadium II: p= 0,03 Stadium II i III: NS | Stadium II: p= 0,01 Stadium II i III: NS | Stadium II: p= 0,03 Stadium II i III: 2,38 (95%CI:1,32-4,27) p=0,003 | Stadium II: p= 0,23 Stadium II i III: 2,26 (95%CI: 1,25-4,1) p=0,007 | |
| | DiNarzo 2014 | Przeżycie wolne od progresji (HR 95%CI i p) | Stadium I-III N=688 | 1,27 (95%CI: 1,07-1,51) p=0,007 | - | - | 1,3 (95%CI: 1,11-1,53) p=0,001 | 1,13 (95%CI: 0,93-1,37) p=0,22 | 1,20 (95%CI: 1,02-1,40) p=0,03 |
| | | Przeżycie całkowite (HR 95%CI i p) | | 1,21 (95%CI: 0,99-1,62) p=0,07 | - | - | 1,34 (95%CI: 1,10-1,62) p=0,003 | 1,37 (95%CI: 1,09-1,71) p=0,007 | 1,22 (95%CI: 1,02-1,47) p=0,03 |
| <p>Kluczowe wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 badań dotyczyło stosowania testu Oncotype DX w raku jelita grubego, spośród których 2 były niskiej jakości, a 4 umiarkowanej jakości. Jakość badań dla pozostałych testów (GeneFx, ColoPrint, ColoGuideEx, OncoDefender CRC, CologuidePro) zostały ocenione przez autorów jako niskiej jakości. Siłę rekomendacji dla każdego testu określono jako słabą. Dwa badania porównujące różne rodzaje testów oraz ich wpływ na przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite były umiarkowanej jakości. Badania dotyczące testu Oncotype DX w raku jelita grubego są najbardziej spójne a ich jakość jest lepsza niż dowody naukowe oceniające inne testy. Na drugim miejscu znajduje się test ColoPrint. Aktualne dane klinicznie dostępnych testów profilowania ekspresji genów opierają się na danych z retrospektywnych badań kohortowych, bez badań prospektywnych w celu weryfikacji ich użyteczności. | | | | | | | | | |
| Lu 2009²⁷² | <p>Wyniki dla punktów końcowych</p> <ul style="list-style-type: none"> prognostyczne prawdopodobieństwo nawrotów lub zgonów (u pacjentów z rakiem jelita grubego II stopnia zaawansowania), wartość predykcyjna testu GEP określana poprzez jego: dokładność (<i>accuracy</i>), czułość, swoistość, wskaźnik wiarygodności wyniku (LR), iloraz szans (OR). | | | | | | | | |

²⁷² Lu, A. T. T., Salpeter, S. R., Reeve, A. E., Eschrich, S., Johnston, P. G., Barrier, A. J., ... & Lin, A. Y. (2009). Gene expression profiles as predictors of poor outcomes in stage II colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical colorectal cancer*, 8(4), 207-214.

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------|---------------|----------------|--|--|
| | Autor/rok badania | N, kraj, okres obserwacji | Zastosowana mikromacierz | Pacjenci z leczeniem adjuwantowym | Czułość [%] | Swoistość [%] | Dokładność [%] | LR | OR |
| Testy profilowania ekspresji genów | | | | | | | | | |
| Barrier 2007 | N=24 (>5) 6,0 | (Francja); | Oligonukleotydowe | Żadnych | 75 | 66,7 | 80 | 3,3 (95%CI: 0,5-22,9) | 8,0 (95%CI: 0,3-26,4) |
| Bertucci 2004 | N=8 (>5) 5,6 | (Francja); | cDNA | 5/8 | 87,5 | NR | 87,5 | 2,5 (95%CI: 0,4-16,1) | 4,0 (95%CI: 0,2-95,8) |
| Eschrich 1 2005 | N=23 (>3) 4,7 | (USA); | cDNA | 8/23 | 87 | 100 | 81,3 | 5,3 (95%CI: 1,9-14,8) | 57,9 (95%CI: 2,6-1277,5) |
| Eschrich 2 2005 | N=32 (>3) 4,2 | (Dania); | Oligonukleotydowe | Żadnych | 75 | 50 | 83,3 | 3,0 (95%CI: 1,0-9,3) | 5,0 (95%CI: 0,9-28,9) |
| Johnston 2006 | N=46 (>5) 5,4 | (Nieznany) | NR | Żadnych | 80,4 | 80 | 80,7 | 4,1 (95%CI: 1,9-8,9) | 16,7 (95%CI: 3,6-78,3) |
| Lin 1 2007 | N=74 (>5) 5,0 | (Nowa Zelandia); | Oligonukleotydowe | 9/74 | 83,8 | 69,2 | 86,9 | 5,3 (95%CI: 2,5-11,1) | 13,0 (95%CI: 3,7-60,0) |
| Lin 2 2007 | N=44 (>5) 5,6 | (Niemcy); | Oligonukleotydowe | Żadnych | 86,4 | 85 | 87,5 | 6,8 (95%CI: 2,3-19,9) | 39,7 (95%CI: 7,1-222,3) |
| Wang 2004 | N=74 NR | (USA); | Oligonukleotydowe | Żadnych | 77,8 | 72,2 | 83,3 | 4,3 (95%CI: 1,5-12,7) | 13,0 (95%CI: 2,6-65,2) |
| Metaanaliza | N=325, ale dla 271 pacjentów przewidywano wyniki leczenia | - | - | - | - | - | - | 4,7 (95%CI: 3,2-6,8) p<0,001 | 15,1 (95%CI: 7,9-28,6) p<0,001 |
| NR – nie raportowano | | | | | | | | | |
| Kluczowe wnioski: | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Kliniczne punkty końcowe zostały przedstawione dla 271 pacjentów, z czego 34,3% (n=93) otrzymało pozytywny wynik GEP i 31% z nich otrzymało słabe wyniki. Średni okres obserwacji oszacowano na ok. 4,67 lat (+/- 1 rok). Średnia czułość testu GEP wynosiła 76,2%, swoistość – 84,5%, a dokładność – 81,9%. Wartość prognostyczna wskaźnika LR wynosiła 4,7 (95%CI: 3,2-6,8; p<0,001), natomiast OR wynosił 15,1 (95%CI: 7,9-28,6; p<0,001). Ww. wyniki wskazywały na dość dobrą zdolność testów GEP do dokładnego przewidywania nawrotu lub zgonu w ciągu 3 lat. Czułość 75% w przewidywaniu słabych/złych wyników wskazuje, że jedna czwarta osób ze słabymi/złymi wynikami miała wynik fałszywie ujemny. Swoistość 85% w przewidywaniu osób bez progresji choroby wskazuje, że tylko 15% osób z dobrym wynikiem miało wynik fałszywie dodatni. Dlatego pozytywny wynik testu był dość dobrym wskaźnikiem złego wyniku choroby, podczas gdy test negatywny nie był tak skuteczny w wykluczaniu postępu choroby. Pacjenci z rakiem jelita grubego II stopnia zaawansowania, którzy mieli pozytywne oznaczenia GEP, mogą reprezentować podgrupę pacjentów, która mogłaby skorzystać z uzupełniającej chemioterapii zamiast samej operacji. Metaanaliza pokazuje obiecujący potencjał testów GEP w przewidywaniu słabych/złych wyników w stadium II raka jelita grubego. | | | | | | | | | |
| Rak tarczycy | | | | | | | | | |
| Santhanam 2016²⁷³ | Wyniki dla punktów końcowych | | | | | | | | |
| | 1. <u>Walidacja kliniczna:</u> | | | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> czułość | | | | | | | | |

²⁷³ Santhanam, P., Khthir, R., Gress, T., Elkadry, A., Olajide, O., Yaqub, A., & Driscoll, H. (2016). Gene expression classifier for the diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a meta-analysis. *Med Oncol*, 33(2), 14. doi:10.1007/s12032-015-0727-3

| Badanie wtórne | Wyniki | | | | | | |
|--|---|---|--|--|--|--------------------------------|--------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • specyficzność • wskaźnik wiarygodności dodatniego wyn ku testu (LR+) • wskaźnik wiarygodności ujemnego wyniku testu (LR-) • diagnostyczny iloraz szans • wyniki fałszywie ujemne • wyniki fałszywie dodatnie | | | | | | |
| Autor/rok badania | Czułość | Specyficzność | Wskaźnik wiarygodności dodatniego wyniku testu (LR+) | Wskaźnik wiarygodności ujemnego wyniku testu (LR-) | Diagnostyczny iloraz szans | Wyniki fałszywie ujemne | Wyniki fałszywie dodatnie |
| Alexander 2014 | 0,98 (95%CI: 0,90-1,00) | 0,13 (95%CI: 0,06-0,22) | 1,13 (95%CI:1,03-1,24) | 0,14 (95%CI: 0,02-1,10) | 7,70 (95%CI:0,97-62,81) | – | – |
| Mclver 2014 | 1,00 (95%CI: 0,87-1,00) | 0,10 (95%CI:0,02-0,27) | 0,93 (95%CI 0,63-1,35) | 1,64 (95%CI:0,21-13,43) | 0,56 (95%CI:0,05-6,48) | – | – |
| Harrell 2014 | 0,94 (95%CI 0,73-1,00) | 0,24 (95%CI: 0,07-0,50) | 1,24 (95%CI: 0,93-1,64) | 0,24 (95%CI: 0,03-1,91) | 5,23 (95%CI:0,52-52,55) | – | – |
| Lastra 2014 | 1,00 (95%CI: 0,85-1,00) | 0,07 (95%CI: 0,01-0,24) | 1,07 (95%CI 0,94-1,22) | 0,25 (95%CI: 0,01-5,00) | 4,25 (95%CI:0,19-93,11) | – | – |
| Marti 2015 | 0,83 (95%CI 0,36-1,00) | 0,16 (95%CI: 0,07-0,31) | 1,18 (95%CI: 1,03-1,37) | 0,10 (95%CI:0,01-1,76) | 11,30 (95%CI:0,62-206,46) | – | – |
| Han 2014 | 1,00 (95%CI: 0,83-1,00) | 0,06 (95%CI: 0,00-0,29) | 1,06 (95%CI: 0,91-1,24) | 0,29 (95%CI: 0,01-6,59) | 3,73 (95%CI:0,14-97,64) | – | – |
| Alexander 2012 | 0,92 (95%CI: 0,84-0,97) | 0,52 (95%CI: 0,44-0,59) | 1,90 (95%CI: 1,61-2,24) | 0,16 (95%CI:0,08-0,33) | 11,91 (95%CI:5,21-27,23) | – | – |
| Metaanaliza | 0,957 (95%CI: 0,922–0,979) p= 0,09 | 0,305 (95%CI: 0,260–0,353) p<0,01 | 1,198 (95%CI: 0,996–1,440) p<0,01 | 0,2 (95%CI: 0,111–0,357) p=0,56 | OR=7,857 (95%CI: 4,100–15,057) p=0,42 | 0,04 (95%CI: 0,02–0,08) | 0,69 (95%CI: 0,65–0,74) |
| Kluczowe wnioski: | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki metaanalizy z 7 badań wykazały istotnie statystycznie wysoką czułość testu AFIRMA sięgającą 96% (95%CI: 0,922–0,979), ale niską specyficzność wynoszącą 31% (95%CI: 0,260–0,353) p<0,01 w diagnostyce nieokreślonych guzków tarczycy, sprawia, że narzędzie to jest dobrym narzędziem do wykluczenia złośliwości. • Wyniki metaanalizy wskazały częstość występowania nowotworów złośliwych na poziomie 37,1% i wartością predykcyjną dodatnią wynoszącą 44,8 (95% CI: 40,4–49,4). • Na podstawie zebranych danych wykonanie u dwóch pacjentów testu AFIRMA pozwala uniknąć jednej operacji tarczycy u pacjentów z nieokreśloną BAC. | | | | | | | |

| Badanie wtórne | Wyniki | | | |
|--|--|---|--|--|
| Chłoniak rozlany z dużych komórek B | | | | |
| Read 2014²⁷⁴ | Wyniki dla punktów końcowych | | | |
| | 1. <u>Walidacja kliniczna:</u> | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od progresji (PFS) | | | |
| | GEP | | | |
| | Autor | Przeżycie wolne od progresji HR (95% CI) | Autor | Przeżycie całkowite HR (95% CI) |
| | Barrans 2012 | 2,01 (95% CI: 1,12-3,63) | Barrans 2012 | 2,10 (95% CI: 1,14-3,85) |
| | Gutierrez-Garcia 2011 | 1,97 (95% CI: 0,63-6,15) | Gutierrez-Garcia 2011 | 2,23 (95% CI: 0,59-8,44) |
| | Hu 2013 | 1,34 (95% CI: 1,00-1,79) | Hu 2013 | 1,51 (95% CI: 1,12-2,02) |
| | Jais 2008 | 1,62 (95% CI: 0,55-4,75) | Jais 2008 | 1,77 (95% CI: 0,33-9,54) |
| | Lanic 2012 | 1,88 (95% CI: 0,61-5,74) | Lanic 2012 | 3,06 (95% CI: 0,93-10,13) |
| | Lenz 2008 | 2,59 (95% CI: 1,68-3,98) | Lenz 2008 | 2,89 (95% CI: 1,63-5,10) |
| | WYNIK METAANALIZY | 1,8 (95% CI: 1,36-2,38) | WYNIK METAANALIZY | 1,85 (95% CI: 1,46-2,35) |
| | Badanie IHC – algorytm HANS | | | |
| | Autor | Przeżycie wolne od progresji HR (95% CI) | Autor | Przeżycie całkowite HR (95% CI) |
| | Gutierrez-Garcia 2011 | 0,72 (95% CI: 0,39-1,32) | Barrans 2012 | 0,87 (95% CI: 0,46-1,63) |
| | Hong 2012 | 1,05 (95% CI: 0,46-2,39) | Green 2012 | 1,67 (95% CI: 1,02-2,72) |
| | Ilic2009 | 1,04 (95% CI: 0,29-3,72) | Gutierrez-Garcia 2011 | 0,78 (95% CI: 0,35-1,74) |
| | Kojima 2013 | 0,66 (95% CI: 0,26-1,67) | Hong 2012 | 0,68 (95% CI: 0,24-1,93) |
| | Lanic 2012 | 2,69 (95% CI: 0,86-8,39) | Huang 2012 | 1,49 (0,58-3,82) |
| | Meyer 2011 | 1,82 (95% CI: 1,12-2,97) | Ilic 2009 | 0,90 (95% CI: 0,17-4,74) |
| Niitsu 2011 | 1,19 (95% CI: 0,40-3,48) | Kojima 2013 | 1,11 (95% CI: 0,42-2,89) | |
| Nyman 2009a | 1,73 (95% CI: 0,75-4,03) | Lanic 2012 | 2,39 (95% CI: 0,65-8,70) | |
| Porrata 2012 | 3,19 (95% CI: 1,77-5,74) | Meyer 2011 | 1,54 (95% CI: 0,89-2,66) | |
| Song 2010 | 1,73 (95% CI: 0,84-3,58) | Nyman 2009a | 0,72 (95% CI: 0,17-3,07) | |
| Varoczy 2012 | 2,51 (95% CI: 0,59-10,70) | Ott 2010 | 0,90 (95% CI: 0,51-1,60) | |
| Wilson 2008 | 2,25 (95% CI: 0,71-7,14) | Porrata 2012 | 4,06 (95% CI: 2,08-7,90) | |
| WYNIK METAANALIZY | 1,49 (95% CI: 1,09-2,03) | Seki 2009 | 1,00 (95% CI: 0,64-1,57) | |
| | | Song 2010 | 1,58 (95% CI: 0,77-3,27) | |
| | | WYNIK METAANALIZY | 1,27 (95% CI: 0,98-1,64) | |
| Badanie IHC – algorytm CHOI | | | | |
| Autor | Przeżycie wolne od progresji HR (95% CI) | Autor | Przeżycie całkowite HR (95% CI) | |
| Gutierrez-Garcia 2011 | 0,84 (95% CI: 0,42-1,68) | Gutierrez-Garcia 2011 | 0,70 (95% CI: 0,32-1,50) | |

²⁷⁴ Read, J. A., Koff, J. L., Nastoupil, L. J., Williams, J. N., Cohen, J. B., & Flowers, C. R. (2014). Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: a meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 14(6), 460-467. doi:10.1016/j.clml.2014.05.002

| Badanie wtórne | Wyniki | | | |
|---|--------------------------|---|--------------------------|--|
| | Kojima 2013 | 0,66 (95% CI: 0,26-1,67) | Koh 2013 | 0,94 (95% CI: 0,46-1,90) |
| | Meyer 2011 | 2,03 (95% CI: 1,27-3,26) | Kojima 2013 | 0,81 (95% CI: 0,33-2,00) |
| | WYNIK METAANALIZY | 1,12 (95% CI: 0,54-2,32) | Meyer 2011 | 1,67 (95% CI: 0,94-2,94) |
| | | | WYNIK METAANALIZY | 1,04 (95% CI: 0,69-1,58) |
| Badanie IHC – algorytm MURIS | | | | |
| | Autor | Przeżycie wolne od progresji HR (95% CI) | Autor | Przeżycie całkowite HR (95% CI) |
| | Gutierrez-Garcia 2011 | 1,01 (95% CI: 0,55-1,85) | Gutierrez-Garcia 2011 | 1,67 (95% CI: 0,76-3,65) |
| | Hong 2012 | 2,48 (95% CI: 1,11-5,55) | Hong 2012 | 1,90 (95% CI: 0,65-5,57) |
| | Kojima 2013 | 2,01 (95% CI: 0,87-4,68) | Kojima 2013 | 1,95 (95% CI: 0,81-4,72) |
| | Meyer 2011 | 2,97 (95% CI: 1,86-4,76) | Meyer 2011 | 2,89 (95% CI: 1,73-4,80) |
| | Nyman 2009b | 2,69 (95% CI: 1,01-7-17) | Nyman 2009b | 1,00 (95% CI: 0,32-3,12) |
| | WYNIK METAANALIZY | 2,07 (95% CI: 1,32-3,24) | WYNIK METAANALIZY | 2,12 (95% CI: 1,50-3,00) |
| Podsumowanie wyników analizy: | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> GEP: pacjenci ze zdiagnozowanym podtypem GCB uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki przeżycia niż pacjenci z podtypem ABC. Łączny HR wynosił 1,85 (95% CI: 1,46–2,35, p<0,0001) dla przeżycia całkowitego i 1,80 (95% CI: 1,36–2,38, p<0,0001) dla przeżycia wolnego od progresji. Badanie IHC wg algorytmu HANS: nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dla przeżycia całkowitego między pacjentami z podtypem GCB lub ABC (nie-GCB), natomiast zaobserwowano istotną statystycznie różnicę dla przeżycia wolnego od progresji między dwiema grupami (1,49 (95% CI: 1,09–2,03, p=0,01)). Badanie IHC wg algorytmu CHOI: nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dla pacjentów z podtypem GCB lub ABC. Badanie IHC wg algorytmu MURIS: stwierdzono istotne statystycznie różnice dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pacjentów przypisanych do podtypu GCB i ABC. Łączny HR wynosił 2,12 (95% CI: 1,50–3,00, p<0,0001) dla przeżycia całkowitego i 2,07 (95% CI: 1,32–3,24, p= 0,002) dla przeżycia wolnego od progresji. | | | | |
| Kluczowe wnioski: | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Brak dowodów potwierdzających stosowanie algorytmów Hansa i Choi do stratyfikacji pacjentów do odrębnych grup prognostycznych. GEP pozostaje preferowaną metodą przewidywania przebiegu choroby pacjenta i informowania o decyzjach dotyczących leczenia. | | | | |

5.2.1.3. Ograniczenia i ocena jakości badań

Ograniczenia i ocena jakości badań wtórnych:

- W wyniku analizy włączonych opracowań wtórnych odnotowano brak dużych, prospektywnych badań w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa profilowania ekspresji genów.
- Włączone do analiz badania nie zawierały oceny ich jakości, czy też pomiaru ryzyka błędu systematycznego. Część przeglądów analizowała inne opracowania wtórne, co mogło spowodować ryzyko powielania utajonych błędów systematycznych.
- Badania w zakresie wartości prognostycznej testów GEP (jak np. MammaPrint), włączone do przeglądów systematycznych, były często niskiej jakości metodologicznej (tj. głównie analizy rejestrów pacjentów, badania retrospektywne).
- Badania włączone do przeglądów będących przedmiotem analizy charakteryzowały się dużą heterogenicznością, szczególnie w zakresie: liczebności próby (często niewielka liczba badanych), kryteriów włączenia populacji do badania, zróżnicowanego pomiaru punktów końcowych czy rodzaju zastosowanej walidacji klinicznej i statystycznej.
- W badaniach odnoszących się do pomiaru ryzyka błędu systematycznego, odnotowano wysokie ryzyko błędu systematycznego doboru próby (błąd selekcji), błędu publikacji i wybiórczego raportowania wyników.
- Część badań uwzględniona w odnalezionych opracowaniach wtórnych była finansowana przez firmy będące producentami testów GEP (np. Oncotype DX czy MammaPrint).
- Nie odnaleziono wystarczających danych odnoszących się do wszystkich dostępnych testów GEP, ponadto nie odnotowano jasnego podziału na podgrupy, które mogą najbardziej skorzystać z profilowania genowego.

5.2.1.4. Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania systematycznego i niesystematycznego do analizy włączono 19 przeglądów systematycznych/metaanaliz, gdzie większość z nich dotyczyła zastosowania testów GEP w raku piersi (n=15), pozostałe badania odnosiły się do skuteczności GEP lub GEC w raku jelita grubego, tarczycy, ale i w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B. Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej GEP.

Rak piersi

- Wykazano, że testy GEP mogą być użyteczne klinicznie w populacji z rakiem piersi bez przerzutów, z ER+ i HER2- w zakresie podjęcia decyzji dotyczącej chemioterapii (**Chang 2017; Scope 2017** – skuteczność predykcyjna; **Lamond 2013** – rosnąca wartość predykcyjna i prognostyczna). Użyteczność ta polega na zdolności do identyfikacji populacji niskiego ryzyka i populacji wysokiego ryzyka w oparciu o profil molekularny guza, gdzie wysokie ryzyko oznacza, że pacjent może odnieść korzyści z chemioterapii, natomiast u pacjenta z niskim ryzykiem chemioterapia może nie przynieść korzyści klinicznych (**Chang 2017**).
 - Wczesne wyniki zidentyfikowanego w przeglądzie **EUnetHTA 2018** badania randomizowanego MINDACT (**Cardoso 2016**) oceniającego użyteczność kliniczną testu MammaPrint nie potwierdzają jak do tej pory wartości predykcyjnych tego badania u pacjentek we wczesnym stadium raka piersi (ER+, LN0-3, w każdym wieku, z guzem ≤5,0 cm). Jednakże należy mieć na uwadze, iż niedostępne są jeszcze wyniki długookresowe w tym wpływ na przeżycie całkowite oraz jakość życia (**EUnetHTA 2018**).
 - W innych opracowaniach, MammaPrint wydaje się być skuteczny jako test prognostyczny w 5-letniej perspektywie czasowej (jednak potrzebne są dalsze badania w ww. zakresie – **KCE 2015**), ale też może stanowić dodatkową wartość dla standardowych pomiarów klinicznych (**Scope 2017, Ward 2013**).
 - Test Oncotype DX stanowi podstawę do podjęcia działań, wspierając decyzję dotyczącą wstrzymania chemioterapii (grupa niskiego ryzyka) i wskazując na prawdopodobną korzyść z chemioterapii [(grupa wysokiego ryzyka), **Chang 2017**]. Odnalezione dowody naukowe, wskazywały na największą wiarygodność i zdolność prognostyczną testu Oncotype DX w stosunku do innych dostępnych testów (**KCE 2015**).

- Najbardziej jednorodnie wyniki odnotowywano dla Oncotype DX, w zakresie punktu końcowego przeżycia bez nawrotu (Issa 2015), jednak nie odnaleziono wystarczających badań prospektywnych informujących o wpływie danego testu na długoterminowe punkty końcowe jak np. przeżycie całkowite (**Ward 2013, KCE 2015**).
- Testy GEP (Oncotype DX, MammaPrint) w raku piersi we wczesnym stadium posiadają zdolności prognostyczne w przewidywaniu wystąpienia ryzyka nawrotów odległych, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na chemioterapię (**Blok 2018, Lamond 2013, Hornberger 2012, Marchionni 2008a, Lyman 2006**). Testy GEP wykazują istotnie statystyczną lepszą stratyfikację ryzyka w stosunku do standardowych predyktorów (Oncotype DX posiada najsilniejsze dowody naukowe potwierdzające dany wniosek – **Marchionni 2008a**). Podgrupy, dla których profilowanie genomowe ma największe korzyści, nie zostały jeszcze ustalone (**Blok 2018**).
- Z kolei, w przeglądzie przeglądów **Marrone 2015** stwierdzono, że brakuje jednoznacznych, usystematyzowanych dowodów użyteczności klinicznej testów GEP (MammaPrint i Oncotype DX). Chociaż włączone do danego przeglądu przeglądy systematyczne zidentyfikowały cztery badania sugerujące, że Oncotype DX ma zdolności predykcyjne w zakresie leczenia adjuwantowego raka piersi z ER+, HER2- z LN+/- . Autorzy przeglądu podkreślają jednak, że Oncotype DX jest obecnie zalecanym testem przez *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) pomimo braku bezpośrednich dowodów użyteczności klinicznej.
- W odnalezionych przeglądach odnotowano wiele ograniczeń związanych z jakością metodologiczną badań dot. testowania GEP (heterogeniczność kohort, retrospektywny charakter badań). Dowody w zakresie testu MammaPrint opierają się w dużej mierze na danych obserwacyjnych (małe kohorty badania), a nie na danych randomizowanych, przez co zwiększone jest ryzyko systematycznego błędu doboru próby (**Ward 2013**).
- Prosigna, EndoPredict i MammaPrint czy inne dostępne na rynku testy GEP wykorzystują te same zasady biologiczne, co Oncotype DX, ale różne panele genów. Testy te są co najmniej tak samo skuteczne jak Oncotype DX w odniesieniu do identyfikacji istotnych klinicznie wewnętrznych profili molekularnych, ale brak jest prospektywnych badań klinicznych oceniających trafność i użyteczność kliniczną tych testów (**Chang 2017**). Testy Prosigna i EndoPredict z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem, identyfikują populację zagrożoną nawrotem po 5 latach, jednak niezbędne są dalsze badania w ww. zakresie (**Chang 2017**).
- Wyniki testów GEP (w szczególności dla Oncotype DX) prowadziły do częstych zmian decyzji/zaleceń w zakresie chemioterapii (**Hornberger 2012**):
 - u 21-74% pacjentów w przeglądzie **Scope 2017**;
 - u ok. 74% pacjentów w przeglądzie **Marrone 2015**;
 - u 31,8% pacjentów w przeglądzie **Issa 2015**;
 - u 29,52% pacjentów w przeglądzie **Augustovski 2015** – najwyższy odsetek zmian decyzji w grupie niskiego ryzyka;
 - u 31,5-38% pacjentów w raporcie HTA – **Ward 2013**;
 - średnio u 33,4% pacjentów w przeglądzie **Carlson 2013**,
 - u 46,2% pacjentów w wyniku testu MammaPrint (w raporcie **EUnetHTA 2018**).
- W przeglądzie **Kuderer 2009** wykazano, że czułość i swoistość testu GEP wynosiły odpowiednio: 82,4% (95%CI: 76,1–88,7) i 53,3% (95%CI: 43,9–62,7). Wartość wskaźnika AUC w wyniku przeprowadzonej metaanalizy badań wynosiła 0,8611, sygnalizując tym samym wysoką moc diagnostyczną testu. Podobne wartości odnotowano w przeglądzie **Lyman 2006**, wskazując czułość testu GEP na 80% (95%CI: 76-86) a swoistość na 53,6% (95%CI: 47-60).
- Nie odnaleziono rzetelnych dowodów naukowych na istotną użyteczność kliniczną testów: PAM50. H/I, MapQuant DX, Blueprint, Randox Breast Cancer Array (**KCE 2015**).

Rak jelita grubego

Badania dotyczące testów GEP w raku jelita grubego (w stadium II/III) w zakresie przewidywania nawrotów czy ich zdolności prognostycznej (przeżycie całkowite, wolne od progresji, wolne od odległych przerzutów, zmiana zaleceń) były słabej lub umiarkowanej jakości (**Lopez 2016**). Aktualne dane klinicznie dostępnych testów profilowania ekspresji genów opierają się na danych z retrospektywnych badań kohortowych, bez badań prospektywnych w celu weryfikacji ich użyteczności.

W przeglądzie z metaanalizą **Lu 2009** wskazano na obiecujący potencjał testów GEP w przewidywaniu słabych/złych wyników w stadium II raka jelita grubego. Czułość testu GEP szacowano na 76,2%, swoistość – 84,5%. Wskaźnik wiarygodności wyniku (LR) wynosił 4,7 (95%CI: 3,2-6,8; $p < 0,001$), natomiast OR wynosił 15,1 (95%CI: 7,9-28,6; $p < 0,001$). Wyniki te sugerowały dobrą zdolność testów GEP do dokładnego przewidywania nawrotu lub zgonu w ciągu 3 lat z powodu raka jelita grubego. Należy je jednak traktować z ostrożnością ze

względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego związanego z wybiórczym raportowaniem wyników i dużą heterogenicznością badań.

Rak tarczycy

Wyniki metaanalizy (**Santhanam 2016**) wykazały wysoką czułość testu AFIRMA (tj. klasyfikatora ekspresji genów) w zakresie 96% i jednocześnie niską swoistość – 31% w diagnostyce nieokreślonych guzków tarczycy. Test ten wydaje się być dobrym narzędziem w zakresie wykluczenia złośliwości zmian nowotworowych, mając na uwadze diagnostyczny iloraz szans wynoszący 7,9 (95%CI: 4,1–15,1), a tym samym pozwala na uniknięcie niepotrzebnych operacji. Natomiast dowody dotyczące długoterminowych korzyści w zakresie umieralności i zachorowalności nie są jednoznaczne.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Testowanie GEP pozostaje preferowaną metodą przewidywania przebiegu choroby pacjenta i informowania o decyzjach dotyczących leczenia. U pacjentów, których na podstawie wyniku GEP sklasyfikowano do podgrupy chorych z chłoniakiem z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB) osiągnięto lepsze OS i PFS w porównaniu z pacjentami przypisanymi do grupy aktywowanych komórek B (ABC). (OS=1,85 (95% CI: 1,46-2,35); **Read 2014**).

5.2.2. Badania pierwotne

5.2.2.1. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu

Łącznie 91 badań po usunięciu duplikatów, ostatecznie włączono 3 badania pierwotne dotyczące oceny zastosowania testów GEP w nowotworach. Odnalezione badania pochodzą z lat 2007–2019. Wśród 3 włączonych badań pierwotnych: 2 dotyczyły szpiczaka mnogiego i 1 niedrobnokomórkowego raka płuca. W Aneksie przedstawiono zastosowane w bazach strategie wyszukiwania.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie włączonych opracowań pierwotnych do raportu.

Tabela 20. Charakterystyka badań pierwotnych

| Badanie | Charakterystyka populacji | Charakterystyka interwencji | Wyniki | Wnioski |
|--|---|--|--|--|
| Szpiczak | | | | |
| <p>Hose 2019²⁷⁵</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The German Federal Ministry of Education (BMBF) "CAMPSIMM"</p> <p><u>Cel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> opracowanie strategii pobierania próbek, badania i analizy w celu wykonania iFISH u $\geq 90\%$ i GEP u $\geq 80\%$ pacjentów w pierwszym cyklu chemioterapii indukcyjnej, ocena wskazań (w oparciu o GEP) oraz analiza oceny kompleksowej opartej na ocenie czynników klinicznych, cytogenetycznych i czynników prognostycznych na podstawie ekspresji genów i ich wykorzystanie w praktyce klinicznej. <p><u>Typ badania:</u>prospektywne randomizowane wieloośrodkowe fazy III</p> | <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 604 pacjentów ze szpiczakiem Pacjenci w pierwszym cyklu chemioterapii indukcyjnej. Schemat leczenia: 3 x 4-tygodniowe cykle PAd (A1 + B1) lub 3x3-tygodniowe cykle VCD (A2 + B2) | <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> GEP-R (U133 2.0 plus matryce Affymetrix (Santa Clara, CA, USA)) iFISH <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> złoty standard (np. ISS score) połączenie interwencji i czas trwania leczenia <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji (PFS) Przeżycie całkowite (OS) 5-letnie PFS 5-letnie OS <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena ryzyka (HM metascoring) | <ul style="list-style-type: none"> Analiza iFISH u 556 (99,5%) osób Analiza GEP u 458 (82%) osób. Stratyfikacja ryzyka przy użyciu zintegrowanego podejścia: <ul style="list-style-type: none"> wysokie: 10% pacjentów średnie: 77% pacjentów niskie: 13% pacjentów podejście zintegrowane – PFS: 15 vs. 39 miesięcy vs. nie osiągnięto ($p < 0,001$) <ul style="list-style-type: none"> mediana OS: 41 vs. nie osiągnięto vs. nie osiągnięto ($p < 0,001$) 5-letnie PFS 5%/31%/54% 5-letnie OS 25%/68%/98% Prognozowane przeżycie wg ryzyka HM metascoring (0,132, $p < 0,001$) jest lepsze w porównaniu z obecnym złotym standardem tj. zmienionym wynikiem ISS (0,137, $p = 0,005$) | <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U ponad 80% pacjentów w ciągu pierwszego cyklu chemioterapii indukcyjnej możliwa jest prospektywna ocena i weryfikacja celowości oraz ryzyka dalszego leczenia dzięki zastosowaniu GEP-R. Może to umożliwić lepsze wyniki w zakresie predykcji przeżycia. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zastrzeżenia co do przechowywania i obsługi danych ze względu na duży rozmiar nieprzetworzonych zbiorów danych RNA, czasochłonną analizę bioinformatyczną i mniejszą standaryzację wyników. |
| <p>Haessler 2007²⁷⁶</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Cel:</u> ustalenie korzyści klinicznych z całkowitej remisji (CR) dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od zdarzeń</p> | <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 668 nowo zdiagnozowanych z postępującym lub objawowym szpiczakiem mnogim (pacjenci leczeni w nadaniu ze schematem leczenia Total Therapy 2; wiek ≤ 75 lat, nie więcej niż 1 cykl wcześniejszej terapii); | <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 70-genowy test GEP; standardowe czynniki prognostyczne (SPF) <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> porównania międzygrupowe | <ul style="list-style-type: none"> Na OS w kontekście SPF obecność nieprawidłowości cytogenetycznych, podwyższone poziomy LDH i kreatyniny w surowicy. EFS w kontekście SPF był gorszy w przypadku nieprawidłowości | <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Autorzy wskazują, że jest to pierwsza kompleksowa analiza wpływu CR na przeżycie w kontekście SPF oraz testów GEP wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. |

²⁷⁵ Hose D., Beck S., Salwender H., et al. (2019). Prospective target assessment and multimodal prediction of survival for personalized and risk-adapted treatment strategies in multiple myeloma in the GMMG-MM5 multicenter trial. [w:] Journal of Hematology & Oncology (2019) 12:65.

²⁷⁶ Haessler J., Shaughnessy J. D., Zhan F., et al. (2007). Benefit of Complete Response in Multiple Myeloma Limited to High-Risk Subgroup Identified by Gene Expression Profiling. [w:] Clin Cancer Res 2007;13(23) December 1, 2007.

| Badanie | Charakterystyka populacji | Charakterystyka interwencji | Wyniki | Wnioski |
|--|--|---|--|---|
| <p>(EFS) w kontekście niskiego i wysokiego ryzyka określonego na podstawie standardowych czynników prognostycznych (SPF) i profilowania ekspresji genów (GEP)</p> <p><u>Typ badania:</u> prospektywne randomizowane fazy III</p> | <ul style="list-style-type: none"> w grupie eksperymentalnej podawano talidomid pełne dane otrzymano dla 326 pacjentów (w tym wyniki GEP) – dla nich wykonano większość porównań | <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) <p><u>Surogatowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita remisja (CR) (czas wystąpienia) | <p>cytogenetycznych i wysokich poziomów h2-m kroglobuliny i LDH.</p> <ul style="list-style-type: none"> Randomizacja do grupy przyjmującej talidomid przedłużała EFS, ale nie OS. Na OS w kontekście GEP niekorzystnie wpłynęły nieprawidłowości cytogenetyczne i wysoki poziom LDH oraz zdefiniowane przez GEP wysokie ryzyko dotyczące 13% pacjentów (HR=5,74; dla p<0,001). Zaobserwowano zależny od czasu składnik interakcji między CR a wysokim ryzykiem (z GEP) zarówno dla OS, jak i EFS, ponieważ zmniejszenie ryzyka po CR było znacznie większe w grupie wysokiego ryzyka niż w pozostałej części [OS: HR=0,35 (p = 0,040); EFS: HR= 0,33 (p = 0,009)] W grupie niskiego ryzyka (z GEP) OS był podobny niezależnie od tego, czy uzyskano CR (HR=0,67; p=0,128); przeciwnie, w grupie wysokiego ryzyka CR korzystnie wpłynęła na OS (HR=0,23; p= 0,001). Dla pacjentów nieosiągających CR, wysokie ryzyko (z GEP) implikowało gorsze OS (HR, 5,74; P <0,001); u pacjentów osiagających CR, wysokie ryzyko zdefiniowane przez GEP było nieznacznie istotne dla zmniejszonego OS (HR=2,01; p=0,109). <p>W analizie wieloczynnikowej u pacjentów z wysokim ryzykiem GEP występowały znacznie częściej nieprawidłowości</p> | <ul style="list-style-type: none"> W modelu z danymi SPF i GEP, CR był niezależnym korzystnym czynnikiem przyczyniającym się do lepszych wskaźników OS i EFS, ale tyko w przypadku szpiczaka mnogiego w grupie wysokiego ryzyka (13% pacjentów). Brak CR nie determinuje wyników OS i EFS w grupach dobrego ryzyka. CR powinno zostać zatwierdzone jako surogatowy punkt końcowy dla OS w nowych badaniach w kontekście genetycznych szpiczaka mnogiego. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak informacji |

| Badanie | Charakterystyka populacji | Charakterystyka interwencji | Wyniki | Wnioski |
|---|---|---|--|--|
| Niedrobnokomórkowy rak płuca | | | | |
| <p>Van Laar 2012²⁷⁷</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Firma typu start-up ChipDX</p> <p><u>Cel:</u> opracowanie i zatwierdzenie algorytmów uzupełniających dla (i) stratyfikacji pacjentów z I-II stadium niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) na kategorii ze znaczącymi różnicami w przeżyciu związanym z chorobą (<i>disease-specific survival, DSS</i>) (ii) stratyfikacji pacjentów z I-III stadium NDRP na podstawie korzyści z chemioterapii adjuwantowej opartej na cisplatynie, zdefiniowanej jako zmiana DSS związana z leczeniem.</p> <p><u>Typ badania:</u> prospektywne badanie radomizowane</p> | <p><u>Populacja:</u> I seria (sygnatura prognostyczna zdolna do predykcji DSS, niezależna od czynników klinicznych, takich jak wiek i stadium kliniczne):</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa badawcza (A): 332 pacjentów w stadium IA-IIIb klasyfikacji molekularnej gruczolaka płuc, nie otrzymujących chemioterapii adjuwantowej ani radioterapii. Grupa walidacyjna (A): 264 pacjentów ze zdiagnozowanym NDRP w stadium IA-B, nieleczonych (jedynie 5% poddanych radioterapii) <p>II seria (sygnatura przewidywania odpowiedzi na chemioterapię – ACT))</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa badawcza (B): 88 pacjentów leczonych ACT, stadium I-IV. Grupa walidacyjna (B): 109 pacjentów z chorobą w stadium I-II, przed leczeniem (60 pacjentów tyko obserwacja vs. 49 pacjentów adjuwant cisplatyna/winorelabina) | <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Prognostyczne testy ekspresji genów (160-genowa sygnatura; 37-genowa sygnatura) <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Standardowa praktyka <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie związane z chorobą (<i>disease-specific survival DSS</i>) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Korzyść z chemioterapii adjuwantowej | <p>Profil ekspresji genów vs algorytm prognozowania klinicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Predyktor wyniku DSS: <ul style="list-style-type: none"> – 160-genowa sygnatura HR: 2,70 [95% CI: 1,55–4,65] (p=0.0005) – algorytm kliniczny HR: 2,20 [95% CI: 1,27–3,68] (p=0,0047). Pacjenci z wysokim ryzykiem, złe rokowanie 160-genowej sygnatury prognostycznej: 2,8-krotnie wyższy wskaźnik 5-letniej śmierci specyficznej dla choroby (p<0,0001) vs. pacjenci z niskim ryzykiem, dobrym rokowaniem. 37-genowa sygnatura: odpowiedź na ACT: 64% pacjentów odniosło korzyść z chemioterapii (HR: 0,23, p=0,0032). | <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Potrzebne są nowe metody przewidywania wyniku (DSS) i odpowiedzi na chemioterapię, aby poprawić postępowanie z pacjentami z NDRP Nowe sygnatury genów mają istotną zdolność do przewidywania przeżycia związanego z chorobą i korzyści z chemioterapii adjuwantowej. Wskazuje się na potencjał algorytmów wielogenowych w procesie terapeutycznym pacjentów z NDRP. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak informacji. |

²⁷⁷ Van Laar R. K. (2012). Genomic signatures for predicting survival and adjuvant chemotherapy benefit in patients with non-small-cell lung cancer. *BMC Medical Genomics* 2012, 5:30

5.2.2.2. Ograniczenia i ocena jakości badań

- Żadne z włączonych badań nie zawierało danych w zakresie bezpieczeństwa profilowania ekspresji genów.
- W jednym badaniu (Hose 2019) były zastrzeżenia co do sposobu przechowywania i przetwarzania danych dotyczących profilowania ekspresji genów, co mogło wpłynąć na jakość badania i wyników.
- W 2 badaniach (Haessler 2007, Van Laar 2012) nie podano informacji na temat ograniczeń.
- Badania charakteryzowały się heterogenicznością, w zakresie: liczebności próby (często niewielka liczba badanych do 700 osób).
- Jedno badanie (Van Laar 2012) było finansowane przez firmę zajmującą się produkcją testów GEP, co mogło wpłynąć stronniczo na wyniki i wnioski dotyczące stosowania prognostycznych testów GEP w praktyce klinicznej w niedrobnokomórkowym raku płuca.
- Nie odnaleziono wystarczających dowodów naukowych odnoszących się do profilowania ekspresji genów dla wskazań onkologicznych wymienionych w APD, ponadto nie odnotowano jasnego podziału na podgrupy, które mogłyby najbardziej skorzystać z GEP.

5.2.2.3. Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania systematycznego do analizy włączono 3 badania pierwotne, w tym 2 badania dotyczyły zastosowania testów GEP w szpiczaku (n=2), oraz 1 badanie (Van Laar 2012) odnosiło się do skuteczności GEP w niedrobnokomórkowym raku płuca. Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej badań pierwotnych GEP.

Szpiczak

- W badaniu Hose 2019 wykazano, że zastosowanie testu GEP w porównaniu ze standardową praktyką umożliwia lepsze wyniki w zakresie predykcji przeżycia, gdyż w 80% przypadków w ciągu pierwszego cyklu chemioterapii indukcyjnej pozwala ocenić i zweryfikować celowość oraz ryzyko dalszego leczenia.
- W badaniu Haessler 2007 udowodniono, że całkowita remisja była niezależnym korzystnym czynnikiem przyczyniającym się do lepszych wskaźników przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń tylko w przypadku pacjentów w grupie wysokiego ryzyka zdefiniowanego zarówno za pomocą standardowych czynników prognostycznych, jak i testu GEP (70-genowego). We wszystkich grupach ryzyka zdefiniowanych na podstawie testu GEP, wpływ całkowitej remisji na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od zdarzeń był zróżnicowane.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

- Wykazano, że zastosowanie testów GEP miało istotną zdolność do przewidywania zarówno przeżycia związanego z chorobą (GEP 106-genowy) jak i korzyści z chemioterapii adjuwantowej (GEP 37-genowy), co wskazywało na ich dodatnią wartość w procesie terapeutycznym.

5.2.3. Badania w toku

W dniu 27.01.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie badań w toku na stronie clinicaltrials.gov. Wyszukiwania nie ograniczono czasowo. Łącznie zidentyfikowano 483 referencje, po usunięciu duplikatów 479 badań w toku, ostatecznie włączono 159 badań dotyczących oceny zastosowania testów GEP w różnych nowotworach. Nie włączano badań, które dotyczyły identyfikacji genów mogących być odpowiedzialnymi za wyniki kliniczne ani badań *in vitro*. W Aneksie (Wyniki badań w toku) przedstawiono zastosowanie terminy wyszukiwania w bazie, liczbę wyników oraz liczbę badań włączonych do Raportu.

Przegląd badań w toku wskazał na wiele badań podjętych, które dotyczą profilowania ekspresji genów w różnych nowotworach. Celem badań i ocenianych testów GEP jest przede wszystkim ocena wpływu testów GEP na podejmowanie decyzji klinicznych i optymalizację leczenia (podjęcia lub zaniechania chemioterapii/radioterapii) oraz ocena wpływu na klinicznie istotne punkty końcowe takie jak przeżycie ogólne, przeżycie wolne od nawrotów odległych i/lub lokalnych.

Najwięcej badań w toku przeprowadzono u pacjentów z rakiem piersi (72), rakiem prostaty (26), chłoniakiem (11) oraz u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (7), białaczką szpikową (6). Najwięcej badań w toku dotyczyło testu Oncotype DX (25) następnie Prosigna (14) i MammaPrint (z lub bez Blueprint) w raku piersi (14) oraz Decipher (13) w raku prostaty. Znaczna część badań jest w toku (76 badań), 53 badania posiadają status zakończonych, a 21 badań zostało zakończonych przedwcześnie (np. z powodu braku finansowania, braku rekrutacji uczestników). W przypadku 6 badań nie podano statusu, a 1 badanie zostało wycofane przed rozpoczęciem rekrutacji pacjentów.

Wiele badań zaplanowanych jest na okres kilkuletni tj. 2-4 letni, jednakże zidentyfikowano również badania w perspektywie długookresowej obserwacji (10 lat – NCT03503799 15 lat – NCT02209857; 24 lata – NCT00310180). Odnalezione badania w toku są badaniami randomizowanymi z dwiema grupami lub rzadziej jednoramienne, prospektywne kohortowe, prospektywna seria przypadków lub retrospektywna kohorta.

W Tabeli poniżej przedstawiono zestawienie odnalezionych badań w podziale na typ nowotworu.

Tabela 21. Wyniki przeglądu badań w toku

| Typ nowotworu | Liczba badań | Liczba badań aktywnych | Liczba badań zakończonych | Liczba badań przedwcześnie zakończonych/przerwanych | Liczba badań z nieznanym statusem |
|---|--------------|------------------------|---------------------------|---|-----------------------------------|
| Białaczka szpikowa | 6 | 3 | 3 | | |
| Białaczka limfatyczna | 1 | | | 1 | |
| Białaczka limfoblastyczna | 1 | | | | 1 |
| Chłoniak | 11 | 9 | 1 | 1 | |
| Czerniak skóry | 4 | 3 | | 1 | |
| Czerniak błony śluzowej i/lub tęczówki oka | 2 | 1 | | 1 | |
| Rak okrężnicy | 1 | | 1 | | |
| Gruzołakorak przewodowy lub niezróżnicowany rak trzustki | 1 | | | 1 | |
| Gruzołakorak żołądka Gruzołakorak połączenia żołądkowo-przełykowego | 1 | 1 | | | |
| Mięsak tkanek miękkich | 1 | | 1 | | |
| Rak jajnika/jajowodu | 1 | 1 | | | |
| Niedrobnokomórkowy rak płuca | 7 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym | 2 | | 1 | | 1 |
| Rak prostaty | 26 | 14 | 10 | 2 | |
| Przerzuty nowotworowe | 2 | | 1 | 1 | |
| Rak głowy i szyi | 2 | 2 | | | |
| Rak jelita grubego | 5 | 2 | 2 | 1 | |
| Rak otrzewnej | 1 | 1 | | | |
| Rak pęcherza moczowego | 1 | | | 1 | |
| Rak piersi | 72 | 37 | 26 | 7 | 2 |
| Rak przełyku | 1 | | 1 | | |
| Rak szyjki macicy | 1 | | | 1 | |
| Rak tarczycy | 1 | 1 | | | |
| Rak wątrobowokomórkowy | 2 | 2 | | | |
| Rak żołądka | 3 | | 2 | | 1 |
| Szpiczak mnogi | 9 | 3 | 4 | 2 | |
| Zespół Richtera | 1 | 1 | | | |

Liczby nie sumują się do łącznej liczby badań, gdyż w niektórych badaniach włączano pacjentów z różnymi nowotworami.

5.2.4. Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania technologii profilowania ekspresji genów.

Nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa wykorzystania testów GEP lub urządzeń stosowanych do przeprowadzania analizy na stronie URPL.

6. Analiza ekonomiczna

W niniejszym opracowaniu odstępiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na trudności w określeniu liczebności populacji docelowej. Jednocześnie, analiza wymagałaby przyjęcia szeregu założeń dotyczących ewentualnych efektów klinicznych ocenianej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym. Ponadto testy GEP zgodnie z opinią większości ekspertów oraz wytycznymi praktyki klinicznej stanowią uzupełnienie dotychczasowego postępowania diagnostycznego a nie alternatywę. W opinii analityków Agencji, na chwilę obecną, dostępnych jest zbyt mało danych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej.

6.1. Opis metodyki

W dniu 28.06.2019 r. dwóch analityków przeprowadziło systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących profilowania ekspresji genów. Dokonano przeszukiwania baz danych naukowych: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), Cochrane CENTRAL oraz niesystematycznego wyszukiwania w innych źródłach: NHS Evidence, CEVR CEA, HTA Database, NHS EED, NIHR, Trip Database. Wyszukiwania nie ograniczono czasowo. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Aneksie. Odnaleziono 48 publikacji, spośród których opisano 31 (11 badań wtórnych: przeglądów systematycznych oraz 20 badań pierwotnych), a pozostałe 17 było badaniami pierwotnymi opisanymi we włączonych przeglądach systematycznych i z uwagi na fakt, że wyniki zostały przedstawione w przeglądach nie opisywano już publikacji źródłowych badań pierwotnych.

Tabela 22. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do przeglądu

| | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-------------|--|---|
| Populacja | Chorzy na nowotwory | Inne wskazania do GEP (zmiany genetyczne) |
| Interwencja | Profil ekspresji genów GEP (<i>GeneExpressionProfiling</i>) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom | |
| Komparatory | Nie określono | |
| Wyniki | Efektywność kosztowa, użyteczność kosztowa, minimalizacji kosztów, konsekwencji kosztów | Badania przedstawiające wyłącznie koszty lub analizę wpływu na budżet. |
| Badania | Analizy ekonomiczne będące: <ul style="list-style-type: none"> • Badaniami pierwotnymi • Badaniami wtórnymi (przeglądy systematyczne, metaanalizy) | <ul style="list-style-type: none"> • Abstrakty • Listy do autorów, redakcji • Artykuły opisowe |

6.2. Opis badań wtórnych włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono skrócone wyniki publikacji włączonych do analizy ekonomicznej w podziale na nowotwory. Szczegółowa charakterystyka oraz opis wyników znajduje się w Aneksie Rozdział 10.8 Charakterystyka i opis wyników badań ekonomicznych.

Tabela 23. Charakterystyka i wyniki badań ekonomicznych – wersja skrócona

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|--|---------------------------------------|---|---|---------------------|---|-----------------------------------|---|
| Rak o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym | | | | | | | |
| Hannouf 2017 ²⁷⁸ | Kanada/płatnik opieki zdrowotnej | Pacjenci z CUP | Markowa/analiza efektywności kosztów i BIA | 2 miesiące dożywni | Test 2000-GEP | Standardowa praktyka | ICER za LY: 37 774 \$ CAD ICER za QALY: 44 151 \$ CAD. |
| Bentley 2014 ²⁷⁹ | USA/płatnika | Pacjenci z CUP | Analityczno-decyzyjny/analiza efektywności kosztów | dożywni | Test 92-genowy | Standardowa praktyka | <u>Model podstawowy:</u> ICER za LY: 62 451 \$. ICER za QALY: 50 273 \$. |
| Hornberger 2013 ²⁸⁰ | USA/płatnika | Pacjenci z CUP | Monte Carlo/analiza efektywności kosztów | Czas życia pacjenta | Test GEP TOO | Standardowa praktyka | ICER za QALY: 46 858 \$. |
| Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej | | | | | | | |
| Govers 2013 ²⁸¹ | Holandia/publicznej opieki zdrowotnej | Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej we wczesnym stadium. | Drzewo decyzyjne i model Markowa/analiza efektywności kosztów | 5 lat | 2000-GEP | Porównanie pomiędzy 5 strategiami | Test GEP zdominowany – droższy i mniej skuteczny niż inne strategie (tj. czujne wyczekiwanie, usunięcie węzłów chłonnych, biopsja węzła wartowniczego). |
| Rak tarczycy | | | | | | | |
| Shapiro 2017 ²⁸² | USA/płatnika | Pacjenci z guzkami tarczycy z atypią o nieokreślonym znaczeniu | Model Markowa/analiza efektywności kosztów | 2 lata | GEC (gene expression classifier) | Standardowa praktyka | ICER: 27 805 \$ za redukcję 1 pacjenta poddanego operacji. |
| Labourier 2016 ²⁸³ | USA/płatnika | Pacjenci z pojedynczymi guzkami tarczycy o wielkości ≥ 1 cm i atypii o nieokreślonym znaczeniu | Model Markowa/analiza efektywności kosztów i użyteczności kosztów | 1 rok | GEC (klasyfikator ekspresji genów w połączeniu z Afirma BRAF) | Standardowa praktyka | ICER: 5 070 \$ za unknięcie 1 niepotrzebnej operacji. |
| | | | | | MMT (test mutacji w połączeniu | Standardowa praktyka | ICER: -3 271 \$ za unknięcie 1 niepotrzebnej operacji. |
| | | | | | GEC | | ICER: -5 652 \$ za unknięcie 1 niepotrzebnej operacji. |

²⁷⁸ Hannouf, M. B., Winquist, E., Mahmud, S. M., Brackstone, M., Sarma, S., Rodrigues, G., ... & Zaric, G. S. (2017). Cost-effectiveness of using a gene expression profiling test to aid in identifying the primary tumour in patients with cancer of unknown primary. *The pharmacogenomics journal*, 17(3), 286.

²⁷⁹ Bentley Tanya G. K. et al. (2014). Cost effectiveness of a 92-gene assay for the diagnosis of metastatic cancer. *Journal of Medical Economics* Vol. 17, No. 8, 2014, 527–537.

²⁸⁰ Hornberger J. et al. (2013). Cost-Effectiveness of Gene-Expression Profiling for Tumor-Site Origin. *Value in Health* 16 (2013):45-56.

²⁸¹ Govers, T. M., Takes, R. P., Karakullukcu, B., Hannink, G., Merx, M. A., Grutters, J. P., & Rovers, M. M. (2013). Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: a modeling study of the cost-effectiveness. *Oral oncology*, 49(8), 771-777.

²⁸² Shapiro, S., Pharaon, M., & Kellermeyer, B. (2017). Cost-effectiveness of gene expression classifier testing of indeterminate thyroid nodules utilizing a real cohort comparator. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 157(4), 596-601.

²⁸³ Labourier, E. (2016). Utility and cost-effectiveness of molecular testing in thyroid nodules with indeterminate cytology. *Clinical endocrinology*, 85(4), 624-631.

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|--------------------------|--|---|---|---|---|--|--|
| | | | | | z testem miRNA) | | |
| Wu 2016 ²⁸⁴ | USA/społeczna | Pacjenci z nieokreślonymi guzkami tarczycy | Model Markowa/analiza efektywności kosztów | 38 lat | GEC | Standardowa praktyka | ICER za QALY: 119 70 \$ (próg: 100 000 \$ /QALY, preferowane standardowe postępowanie). |
| Lee 2014 ²⁸⁵ | USA, Kanada/amerykańskiego i kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia | Pacjenci niskiego ryzyka, z guzkami tarczycy z atypią o nieokreślonym znaczeniu | Mikrostymulacje/analiza efektywności kosztów | 1 rok | GEC i GMP (gene mutation panel) (5 strategii) | Standardowa praktyka | <p><u>Perspektywa płatnika USA:</u> Rutynowe stosowanie GEC + selektywne stosowanie GMP vs. standardowa praktyka – dominujący (mniej kosztowny i bardziej skuteczny).</p> <p><u>Perspektywa kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia:</u> Rutynowe stosowanie GEC + selektywne stosowanie GMP vs. standardowa praktyka – ICER za QALY: 24 030 CAD \$.</p> <p>Stosowanie wyłącznie GEC najbardziej kosztowne zarówno z perspektywy USA jak i kanadyjskiej.</p> |
| Rak płuca | | | | | | | |
| Roth 2014 ²⁸⁶ | USA/płatnika | Pacjenci z całkowicie usuniętym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium I/II | Drzewo decyzyjne i model Markowa/analiza efektywności kosztów | Od podania chemioterapii adjuwantowej do śmierci pacjenta | 14-genowy test molekularny | Standardowa praktyka | <p><u>Scenariusz podstawowy</u> ICER za QALY: 23 154 \$. ICER za QALY u pacjentów w stadium I: 29 200 \$. ICER za QALY u pacjentów w stadium II: 12 200 \$.</p> |
| Rak piersi | | | | | | | |
| | Wielka Brytania/płatnika publicznego | Pacjenci z wczesnym stadium raka piersi z ER+, HER2-, LN0-3. | Przegląd systematyczny | dożywni | Oncotype DX IHC4 | Standardowa praktyka Standardowa praktyka | ICER za QALY: 122 725 £ ICER za QALY: 2 654 £ (LN0 z NPI ≤ 3,4) |

²⁸⁴ Wu, J. X., Lam, R., Levin, M., Rao, J., Sullivan, P. S., & Yeh, M. W. (2016). Effect of malignancy rates on cost-effectiveness of routine gene expression classifier testing for indeterminate thyroid nodules. *Surgery*, 159(1), 118-129.

²⁸⁵ Lee L., How J., Tabah R., Mitmaker E., (2014). Cost-Effectiveness of Molecular Testing for Thyroid Nodules With Atypia of Undetermined Significance Cytology. *W: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, August 2014, 99(8):2674–2682.

²⁸⁶ Roth A. Joshua (2014). Cost-Effectiveness of a 14-Gene Risk Score Assay to Target Adjuvant Chemotherapy in Early Stage Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist* 2014; 19: 466–476.

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------------|--|------------------|----------------------|----------------------|--|
| Harnan 2019 ²⁸⁷ | | | Model Markowa/analiza efektywności kosztów | | | | IHC4 dominujący w gr. LN0 z NPI> 3,4 i podgrupie LN1–3 |
| | | | | | Prosigna | Standardowa praktyka | <u>ICER za QALY:</u> 91 028 £ (LN0 z NPI ≤ 3,4); 26 058 £ (LN0 z NPI> 3,4) 28 731 £ (LN1–3) |
| | | | | | EndoPredict Clinical | Standardowa praktyka | <u>ICER za QALY:</u> 147 419 £ (LN0 z NPI ≤ 3,4) 46 788 £ (LN0 z NPI> 3,4) 21 458 £ (LN1–3) |
| | | | | | MammaPrint | Standardowa praktyka | <u>ICER za QALY:</u> 131 482 £ (w populacji MINDACT) MammaPrint zdominowany w gr. wysokiego ryzyka wg. Adjuvant! Online 414 202 £ (w gr. zmodyfikowanego AOL niskiego ryzyka) |
| Blok 2018 ²⁸⁸ | | Rak piersi – wczesne stadium | Przegląd systematyczny | | | Adjuvant! Online | <u>MammaPrint vs. Adjuvant! Online = 4 badania</u> W 1 badaniu wartość dominująca. W 3 badaniach koszt za QALY: 134 000 €, 100 000 \$ US, 4 614 €. |
| | | | | | MammaPrint | Standardowa opieka | <u>MammaPrint vs. standardowa opieka = 3 badania</u> W 1 badaniu wartość dominująca. W 2 badaniach koszt za QALY: 43 044 \$, 13 724 \$ (na korzyść najlepszej praktyki). |
| | | | | | Oncotype DX | Adjuvant! Online | <u>Oncotype DX vs. Adjuvant! Online = 5 badań</u> |

²⁸⁷ Harnan, S., Tappenden, P., Cooper, K., Stevens, J., Bessey, A., Rafia, R., ... & Brown, J. (2019). Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis.

²⁸⁸ Blok, E. J., Bastiaannet, E., van den Hout, W. B., Liefers, G. J., Smit, V. T. H. B. M., Kroep, J. R., & van de Velde, C. J. H. (2018). Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer treatment reviews*, 62, 74-90.

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|------------|--|-----------|------------------------|------------------|-------------|--|--|
| | | | | | | | Kosz za QALY przyjmował wartości: 5 978 € 3 206–63 064 \$ CAD 10 788 \$ US. |
| | | | | | | Standardowa opieka | <u>Oncotype DX vs. standardowa opieka = 25 badań:</u> W 6 badaniach wartość dominująca. W 3 badaniach oszczędność kosztów. W 2 badaniach wzrost kosztów. W 1 badaniu koszt za LY: 1 914 \$. <u>W 13 badaniach koszt za QALY:</u> 464 \$ CAD–48 493 \$ CAD 3 848\$–49 059 \$ 6 232 £ i 29 502 £ 11 236 € |
| | | | | | | chemioterapia + tamoksyfen/chemioterapia | <u>Oncotype DX vs. chemioterapia + tamoksyfen/chemioterapia = 2 badania:</u> W 1 badaniu – dominująca/w 1 badaniu koszt za QALY: 5529 £. |
| | | | | | Endopredict | Standardowa opieka | <u>EndoPredict vs. standardowa opieka = 1 badanie</u> Endopredict był dominujący. |
| | | | | | MammaPrint | Oncotype DX | <u>MammaPrint vs. Oncotype DX = 4 badania:</u> W 2 badaniach MammaPrint był dominujący W 1 badaniu koszt za QALY: 453 600 \$ US (z korzyścią dla Mammostrat). W 1 badaniu koszt za QALY: 1457 € (z korzyścią dla MammaPrint). |
| | 7 badań – analizy użyteczności kosztów | | Przegląd systematyczny | | MammaPrint | Adjuvant! Online | <u>MammaPrint vs. Adjuvant! Online = w 5 badaniach:</u> |

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|---------------------------------|---|---|--|------------------|-------------|---|--|
| KCE 2018 ²⁸⁹ | i analizy efektywności kosztów 3 badania – analizy użyteczności kosztów | Pacjenci z wczesnym, inwazyjnym rakiem piersi | | | | | W 1 badaniu MammaPrint był dominujący. ICER za QALY: 87950 €, 5040 €, 4614 €, 1457 €. ICER za LY: 1257 €. |
| | | | | | | Chemioterapia adjuwantowa | <u>MammaPrint vs. chemioterapia dla wszystkich = w 1 badaniu:</u> MammaPrint był dominujący. |
| | | | | | | Międzynarodowe wytyczne | <u>MammaPrint vs. wytyczne = w 3 badaniach:</u> ICER za QALY: 36 716 €. W 1 badaniu MammaPrint tańszy ale mniej efektywny. W 1 badaniu MammaPrint był dominujący. |
| | | | | | | Oncotype DX | <u>MammaPrint vs. Oncotype DX = w 3 badaniach:</u> MammaPrint był dominujący w 3 badaniach. |
| KCE 2015a ²⁹⁰ | 11 badań – płatn k trzeciej strony 12 badań – system ochrony zdrowia 3 badania – społeczna 1 badanie – systemu ochrony zdrowia i społeczna | Pacjenci z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi | Analizy użyteczności kosztów (n=11) Analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów (n=16) | | Oncotype DX | Standardowa praktyka (uwzględniono również Adjuvant! Online, brak testu, Nottingham Prognosis Index (NPI) oraz międzynarodowe wytyczne np. NCCN, St. Gallen). | Oncotype vs. standardowa praktyka =18 badań W 5 badaniach Oncotype DX dominuje, w 1 badaniu dominuje w gr. kobiet przed menopauzą ER+/PR+, LN–. <u>ICER za QALY (CAD \$):</u> 60 000 (w gr. kobiet po menopauzie, ER+/PR+, LN–) 6 630 (LN–, ER+, HER2–, stopień I-II) 464 (Po menopauzie, ER+/PR+, LN1-3) 9 591 (LN–, ER+) 14 844 (LN+, ER+) 1 111 (LN–, ER+, HER2–, wysokie ryzyko AOL) |

²⁸⁹ San Miguel, L., Dubois, C., Gerkens, S., Harrison, J., Hulstaert, F. (2018). MammaPrint test for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. *Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).KCE Reports 298. D/2018/10.273/09.*

²⁹⁰ San Miguel, L., Vlayen, J., De Laet, C., (2015). Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer – a Rapid Assessment. *Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 237. D/2015/10.273/13.*

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|------------|---------------------|-----------|----------------------|------------------|-------------|---------------------------------------|---|
| | | | | | | | <p>2 526 (LN-, ER+, HER2-, średnie ryzyko AOL) 22 440 (LN-, ER+, HER2-, niskie ryzyko AOL) 63 064 (LN-, ER+, HER2) <u>ICER za QALY (US \$):</u> 10 770 (LN-, ER+) 5 685 (LN+/-, ER+, HER2 -/+) 3 848 (LN-, ER+, HER2 -/+) 10 774 (LN-, ER+) 26 065 (LN-, ER+) 10 788 (LN-, ER+) <u>ICER za QALY (GBP):</u> 5 529 (LN+, ER+) 6 232 (ER+, LN-/LN+(1)) 29 502 (ER+, LN-, HER2-) 9 774 (ER+, LN-, HER2-, NPI>3,4)</p> |
| | | | | | | Tamoksyfen/Tamoksyfen + chemioterapia | <p><u>Oncotype vs. Tamoksyfen/Tamoksyfen + chemioterapia = 1 badanie</u> Oncotype DX dominuje/ 4 432 US\$ za QALY (LN-, ER+)</p> |
| | | | | | MammaPrint | Standardowa praktyka | <p><u>MammaPrint vs. standardowa praktyka = 6 badań:</u> W 1 badaniu MammaPrint dominuje (stopień II, ER+, LN-), w 1 badaniu dominuje w porównaniu z St. Gallen (LN-, ER+, HER2+/-). W 1 badaniu MammaPrint tańszy, ale mniej efektywny (Przed menopauzą, T1-II, LN+51%, ER+77%) <u>ICER za QALY (US \$):</u> 5 908 (ER+/-, T1 lub T2, LN-, HER2-) 43 044 (LN-, ER+, HER2-) <u>ICER za QALY (€):</u></p> |

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------|-------------|----------------------|--|
| | | | | | | | <p>4 614 (vs. AOL, LN-, ER+, HER2+/-)</p> <p><u>ICER za QALY (GBP):</u></p> <p>12 240–53 058 (wszyscy, ER+, LN-, HER2-)</p> <p>6 053–29 569 (NPI>3,4; ER+, LN-, HER2-).</p> |
| | | | | | Mammostrat | Standardowa praktyka | <p><u>Mammostrat vs. standardowa praktyka = 1 badanie:</u></p> <p><u>ICER za QALY:</u></p> <p>27 731 GBP (wszyscy, ER+, LN-, HER2-)</p> <p>Mammostrat był zdominowany (NPI>3,4;ER+, LN-, HER2-).</p> |
| | | | | | IHC4 | Standardowa praktyka | <p><u>IHC4 vs. standardowa praktyka = 1 badanie:</u></p> <p>IHC4 dominuje w gr. ER+, LN-, HER2-, wszyscy oraz w gr. ER+, LN-, HER2-, NPI>3,4.</p> |
| | | | | | Oncotype DX | Mammostrat | <p><u>Oncotype DX vs. Mammostrat = 1 badanie:</u></p> <p>Oncotype DX droższy, daje podobne wyniki.</p> |
| | | | | | | IHC4 | <p><u>Oncotype DX vs. IHC4 = 1 badanie:</u></p> <p>ICER za QALY: w gr. ER+, LN-, HER2-, wszyscy: 64 111 GBP. w gr. ER+, LN-, HER2-, NPI>3,4: 31 125 GBP.</p> |
| | | | | | MammaPrint | Oncotype DX | <p><u>MammaPrint vs. Oncotype DX = 2 badania:</u></p> <p>W 2 badaniach (ER+, LN-) MammaPrint dominuje.</p> |
| Marrone 2015 ²⁹¹ | | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym | Przegląd przeglądów systematycznych | | Oncotype DX | Wytyczne NCCN | Oncotype DX vs. Wytyczne NCCN = 3 badania (ER+, LN-): |

²⁹¹ Marrone, M., Stewart, A., & Dotson, W. D. (2015). Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med*, 17(7), 519-532. doi:10.1038/gim.2014.140.

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|------------|---------------------|-----------------------|----------------------|------------------|-------------|----------------------|--|
| | | stadium zaawansowania | | | | | ICER za QALY: W 2 badaniach przewaga testu Oncotype DX W 1 badaniu 2 997 495 JPY . |
| | | | | | | Wytyczne St. Gallen | <u>Oncotype DX vs. St. Gallen = 2 badania</u> <u>ICER za QALY:</u> W 2 badaniach w gr. ER+, LN- : 384 828 JPY i 1 239 005 JPY W 1 badaniu w gr. ER+, N-/+: 568 533 JPY |
| | | | | | | Standardowa praktyka | Oncotype DX vs. standardowa praktyka – w 14 badaniach: <u>ICER za QALY:</u> US \$: 10 770 (ER+, LN-); GBP: 6 232 (ER+, N0-3); 26 940 (ER+, N, HER2-, <75 lat); 5 529 (ER+, LN+) 6 871 (ER+, LN-) EUR: 9 462 (ER+, LN-); CAD: 10 316 (LN+/-) 9 591 (LN-) 14 844 (LN+) AUD: 9 986 (LN+/-) W 6 badaniach nie podano wartości ICER |
| | | | | | | Adjuvant! Online | <u>Oncotype DX vs. Adjuvant! Online = w 3 badaniach:</u> <u>ICER za QALY:</u> CAD: 518 (ER+, LN-, HER2-, niskie ryzyko AOL) 795 (ER+, LN-, HER2-, średnie/wysokie ryzyko AOL); |

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|------------|---------------------|-----------|----------------------|------------------|-------------|--|---|
| | | | | | | | <p>23 983 (ER+, LN-, HER2-, wszyscy pacjenci); 29 000 (ER+ LN-, niskie ryzyko AOL); 63 054 (ER+, LN-, HER2-); W gr. pacjentów ER+ N-, wysokie ryzyko AOL – przewaga Oncotype DX.</p> |
| | | | | | | Tamoksyfen/Tamoksyfen + chemioterapia | <p><u>Oncotype DX vs. tamoksyfen/tamoksyfen + chemioterapia = w 2 badaniach:</u> ICER za QALY – Tamoksyfen (ER+, LN-): 4432 US \$ ICER za YLG – Tamoksyfen (ER+, LN-): 1 944 US \$. W gr. ER+, LN-, Tamoksyfen + chemioterapia – przewaga Oncotype DX.</p> |
| | | | | | MammaPrint | Wytyczne NIH (National Institutes of Health) | <p><u>MammaPrint vs. wytyczne NIH = 1 badanie (ER+N-/+):</u> Nie podano wartości ICER zmniejszenie kosztów bezpośrednich i pośrednich o 2 882 US \$.</p> |
| | | | | | | Wytyczne St. Gallen | <p><u>MammaPrint 3 vs. St. Gallen = w 3 badaniach:</u> W gr. ER-, LN-, HER2-: MammaPrint zdominowany (wyższe koszty i mniejsze efekty). W gr. ER+, LN-: Przewaga MammaPrint. ICER za YLG: 4 820 813 JPY (ER+, LN-, HER2-); 6 167 US \$ (ER+, LN-, HER2-); 9 428 US \$ (wszyscy pacjenci). 716 US \$ (rejestr SEER²⁹²)</p> |

²⁹² Rejestr prowadzony na podstawie programu National Cancer Institute (NCI) w USA o nazwie: „Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)”

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|------------------------------------|---------------------|--|--------------------------------------|------------------|-------------|---|---|
| | | | | | | Standardowa praktyka | <u>MammaPrint vs. standardowa praktyka = w 2 badaniach</u> ICER dla QALY: 12 240–53 058 GBP (ER+, LN–, HER2–, <75 lat). W 1 badaniu nie podano wartości ICER (9 043 EUR oszczędności na 100 pacjentów rocznie w wyniku niestosowania chemioterapii) |
| Lamond 2013 ²⁹³ | | Pacjenci z rakiem piersi hormonozależnym, bez zajęcia węzłów chłonnych | Przegląd systematyczny z metaanalizą | | Oncotype DX | Rekomendacje i wytyczne, narzędzia do oceny ryzyka nawrotu (St. Gallen, NCCN, Adjuvant! Online) | <u>Koszt uzyskania QALY:</u> US \$ (4 badania): 3 848–26 065 CAD \$ (2 badania): 9 591 i 63 064 W 2 z 8 badań wykazano zmniejszenie kosztów. |
| Rouzier 2013 ²⁹⁴ | | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium bez przerzutów, po operacji | Przegląd systematyczny | | Oncotype DX | Wytyczne NCCN | <u>Oncotype DX vs. wytyczne NCCN = w 3 badaniach:</u> W 2 badaniach (LN–, ER+) Oncotype DX jest dominujący. |
| | | | | | | Wytyczne St. Gallen | <u>Oncotype vs. St. Gallen = w 2 badaniach:</u> Koszt za QALY: 1 239 055 JPY (LN–, LN+); 384 828 JPY (LN–); 568 533 JPY (wszyscy pacjenci) |
| | | | | | | Tamoksyfen/tamoksyfen + chemioterapia | <u>Oncotype DX vs. Tamoksyfen/tamoksyfen + chemioterapia = 2 badania:</u> Tamoksyfen (LN–, ER+): zyskano 4 432 US \$ /QALY; 1 944 US \$/LYG |

²⁹³ Lamond, N. W., Skedgel, C., & Younis, T. (2013). *Is the 21-gene recurrence score a cost-effective assay in endocrine-sensitive node-negative breast cancer? Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 13(2), 243-250.

²⁹⁴ Rouzier R., Pronzato P., Chereau E., et al. (2013). *Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. W: Breast Cancer Res Treat (2013) 139:621–637*

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|------------|---------------------|-----------|----------------------|------------------|-------------|----------------------|--|
| | | | | | | | Tamoksyfen + chemioterapia: w 2 badaniach (LN-, ER+) Oncotype DX dominujący. |
| | | | | | | Adjuvant! Online | <u>Oncotype DX vs. Adjuvant! Online = 2 badania:</u> 63 064 CAD za zyskane QALY (LN-, ER+, HER2-); LN-, ER+, niskie ryzyko AOL: 29 000 CAD za zyskane QALY; LN-, ER+, wysokie ryzyko AOL: Oncotype DX jest strategią dominującą. |
| | | | | | | Standardowa praktyka | <u>Oncotype DX vs. standardowa praktyka: w 10 badaniach:</u> W 4 badaniach: Oncotype DX daje oszczędności kosztów (LN-, ER+; LN-, LN+) W 1 badaniu Oncotype DX był strategią dominującą (LN1-3, ER+). <u>Koszt za zyskane QALY:</u> 10 770 US \$ (LN-, ER+); 9 591 CAD (LN-); 14 844 CAD (LN+); 10 316 CAD (LN+, LN-); 9 986 AUD (LN-, ER+); 5 529 GBP (LN+, ER+); 6 232 GBP (LN+, ER+); 9 462 € (LN-, ER+) |
| | | | | | MammaPrint | Wytyczne NIH | <u>MammaPrint vs. NIH = 1 badanie:</u> Zmniejszenie kosztów i zmniejszenie efektów. |
| | | | | | MammaPrint | Wytyczne St. Gallen | <u>MammaPrint vs. St. Gallen = w 3 badaniach:</u> <u>Koszt za zyskane QALY:</u> 9 428 US \$ (populacja ogólna); 6 167 US \$ (pacjenci ER+) 716 US \$ (populacja rejestru SEER); |

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki | |
|---------------------------------------|---------------------|--|------------------------|------------------|-------------|----------------------|--|--|
| | | | | | | | MammaPrint dominujący w populacji ER-; MammaPrint dominujący w populacji (LN-, ER+); <u>Koszt za LYG:</u> 4 820 813 JPY (LN-, ER+). | |
| | | | | | | Adjuvant! Online | <u>MammaPrint vs. Adjuvant! Online = w 1 badaniu:</u> <u>Koszt za zyskane QALY:</u> 4 614 € (LN-, ER+) | |
| | | | | | | Oncotype DX | <u>MammaPrint vs. Oncotype DX = 2 badania</u> MammaPrint dominuje nad Oncotype DX. | |
| | | | | | BIA | Oncotype DX | Standardowa praktyka | Oncotype vs. standardowa praktyka = 4 badania BIA: Oncotype DX zmniejszył koszty. |
| | | | | | BIA | MammaPrint | Standardowa praktyka | MammaPrint vs. standardowa praktyka = 1 badanie BIA: MammaPrint zmniejszył wydatki. |
| Ward 2013 ²⁹⁵ | | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium | Przegląd systematyczny | | Oncotype DX | Standardowa praktyka | 29 503 £ za uzyskany QALY | |
| | | | | | | IHC4 | ICER za QALY: 64 111 GBP | |
| | | | | | IHC4 | Standardowa praktyka | Test IHC4 był dominujący | |
| | | | | | Mammostrat | Standardowa praktyka | ICER za QALY = 28 000 GBP (ER+, LN-, HER2-). | |
| | | | | | MammaPrint | Standardowa praktyka | Brak liczby, niepewne dane. | |
| Hornberger 2012 ²⁹⁶ | | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium | Przegląd systematyczny | | Oncotype DX | Wytyczne NCCN | <u>Oncotype DX vs. wytyczne NCCN = w 3 badaniach:</u> Koszt za LYG: >2000 US \$ i 2 028 US \$ Koszt za QALY: 26 065\$/ | |

²⁹⁵ Ward, S., Scope, A., Rafia, R., Pandor, A., Harnan, S., Evans, P., & Wyld, L. (2013). *Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health technology assessment, 17(44).*

²⁹⁶ Hornberger, J., Alvarado, M. D., Rebecca, C., Gutierrez, H. R., Yu, T. M., & Gradishar, W. J. (2012). *Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. J Natl Cancer Inst, 104(14), 1068-1079. doi:10.1093/jnci/djs261*

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|--|----------------------|--|------------------------|------------------|-----------------------------------|----------------------|---|
| | | | | | | Wytyczne St. Gallen | <u>Oncotype DX vs. St. Gallen = w 2 badaniach:</u> Koszt za QALY: 3 848 US \$ i 10 774 US \$ |
| | | | | | | Adjuvant! Online | <u>Oncotype DX vs. Adjuvant! Online = w 1 badaniu:</u> Koszt za QALY: 6 3054 US \$ |
| | | | | | | Standardowa praktyka | <u>Oncotype DX vs. standardowa praktyka = w 3 badaniach:</u> Koszt za LYG: 1 160 US \$ Koszt za QALY: 1 770 US \$ 9 591 US \$ |
| | | | | | MammaPrint | Wytyczne St. Gallen | <u>MammaPrint vs. St. Gallen = w 2 badaniach:</u> Koszt za QALY: 1 110 € 5 556 \$ |
| | | | | | | Adjuvant! Online | <u>MammaPrint vs. Adjuvant! Online = w 2 badaniach:</u> Koszt za QALY: 4 614 € 1 0000 \$ |
| | | | | | Smartt 2010 ²⁹⁷ | | Pacjenci z rakiem piersi |
| MammaPrint | Standardowa praktyka | Średnie oszczędności po zastosowaniu testu wynoszą 9 043 € na 100 pacjentów rocznie. | | | | | |
| Marchionni 2008b ²⁹⁸ | | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium | Przegląd systematyczny | | Oncotype DX | Wytyczne NCCN | Oncotype DX efektywne kosztowo w gr. pacjentów niskiego ryzyka wg. NCCN Oncotype DX zmniejsza koszty w gr. pacjentów wysokiego ryzyka wg NCCN. |

²⁹⁷ Smartt P. (2010) A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer HSAC Report 2010; 3(16).

²⁹⁸ Marchionni, L., Wilson, R. F., Marinopoulos, S. S., Wolff, A. C., Parmigiani, G., Bass, E. B., & Goodman, S. N. (2008). Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes.

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|----------------------------------|------------------------------|--|---|------------------|-------------|---|--|
| | | | | | | Tamoksyfen/tamoksyfen + chemioterapia | Współczynnik użyteczności kosztów wynoszący 4 432 \$ za QALY w porównaniu ze stosowaniem samego tamoksyfenu Wzrost 1,71 QALY z oszczędnościami kosztów w netto w porównaniu z chemioterapią plus tamoksyfenem |
| | | | | | MammaPrint | Wytyczne NIH | Mammaprint – gorsze wyniki kliniczne i mniejsze koszty |
| Blank 2015 ²⁹⁹ | Austria/płatnika publicznego | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium z ER+, HER2- | Model Markowa/analiza efektywności kosztów | 10 lat | EndoPredict | Standardowa praktyka | EndoPredict jest dominujący w porównaniu ze standardową praktyką (wytycznymi) EndoPredict w połączeniu z St. Gallen lub NCCN lub German S3 są strategiami dominującymi. |
| Jahn 2015 ³⁰⁰ | Austria/społeczna | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium z ER+ i/lub PR+, HER2-, LN-, po operacji. | Drzewo decyzyjne i model Markowa/analiza efektywności kosztów | Dożywotni | Oncotype DX | Standardowa praktyka i Adjuvant! Online | Oncotype DX stosowany u wszystkich pacjentów ocenionych za pomocą AOL jest najskuteczniejszą strategią – ICER za QALY: 15 700 €. Oncotype DX jest opłacalny u pacjentów ze średnim lub wysokim ryzykiem ocenionych za pomocą AOL – ICER za QALY: 1600 € |
| Katz 2015 ³⁰¹ | Francja/płatnika i społeczna | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium, z LN-, ER+, HER2-, po chemioterapii. | Model Markowa/analiza efektywności kosztów | 30 lat | Oncotype DX | Standardowa opieka | Z perspektywy płatnika: ICER za QALY: 2 134,36 € (wysoko opłacalny Oncotype DX) |

²⁹⁹ Blank, P. R., Filipits, M., Dubsy, P., Gutzwiller, F., Lux, M. P., Brase, J. C., ... & Szucs, T. D. (2015). Cost-effectiveness analysis of prognostic gene expression signature-based stratification of early breast cancer patients. *Pharmacoeconomics*, 33(2), 179-190.

³⁰⁰ Jahn B., Rochau U., Kurthaler C., et. al. (2015). Cost effectiveness of personalized treatment in women with early breast cancer: the application of OncotypeDX and Adjuvant! Online to guide adjuvant chemotherapy in Austria. *W: SpringerPlus* (2015) 4:752.

³⁰¹ Katz, G., Romano, O., Foa, C., Vataire, A. L., Chantelard, J. V., Hervé, R., ... & Salmon, R. (2015). Economic impact of gene expression profiling in patients with early-stage breast cancer in France. *PLoS One*, 10(6), e0128880.

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|--|------------------|---------------------------------------|--|--|
| | | | | | | | Z perspektywy społecznej: Oncotype DX jest dominujący. |
| Kip 2015 ³⁰² | Holandia/płatnika | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium, z LN- (lub z m kro przerzutami), ER+. | Model Markowa/analiza efektywności kosztów | 30 lat | Oncotype DX | Standardowa praktyka | W 4 uwzględnionych badaniach: W 3 badaniach ICER za QALY: 756€–11 236 € W 1 badaniu Oncotype DX był strategią dominującą. W 3 badaniach ICER za LYG: 602 €–9 508 € W 1 badaniu Oncotype DX był strategią dominującą. |
| Exner 2014 | Austria/pacjenta i świadczeniodawcy | Pacjenci z pierwotnym rakiem piersi we wczesnym stadium, z ER+, LN-, HER2-/+, G1 lub G2, guz od 1 do 3 cm. | Model Markowa/analiza efektywności kosztów | Brak informacji | MammaPrint | Standardowa praktyka | MammaPrint był strategią dominującą. |
| Gustavsen 2014 ³⁰³ | USA/płatnika zewnętrznego | Pacjenci z wczesnym rakiem piersi, ER+, LN-. | Model deterministyczny, analityczno-decyzyjny/analiza efektywności kosztów | 10 lat | Breast Cancer Index (BCI) | Standardowa opieka | Zastosowanie Breast Cancer w diagnostyce przynosi oszczędności kosztów równe 3 803 US \$/pacjenta. Zastosowanie Breast Cancer 5 lat po diagnozie przynosi oszczędności równe 1 803 US \$. |
| Blohmer 2013 ³⁰⁴ | Niemcy/płatnika i społeczna | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium, z Er+, HER2-, LN0 lub LN3. | Model Markowa/analiza efektywności kosztów | 30 lat | Oncotype DX | Standardowa opieka | Oncotype DX był strategią dominującą. |
| Retel 2013b ³⁰⁵ | Holandia/społeczna | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium, z ER+, LN-. | Model Markowa/analiza efektywności kosztów | 20 lat | MammaPrint Świeżo zamrożona tkanka | Porównanie 70G-PAR i 70-GFFT Adjuvant! Online | <u>Adjuvant! Online</u> Koszty: 21 188 € QALY: 12,75 NMB: 355 364 € |

³⁰² Kip, M., Monteban, H., & Steuten, L. (2015). Long-term cost-effectiveness of Oncotype DX versus current clinical practice from a Dutch cost perspective. *Journal of comparative effectiveness research*, 4(5), 433-445.

³⁰³ Gustavsen G., Schroeder B., Kennedy P.(2014). Health Economic Analysis of Breast Cancer Index in Patients With ER+, LN- Breast Cancer. *W: Am J Manag Care*. 2014;20(8):e302-e310

³⁰⁴ Blohmer, J. U., Rezai, M., Kümmel, S., Kühn, T., Warm, M., Friedrichs, K., ... & Eiermann, W. (2013). Using the 21-gene assay to guide adjuvant chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer: a cost-effectiveness evaluation in the German setting. *Journal of medical economics*, 16(1), 30-40.

³⁰⁵ Retel, V. P., Grutters, J. P., van Harten, W. H., & Joore, M. A. (2013). Value of research and value of development in early assessments of new medical technologies. *Value in health*, 16(5), 720-728

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|-----------------------------------|----------------------------|--|--|------------------|--|-----------------------|--|
| | | | | | (70-G FFT) Bloczki parafinowe (70G-PAR) | | 70-G FFT Koszty: 28 080 € QALY: 12,92 NMB: 359 520 € 70-G PAR Koszty: 28 490 € QALY: 12,96 NMB: 260 384 € |
| Retel 2012a ³⁰⁶ | Holandia/opieki zdrowotnej | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium, z ER+, LN+, | Model Markowa/analiza efektywności kosztów | 20 lat | MammaPrint | Adjuvant Online | W 2005 r. ICER za QALY: 1,9 mln € (nieefektywny kosztowo). W 2010 r. ICER za QALY: 26 145 €. W 2020 r. ICER za QALY: 11 123 €. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej MammaPrint (przy progu gotowości do zapłaty 30 000€/QALY) wynosi w: 2010 r. – 56% i 2020 r. – 73%. |
| Retel 2012b ³⁰⁷ | Holandia/opieki zdrowotnej | Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium, z LN-, ER+. | Model Markowa/analiza efektywności kosztów | 20 lat | MammaPrint | Oncotype DX | QALY: MammaPrint jest strategią dominującą. |
| | | | | | | Wytyczne St. Gallen | ICER za QALY: 3 839 € |
| | | | | | | Adjuvant! Online | ICER za LY 2 913 €: |
| | | | | | Oncotype DX | MammaPrint | ICER za LY: 1 475 € i 9 272 € |
| | | | | | | Wytyczne St. Gallen | Oncotype DX jest strategią dominującą. |
| Adjuvant! Online | ICER za QALY: 1,6 mln € | | | | | | |
| Marino 2011 ³⁰⁸ | Francja/świadczeniodawcy | Pacjenci z rakiem piersi, z histologicznie potwierdzonym zajęciem węzłów | Drzewo decyzyjne/analiza minimalizacji kosztów | Brak informacji. | Brak nazwy testu. | Standardowa praktyka. | Oszczędność kosztów = 2 504 € po zastosowaniu testu GEP. |

³⁰⁶ Retèl, V. P., Joore, M. A., Linn, S. C., Rutgers, E. J., & van Harten, W. H. (2012). Scenario drafting to anticipate future developments in technology assessment. *BMC research notes*, 5(1), 442.

³⁰⁷ Retèl, V. P., Joore, M. A., & van Harten, W. H. (2012). Head-to-head comparison of the 70-gene signature versus the 21-gene assay: cost-effectiveness and the effect of compliance. *Breast cancer research and treatment*, 131(2), 627-636.

³⁰⁸ Marino P., Siani C., Bertucci F., et. al. (2011). Economic issues involved in integrating genomic testing into clinical care: the case of genomic testing to guide decision-making about chemotherapy for breast cancer patients. *W: Breast Cancer Res Treat* (2011) 129:401–409

| Autor, rok | Państwo/perspektywa | Populacja | Model/rodzaj analizy | Horyzont czasowy | Interwencja | Komparator | Wyniki |
|------------|---------------------|-------------------------------------|----------------------|------------------|-------------|------------|--------|
| | | chłonnych pachowych bez przerzutów. | | | | | |

6.3. Podsumowanie

Rak piersi

W toku prac analitycznych odnaleziono 11 przeglądów systematycznych i 11 badań pierwotnych z lat 2008-2019 dotyczących oceny kosztów zastosowania różnych testów profilowania ekspresji genów w **raku piersi**.

W odnalezionych przeglądach systematycznych najczęściej analizowano testy Oncotype DX (w 9 przeglądach), MammaPrint (w 9 przeglądach) oraz, Blueprint, PAM50, Endo Predict. Najczęściej komparatorami były wytyczne/rekomendacje kliniczne i/lub narzędzie Adjuvant! Online i/lub obecna/standardowa praktyka kliniczna. Analizom poddano populację pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania (10 przeglądów), w 1 przeglądzie nie określono stopnia zaawansowania raka piersi.

Wyniki przeglądów systematycznych wskazują, że zastosowanie testów GEP w populacji pacjentów z rakiem piersi może przynieść oszczędności wynikające z optymalizacji leczenia i/lub jest efektywne kosztowo w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki. Korzyści ze stosowania testów wynikają głównie z optymalnego zastosowania chemioterapii uzupełniającej i ograniczenia wykorzystania chemioterapii u pacjentów u których nie przyniosłaby ona korzyści klinicznych. Porównania między testami Oncotype DX i MammaPrint wskazują na przewagę testu MammaPrint. Wartość ICER za QALY w analizach została podana w różnych walutach, co utrudnia wnioskowanie. W raporcie HTA belgijskiej Agencji HTA (KCE 2018), przegląd 9 badań wskazał, że ICER dla MammaPrint vs. Adjuvant! Online wahał się od 1 457 € do 87 950 €, dla MammaPrint vs. standardowa praktyka ICER od 6 834 € do 59 902 € oraz dla MammaPrint vs. St. Gallen wartość ICER wynosiła 36 716 €. Szeroki zakres wartości ICER wynika między innymi z różnego podejścia do kosztów np. schematów chemioterapii, kwalifikowania zdarzeń niepożądanych i związanych z nimi kosztami (np. w niektórych badaniach nie określono zdarzeń niepożądanych, ich ciężkości), rodzaju uwzględnionych kosztów (np. w niektórych badaniach uwzględniono koszty absencji i transportu, koszty peruk do włosów, w innych nie uwzględniono kosztu doustnej hormonoterapii). Jednakże wyniki włączonych badań były spójne i wskazywały, że MammaPrint jest korzystną strategią, choć wskazywano na ograniczenia takie jak opieranie analiz na hipotetycznych założeniach lub różnych źródłach danych głównie z badań retrospektywnych.

W przeglądzie KCE 2015 w 7 z 24 badań wykazano dominację testów GEP, w tym, test Oncotype DX jest dominujący (tańszy i bardziej skuteczny) w porównaniu do standardowej praktyki, w 5 badaniach kobiet z rakiem piersi ER+, LN- lub LN0-3, HER2-, w 1 u kobiet przed menopauzą z ER+/PR+; LN-, oraz w 1 badaniu u kobiet ER+, LN- w porównaniu do standardowej praktyki podawania tamoksifenu lub tamoksifenu z chemioterapią. Przewagę MammaPrint wykazano w 2 badaniach w porównaniu do standardowej praktyki u kobiet z rakiem piersi w stadium II, ER+, L- oraz w porównaniu do wytycznych St. Gallen w grupie kobiet z rakiem piersi, ER+, HER2+/-, LN-. Większość pozostałych badań w raporcie KCE 2015 wykazuje ICER <25 000 €, 3 badania wykazywały ICER między 25 000 a 50 000 €. W 4 badaniach dokonano porównań między testami (Oncotype DX vs Mammostrat: 1 badanie, Oncotype DX vs. IHC4: 2 badania, MammaPrint vs. Oncotype DX: 2 badania). Oncotype DX był testem droższym i przynoszącym porównywalne korzyści w porównaniu do Mammostrat. MammaPrint dominował nad Oncotype DX i w porównaniu do IHC4 test Oncotype DX osiągnął wartość ICER w populacji pacjentów z rakiem piersi ER+, LN-, HER równą 64 111 GBP co daje prawdopodobieństwo koszt efektywności wynoszące 0,40% przy proggu gotowości do zapłaty wynoszącym GBP20 000 oraz wartość 31 125 GBP w subpopulacji NPI>3,4 co daje prawdopodobieństwo koszt efektywności wynoszące 18,60% przy proggu gotowości do zapłaty wynoszącym 20 000 GBP.

Przeprowadzony przegląd badań pierwotnych dotyczył 10 analiz efektywności kosztów i 1 analizy minimalizacji kosztów. We wszystkich badaniach oceniano populację pacjentów z rakiem piersi z ER+, w większości analiz uwzględniono pacjentów bez zajęcia węzłów chłonnych (6 analiz), w 2 analizach uwzględniono populację pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi oraz w 1 analizie bez zajęcia lub z zajęciem do 3 węzłów chłonnych (LN0-3). W 4 badaniach badano populację HER2- w 1 badaniu HER2+/-, w 6 badaniach nie określono statusu HER2. W analizach najczęstszym komparatorem była wyłącznie standardowa/obecna praktyka i/lub zastosowanie narzędzia Adjuvant Online! (10 badań), oraz inne testy GEP (1 badanie) i wytyczne St. Gallen (1 badanie).

W jednym badaniu (Retel 2013b) porównywano między sobą 3 interwencje: Adjuvant! Online (aktualne wytyczne), MammaPrint przeprowadzany na świeżo zamrożone tkanki oraz MammaPrint przeprowadzany na bloczkach

parafinowych. Test GEP wykonany na bloczkach parafinowych (70G-PAR) miał najwyższą oczekiwaną korzyść pieniężną netto (NMB), dlatego stwierdzono, że jest efektywny kosztowo.

W analizowanej populacji pacjentów testy GEP w 8 badaniach są efektywne kosztowo, w 3 są prawdopodobnie opłacalne (Kip 2015, Marino 2011, Harnan 2019). Analiza wykazała brak efektywności kosztowej testu MammaPrint w Holandii w populacji pacjentów z rakiem piersi, we wczesnym stadium, ER+, z zajęciem węzłów chłonnych. W badaniu tym wskazano, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej testu 70-genowego GEP przy założeniu maksymalnej gotowości do zapłaty na poziomie 30 000 €/QALY wyniesie w 2020 r. 73% (Retel 2012a).

W badaniach, w których koszty wyrażono w walucie euro współczynnik ICER: dla Oncotype DX vs. Adjuvant Oline! wynosił od 15 700 € do 1,6 mln € w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi, ER+, LN-, dla Oncotype DX vs. standardowa praktyka wynosił 11 236 € w populacji z wczesnym rakiem piersi, LN-, ER+, dla Oncotype DX vs. MammaPrint 9 272 € dla populacji z wczesnym rakiem piersi LN-, ER+, oraz dla MammaPrint vs. St. Gallen 3 839 € dla populacji z wczesnym rakiem piersi LN-, ER+. Dla kosztów wyrażonych w funtach wartość ICER w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi, ER+, HER2-, LN0-3 dla: Oncotype DX 687 £–122 725 £, IHC4 2 654 £, Prosigna 26 058 £–91 028, EndoPredict 21 458 £–147 419, MammaPrint 131 482 £–414 202 £. Szeroki zakres wartości ICER wynika m. in. z różnych źródeł danych, różnych założeń w badaniach dotyczących uwzględniania zróżnicowanych kategorii kosztowych.

Autorzy publikacji zwracali uwagę na ograniczenia analiz, przede wszystkim na małą liczebność populacji, brak podziału na grupy pacjentów, które najbardziej mogą skorzystać ze stosowania testów GEP, dane pochodzące z różnych źródeł, głównie analiz retrospektywnych lub z powodu braku danych opieranie szacunków na hipotezach. W analizach nie uwzględniano wszystkich kosztów i punktów końcowych (np. długoterminowych kosztów zwianych z wystąpieniem działań niepożądanych, kosztów społecznych, ryzyka odległych nawrotów).

Przeprowadzane analizy wrażliwości w badaniach wskazały, że wartość ICER była zależna przede wszystkim na koszt testu GEP oraz koszty chemioterapii.

W toku prac analitycy zwrócili uwagę na pewne ograniczenia przeglądu do których należą przede wszystkim:

- włączone badania dotyczyły krajów w których funkcjonuje odmienny niż w Polsce systemie ochrony zdrowia i odmienny wskaźnik PKB, tym samym do wniosków należy podchodzić z dużą dozą ostrożności.
- w analizach odwoływano się do schematów chemioterapii, które obecnie mogą nie być już stosowane. Zmiana schematów chemioterapii (leków) może istotnie wpłynąć na różnicę w kosztach postępowania.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym

Odnaleziono 3 badania dotyczące analizy efektywności kosztów przeprowadzenia testów profilowania ekspresji genów (GEP). W badaniu Hannouf 2017 dodatkowo jeszcze analizę wpływu na budżet. Odnalezione publikacje obejmują lata 2013-2017. We wszystkich badaniach komparatorem dla GEP była standardowa praktyka kliniczna. W dwóch badaniach (Hornberger 2013, Bentley 2014) populację stanowili pacjenci z rakiem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, przerzutowym, a w badaniu Hannouf 2017 pacjenci z rakiem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. We wszystkich badaniach przeprowadzono analizy z perspektywy płatnika, dla dwóch z USA (Hornberger 2013, Bentley 2014) i jednego z Kanady (Hannouf 2017).

W badaniu Hornberger 2013 wartość ICER dla zastosowania testu GEP wynosiła 46 858 \$ (95% CI: 13 351-104 269 \$) i test był opłacalną interwencją stosowaną w zarządzaniu leczeniem pacjentów z nowotworami przerzutowymi z trudnymi do zdiagnozowania pierwotnym umiejscowieniem guza.

W badaniu Bentley 2014 we wszystkich czterech analizowanych modelach test 92-genowy zwiększył odsetek pacjentów leczonych prawidłowo, obniżył odsetek pacjentów leczonych terapią empiryczną i zwiększył odsetek przeżycia, poprawił jakość życia. Wartość a ICER wahała się od 50 273 \$/QALY (w modelu podstawowym) do 85 584 \$/QALY (w modelu uproszczonym), zastosowanie testu GEP okazało się opłacalnym podejściem.

W badaniu Hannouf 2017 ICER za uzyskanie dodatkowej jednostki LY i QALY w przypadku zastosowania testu 2000-GEP wynosił odpowiednio 37 774 \$ CAD i 44 151 \$ CAD. Całkowity roczny wpływ na budżet wyniósł 36,2 mln \$ CAD rocznie, z czego 14,7 mln \$ CAD tj. 40% stanowił koszt testu 2000-GEP, a 21,5 mln \$ CAD to koszt zmiany leczenia pacjentów z rakiem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym na podstawie wyniku testu 2000-GEP.

Ograniczenia badań zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- zarówno rodzaj testów jak i ich koszt był różny w badaniach. W dwóch publikacjach oceniano koszty testu 2000-genowego GEP (Hornberger 2013 i Hannouf 2017), a w publikacji Bentley 2014 testu 92-genowego GEP;
- zróżnicowana waluta w poszczególnych badaniach utrudnia porównania;
- w badaniu Hannouf 2017 wyniki i koszty terapii podane w populacji z lat 2002–2011 niekoniecznie odzwierciedlają również możliwe korzyści i koszty nowszych terapii stosowanych w obecnej praktyce klinicznej;
- uogólnienie wyników badań na inne systemy opieki zdrowotnej może być ograniczone przez różnice w praktyce klinicznej i różne podejścia do ustalania cen i refundacji.

Według analityków Agencji ze względu na wyżej wymienione ograniczenia publikacji oraz fakt, że publikacje nie odnoszą się do krajów o zbliżonym PKB do Polski należy do wyników podchodzić z ostrożnością.

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej

Odnaleziono 1 badanie dotyczące kosztów przeprowadzenia testu profilowania ekspresji genów (2000 GEP) (Govers 2013), w którym interwencją było 5 różnych strategii, które porównano między sobą. W badaniu Govers 2013 przeprowadzono analizę efektywności kosztów z perspektywy publicznego płatnika w Holandii, koszty wykazywano w €, a użycie testu profilowania ekspresji genów nie było najbardziej efektywną kosztowo strategią. Wkucie biopsji węzła wartowniczego (SLN) było najbardziej efektywne kosztowo. Nawet w przypadku podejścia uwzględniającego użycie zarówno testu GEP jak i wykonania biopsji węzła wartowniczego wynik był zdominowany na korzyść strategii SLN. Podejście kliniczne oparte na usunięciu wybranych węzłów chłonnych szyi (END) również było bardziej efektywne kosztowo. Jednak deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że zastosowanie strategii GEP+SLN była związana z wyższą jakością życia pacjentów.

Ograniczenia badań zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- analiza oparta wyłącznie o dane kosztowe holenderskie pochodzące z jednego ośrodka – oceniane modele prognostyczne nie były zwalidowane;
- wyciągnięte zbiorcze wnioski powinny być oceniane z ostrożnością, ze względu na wyżej wymienione ograniczenia publikacji oraz fakt, że publikacje nie odnoszą się do kraju o zbliżonym PKB do Polski

Rak tarczycy

W toku prac analitycznych odnaleziono 4 badania z lat 2014–2017 dotyczące oceny efektywności kosztów oraz jedno dodatkowo użyteczności kosztów (Labourier 2016) zastosowania profilu ekspresji genów w **raku tarczycy**.

W analizach uwzględniono pacjentów z guzkami tarczycy i atypią o nieokreślonym znaczeniu (AUS w 3 badaniach). We wszystkich badaniach oceniano test GEC w porównaniu ze standardową praktyką w USA i Kanadzie. W 1 analizie strategia z zastosowaniem testu GEC i GMP w USA była efektywna kosztowo (Lee 2014), w pozostałych analizach alternatywne interwencje (standardowe postępowanie w oparciu o wytyczne i/lub wyniki cytologii guza) były bardziej opłacalne. Obliczony w analizach ICER za redukcję 1 pacjenta poddawanego operacji wahał się od 5 070 \$–27 805 \$ w USA. Wartość ICER za QALY wahała się od 16 750 \$–241 500 \$ i 24 030 CAD \$–39 485 CAD \$.

Wyniki analiz były wrażliwe głównie na koszt testów oraz koszty procedur medycznych (np. zabiegi chirurgiczne).

Ograniczenia badań zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Analizy przeprowadzone dla USA i Kanady z odmiennym systemem opieki zdrowotnej, co powoduje, że wyniki analiz mogą nie mieć zastosowania w polskim systemie.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

W toku prac analitycznych odnaleziono 1 badanie dotyczące oceny efektywności kosztów zastosowania molekularnego testu 14-genowego u pacjentów z niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium I/II w porównaniu do standardowego schematu leczenia w USA w raku płuca. ICER dla

porównywanych strategii wyniósł 23 154 \$ za uzyskanie dodatkowego QALY. W USA test 14-genowy jest opłacalną alternatywą dla standardowej strategii leczenia pacjentów we wczesnym stadium (I/II) NDRP przy założonym poziomie gotowości do zapłaty (od \$50,000 do \$200,000 za QALY). Wyniki analizy stratyfikowane na grupy pacjentów w I i II stadium zaawansowania wykazały analogiczne wnioski, tj. test 14-genowy był opłacalny w obu grupach.

Opłacalność testu 14-genowego jest zależna od kosztu testu oraz rozkładu pacjentów w grupach ryzyka. Porównanie scenariuszy zależnych od wartości predykcyjnej (wartość testu umiarkowanie predykcyjna wg grup ryzyka vs wartość testu silnie predykcyjna wg grup ryzyka vs takie same korzyści z chemioterapii dla pacjentów bez względu na poziom ryzyka) wykazało, że test jest wysoce opłacalny w sytuacji gdy określa poziom ryzyka nawrotu i korzyści z chemioterapii w poszczególnych grupach.

Podsumowanie przeglądu analiz ekonomicznych

Analitycy Agencji dokonali przeglądu łącznie 3 analiz ekonomicznych oceniających stosowanie testów GEP w nowotworach. Największa liczba analiz dotyczyła raka piersi (22 badania). Pozostałe wskazania to: rak o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (3 badania), rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (1 badanie), rak tarczycy (4 badania), rak płuca (1 badanie). Najczęściej ocenianymi testami były Oncotype DX i MammaPrint, najczęstszym komparatorem była standardowa praktyka. Ocenie poddano analizy z lat 2008–2019.

We wszystkich badaniach podkreślano, że wyniki analizy efektywności kosztów/użyteczności kosztów były wrażliwe na koszt samego testu, a także na koszty procedur medycznych (np. operacji, koszt chemioterapii) jak również, w niektórych badaniach, od wyselekcjonowania ściśle określonej grupy pacjentów (np. w badaniach dotyczących raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuca). Jednakże należy zwrócić uwagę, że zakres kategorii kosztowych w badaniach był różny.

Badania dotyczące raka tarczycy były niejednoznaczne – tylko w jednym badaniu wykazano efektywność kosztową GEC. Odnaleziono wyłącznie jedno pierwotne badanie ekonomiczne oceniające zastosowanie testu u pacjentów we wczesnym stadium w którym wykazano, że przy założonym progu gotowości do płacenia w USA 14-genowy test oceny ryzyka jest opłacalną alternatywą dla standardowej praktyki opartej na wytycznych w celu podjęcia decyzji o stosowaniu chemioterapii adjuwantowej. Jak podkreślają autorzy stosowane testy muszą umożliwić klasyfikację pacjentów do podgrup z klinicznie znaczącymi różnicami w zakresie rokowania i/lub skuteczność leczenia. Jedno badanie pierwotne oceniające wartość testu GEP w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej wskazuje, że obecne modele predykcyjne mają ograniczoną wartość. Dwa badania (Hannouf 2017, Hornberger 2013) wykazały, że test 2000-GEP może być efektywny kosztowo w postępowaniu z pacjentem z rakiem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, dla których aktualne postępowanie kliniczne i patologiczna ocena diagnostyczna nie prowadzi do identyfikacji umiejscowienia pierwotnego guza. W badaniu Bentley 2014 zastosowanie testu 92-genowego w porównaniu do standardowej opieki zwiększyło odsetek pacjentów leczonych prawidłowo, obniżyło odsetek pacjentów leczonych terapią empiryczną i zwiększyło odsetek przeżycia oraz poprawiło jakość życia pacjentów i okazało się opłacalnym podejściem.

Najwięcej dowodów odnaleziono na zastosowanie testów GEP w raku piersi we wczesnym stadium zaawansowania ER+, HER+/- i N0-3, jednakże porównania (komparatory) były zróżnicowane co utrudnia wysunięcie jednoznacznych wniosków. Wszystkie testy (OncotypeDX, MammaPrint, Prosigna, PAM 50, EndoPredict, Blueprint) mogą dostarczyć informacji prognostycznych na temat ryzyka nawrotu; choć wyniki były bardziej zróżnicowane u pacjentów z LN+ niż u pacjentów z LN0 (KCE 2015). Najczęściej ocenianym testem był Oncotype DX (I lub II stadium ER+, LN– lub LN+ (N0–3)), którego zarówno wartość prognostyczną jak i predykcyjną w zakresie korzyści z chemioterapii wykazano w badaniach. Badania Rozier 2013 i KCE 2015 również wskazują na wartość predykcyjną testu MammaPrint, choć w Blok 2018 autorzy wskazują, że test nie jest zdolny do zidentyfikowania pacjenta, który skorzystałaby chemoterapii i istnieją ograniczone dane dla tego testu (Ward 2013).

Szczegółowa charakterystyka i wyniki włączonych badań ekonomicznych znajduje się w Aneksie (Charakterystyka i opis wyników badań ekonomicznych).

7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

7.1.1. Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Oceniane świadczenie zgodnie z częścią „M” załącznika nr 2 do rozporządzenia MZ z dnia 6 listopada 2013 r. ws. *świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej* (Dz.U. 2016, poz. 357; z późn. zm.) jest możliwe do realizacji w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Zgodnie z treścią przywołanego rozporządzenia „Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku badań diagnostycznych oraz warunki ich realizacji” określa, że następujące świadczenia są świadczeniami gwarantowanymi „Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji”.

Świadczenia gwarantowane wymienione w ww. rozporządzeniu dla diagnostyki chorób nowotworowych realizowane są w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie. Produktem rozliczeniowym w ramach którego możliwa jest realizacja diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w AOS jest: „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” (kod produktu: 5.10.00.0000041).

W tabeli poniżej przedstawiono wycenę ww. produktu (wartość punktowa produktu rozliczeniowego).

Tabela 24. Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie zgodnie z NFZ

| 11.1210.053.02 Badania genetyczne | | | | | | |
|-----------------------------------|---|-------------------------|---|---|--|--|
| kod produktu | nazwa produktu | jednostka rozliczeniowa | Wartość punktowa produktu rozliczeniowego | warunki wykonania | | |
| | | | | świadczenie wykonywane w warunkach domowych | świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym | świadczenie wykonywane w trybie hospitalizacji |
| 5.10.00.0000041 | kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych | punkt | 532,51 | | x | |

Źródło: załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie

7.1.2. Lecznictwo szpitalne

Oceniane świadczenie finansowane jest ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dn. 31 grudnia 2019 r. ws. *określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne* obejmuje zakres badań genetycznych wykonywanych w chorobach nowotworowych w podziale na badania proste, złożone i wysokospecjalistyczne.

Tabela 25. Wykaz badań genetycznych w zakresie leczenia szpitalne i leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

| Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych (ICD-10: C15 – C20, C34, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C56, C57, C64, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C82, C83, C85, C88, C90.0, C90.1, C90.2, C91.0, C91.1, C 92.0, C92.1, C93.1, D33, D45, D46, D47, D76- - z rozszerzeniami do pięciu znaków) | |
|---|---|
| Zakres badań genetycznych | Kategoria szczegółowa |
| Proste badanie genetyczne | 1.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej |
| | 1.2. FISH ² /ISH ³ (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) do komórek nowotworowych z zastosowaniem jednej sondy DNA lub sondy z zestawem kontrolnym |
| | 1.3. Prosty test - badanie molekularne |
| | Analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 amplikonów przy użyciu reakcji PCR ¹ /sekwencjonowania metodą Sangera / prostych zestawów diagnostycznych |
| | lub analiza ekspresji/obecności genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody real-time PCR (RQ-PCR). |
| Złożone badanie genetyczne | 2.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu dwu lub kilku metod prążkowych |
| | 2.2. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległą analizą FISH ² z użyciem 1-2 sond lub z prostym badaniem molekularnym |
| | 2.3 FISH ² /ISH ³ do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 2 do 3 sond) |
| | 2.4. FISH ² do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 1 do 2 sond) z równoległą analizą kariotypu lub z prostym badaniem molekularnym |
| | 2.5. C-Ig-FISH ² (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) ocena statusu kilku genów w wyodrębnionej populacji plazmacytów (zestaw sond zgodnie z zaleceniami klinicznymi) |
| | 2.6. Złożony test - badanie molekularne |
| | Analiza 6-40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS |
| | lub analiza przy użyciu prostej reakcji PCR1) z dodatkowym zastosowaniem Southern Blot |
| | lub badanie mutacji dynamicznych |
| | lub analiza duplikacji/delecji |
| | lub analiza metylacji |
| Zaawansowane badanie genetyczne | 3.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległymi badaniami analizą FISH z użyciem >2 sond lub z badaniem molekularnym (2 proste lub 1 złożone badanie molekularne) |
| | 3.2. FISH/ISH ^{2,3} do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej o najmniej 4 sond lub z zastosowaniem co najmniej 3 4) sond z równoległym badaniem molekularnym |
| | 3.3. Test zaawansowany – badanie molekularne |
| | Profil ekspresji genów GEP (<i>Gene Expression Profiling</i>) - różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom |
| | lub sekwencjonowanie NGS (powyżej 40 amplikonów) |

1) badanie metodą PCR lub modyfikacjami tej metody (RT-PCR, RQ-PCR, nested-PCR, real time PCR i inne)

2) oznaczenie FISH użyte w tabeli oznacza fluorescencyjną hybrydyzację in situ

3) oznaczenie ISH użyte w tabeli oznacza niefluorescencyjną hybrydyzację in situ (np. CISH, SISH i metody pokrewne)

4) w NDRP: 2 (dwa) sond o ile w równoległym badaniu molekularnym nie stwierdzono klinicznie istotnych mutacji i w badaniu immunohistochemicznym potwierdzono obecność istotnego klinicznie białka fuzyjnego

Źródło: Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dn. 31 grudnia 2019 r. ws. określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

Wnioskowane świadczenie finansowane jest w lecznictwie szpitalnym w ramach następującego produktu rozliczeniowego: „zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych”, kod produktu: 5.53.01.0005003. Tabela poniżej przedstawia wycenę oraz tryb realizacji ww produktu rozliczeniowego.

Tabela 26. Zakres świadczeń dla podstawowych, złożonych i wysokospecjalistycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych oraz ich możliwy tryb realizacji wg NFZ

| Kod produktu | Nazwa produktu rozliczeniowego | Wartość punkta | Zakresy świadczeń | Tryb realizacji świadczeń | | | Uwagi | Możliwość sumowania | | | |
|-----------------|---|----------------|--|---------------------------|------------------|----------------|---|---------------------|---------|--|---------------------|
| | | | | tryb ambulatoryjny | tryb jednodniowy | hospitalizacja | | kat. 1a | kat. 1b | produkt y dedykowane do sumowania dla określonej JGP | produkty dedykowane |
| 5.53.01.0005003 | Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych | 2 434 | 1. chirurgia dziecięca 2. chirurgia klatki piersiowej/chirurgia klatki piersiowej dla dzieci/ chirurgia klatki piersiowej specjalistyczna 3. chirurgia onkologiczna/chirurgia onkologiczna specjalistyczna/chirurgia onkologiczna dla dzieci 4. choroby płuc/choroby płuc dla dzieci/choroby płuc specjalistyczna/ choroby płuc dla dzieci specjalistyczna 5. endokrynologia/endokrynologia specjalistyczna/endokrynologia dla dzieci 6. gastroenterologia/gastroenterologia specjalistyczna/gastroenterologia dla dzieci 7. ginekologia onkologiczna 8. hematologia 9. neurochirurgia/neurochirurgia dla dzieci 10. onkologia i hematologia dziecięca 11. onkologia kliniczna/ onkologia kliniczna specjalistyczna 12. otorynolaryngologia/otorynolaryngologia dla dzieci 13. położnictwo i ginekologia/poł. i gin. – drugi p. ref./poł. i gin. – trzeci p. ref. 14. urologia/urologia specjalistyczna/urologia dla dzieci | | X | X | – obejmuje zakres badań określonych w lp. 3 zał. nr 7 - co najmniej jedno z badań wskazanych w kategorii szczegółowej (zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych rekomendowanymi przez polskie towarzystwa naukowe), – produkt do rozliczenia w dacie hospitalizacji podczas której pobrano materiał do badania, nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku (nie dotyczy w sytuacji rozliczania produktem o kodzie: 5.52.01.0001511), – nie można łączyć z produktem o kodzie: 5.10.00.0000041 z zakresu badania genetyczne z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie – nie można wykazywać łącznie z produktami o kodach: 5.53.01.0005001, 5.53.01.0005002 | X | | | 5.52.01.0001511 |

Źródło: Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 184/2019/DSOZ

7.1.3. Oszacowanie aktualnie wydatkowanych funduszy

Z uwagi na organizację systemu raportowania danych prowadzonego przez Narodowy Fundusz Zdrowia nie jest możliwe wydzielenie i określenie kosztów wykonanych świadczeń tylko dla świadczenia „Profil ekspresji genów GEP (*Gene Expression Profiling*) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom”. Podmioty udzielające świadczeń wykazują liczbę wykonanych świadczeń oraz zrealizowane w ramach danych produktów – procedury. Klasyfikacja procedur opiera się na nomenklaturze ICD-9. W przypadku badań genetycznych kod ICD-9 jest tożsamy dla wszystkich badań 99.999: „pozostałe procedury, inne”.

Poniżej przedstawiono ogólny koszty refundacji produktów rozliczeniowych dla produktów „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” oraz „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”.

W 2018 r. łączny koszt diagnostyki genetycznej w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie realizowany w ramach produktu rozliczeniowego „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” wyniósł **22 350 794,07 zł**. Kompleksową diagnostykę genetyczną chorób nowotworowych zrealizowało 39 świadczeniodawców u 30 586 pacjentów (Tabela 27)³⁰⁹.

Tabela 27. Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie w 2018 roku

| kod produktu | nazwa produktu rozliczeniowego | liczba świadczeniodawców | liczba pacjentów | liczba świadczeń | liczba procedur wykonanych | koszt [PLN] |
|-----------------|---|--------------------------|------------------|------------------|----------------------------|---------------|
| 5.10.00.0000041 | Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych | 39 | 30 586 | 43 676 | 51 040 | 22 350 794,07 |

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z NFZ

Łączny koszt realizacji zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych, w ramach leczenia szpitalnego, w roku 2018, wyniósł **5 792 114,02 zł**. W ramach udzielanych świadczeń przebadano 2 414 pacjentów. Zaawansowane badania genetyczne realizowało 77 świadczeniodawców z całej Polski.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty realizacji zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych za rok 2018.

Tabela 28. Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych, w leczeniu szpitalnym w 2018 roku

| kod produktu | nazwa produktu rozliczeniowego | liczba świadczeniodawców | liczba pacjentów | liczba świadczeń | liczba procedur wykonanych | Koszt [PLN] |
|-----------------|---|--------------------------|------------------|------------------|----------------------------|--------------|
| 5.53.01.0005003 | Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych | 77 | 2 414 | 2 451 | 142 316 | 5 792 114,02 |

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

³⁰⁹ Dane NFZ

7.2. Opinia Prezesa NFZ

Pismem z dnia 29.05. 2018 roku przesłano do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia prośbę o przedstawienie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych – zgodnie z art. 31a ust. 1 pkt. 7 ustawy wraz z podaniem metodologii tych oszacowań.

W odpowiedzi na pismo, dnia 6.07.2018 r. otrzymano opinię Prezesa NFZ w sprawie przedmiotowego zlecenia (pismo znak: DSOZ.401.1161.2018 z dn. 6.07.2018, tj. w odniesieniu do rocznego wpływu na budżet płatnika w przypadku zakwalifikowania wszystkich wymienionych w zleceniu badań genetycznych.

W części odnoszącej się do potencjalnych kosztów dla płatnika w przypadku wprowadzenia świadczenia „Profil ekspresji genów (*Gene Expression Profiling*) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” w piśmie przedstawiono co następuje: w opinii Prezesa NFZ wprowadzenie nowego świadczeń będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w skali roku na poziomie: **485 640 000,00 zł**.

Nadmienić należy również, że przedstawione w opinii Prezesa NFZ szacunkowe koszty wprowadzenia świadczenia są tożsame z oszacowanymi kosztami przedstawionymi w Karcie Problemu Zdrowotnego, a w opinii Prezesa NFZ, „przyjęte obliczenia mają charakter szacunkowy”, dlatego też „można spodziewać się, że ostateczny łączny skutek finansowy dla płatnika będzie znacząco wyższy, trudny w tej chwili do oszacowania”.

7.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

7.3.1. Wskazanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych według KPZ

Zgodnie z przedstawionymi w Karcie Problemu Zdrowotnego oszacowaniami dotyczącymi populacji docelowej (minimalnej wg. KPZ) wstępne skutki finansowe dla płatnika publicznego NFZ zostały oparte na liczbie nowych zachorowań na choroby nowotworowe w Polsce wynoszącej **144 000 osób rocznie**³¹⁰. Koszty badania jednego pacjenta, oszacowane dla wnioskowanego świadczenia zostały określone na kwotę **3 185 zł**. Zgodnie z tymi założeniami określone w KPZ koszty finansowe dla płatnika (NFZ) minimalnej populacji wynosić będą:

$$144\ 000 \times 3\ 185,00 \text{ zł} = \mathbf{485\ 640\ 000,00 \text{ zł}}$$

7.3.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji

Cel: Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego przy uwzględnieniu zakwalifikowania świadczenia „Profil ekspresji genów (*Gene Expression Profiling*) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Populacja: Pacjenci z chorobami nowotworowymi.

Perspektywa: Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy: 3 lata.

7.3.2.1. Scenariusz I – minimalny

Populacja:

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie liczby pacjentów, u których w latach 2016–2018 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” dla świadczenia udzielanego

³¹⁰ Źródło danych przedstawione w Karcie Problemu Zdrowotnego: <http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news,402794.lekarz-w-2025-roku-chorych-na-raka-bedzie-o-ok-15-proc-wiecej.html>, dostęp z 20.01.2020 r.

w trybie ambulatoryjnym. Szacowaną populację ograniczono do pacjentów z rozpoznaniem głównymi obejmującymi:

- czerniaka skóry (C43, D03),
- nowotwór złośliwy oka (C69),
- nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80),
- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (C67),
- nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34),
- nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61),
- nowotwór złośliwy przełyku (C15),
- nowotwór złośliwy sutka (C50),
- nowotwór złośliwy tarczycy (C73),
- nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (C21),
- nowotwór złośliwy jamy ustnej (C01–C06),
- szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90),
- chłoniaki nieziarnicze rozlane (C83).

W toku prac analitycznych uznano za niezasadne szacowanie populacji docelowej w oparciu o liczbę zachorowań na wszystkie nowotwory. Rozpoznania główne wytypowano na podstawie odnalezionych w ramach przeglądu literatury badań klinicznych i ekonomicznych, rekomendacji oraz rozwiązań międzynarodowych. Wybrane wskazania obejmują obszary, w których trwają badania nad zastosowaniem testów profilowania ekspresji genów w celach diagnostycznych, prognostycznych i/lub predykcyjnych. W tabeli poniżej przedstawiono szacowaną populację w kategoriach rozpoznania głównego ICD-10.

Tabela 29. Liczba pacjentów z wybranymi rozpoznaniem głównymi według ICD-10, u których w latach 2016–2018 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”

| Rozpoznanie główne | 2016 | 2017 | 2018 |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Czerniak złośliwy skóry oraz czerniak in situ (C43, D03) | 315 | 354 | 300 |
| Nowotwór złośliwy oka (C69) | 6 | 9 | 7 |
| Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80) | 11 | 12 | 7 |
| Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (C67) | 6 | 6 | 1 |
| Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34) | 167 | 295 | 401 |
| Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61) | 34 | 39 | 10 |
| Nowotwór złośliwy przełyku (C15) | 2 | 2 | 1 |
| Nowotwór złośliwy sutka (C50 ³¹¹) | 1388 | 1181 | 1139 |
| Nowotwór złośliwy tarczycy (C73) | 60 | 111 | 95 |
| Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (C21) | 0 | 1 | 0 |
| Nowotwór złośliwy jamy ustnej (C01–C06) | 2 | 4 | 1 |
| Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90) | 371 | 417 | 395 |
| Chłoniaki nieziarnicze rozlane (C83) | 153 | 126 | 80 |
| Łącznie | 2515 | 2557 | 2437 |

Źródło: dane NFZ

Jednostkowy koszt świadczenia: 3 185 zł

Jednostkowy koszt świadczenia przyjęto na poziomie 3 185 zł [KPZ]. W tabeli poniżej przedstawiono zaprezentowany w KPZ szacunkowy koszt realizacji jednostkowego świadczenia w rozbiciu na kategorie szczegółowe.

³¹¹ Przedstawione dane zawierają rozpoznania raka sutka u kobiet

Tabela 30. Jednostkowy koszt świadczenia [KPZ]

| Wyszczególnienie | Koszt (zł) |
|--|--------------|
| Materiały jednorazowe | 50 |
| Odczynniki | 2 000 |
| Sprzęt | 200 |
| Koszt wykonania | 200 |
| Łącznie | 2 450 |
| Koszty pośrednie | 30% |
| Koszt świadczenia na jednego pacjenta | 3 185 |

Założenia:

W przedstawionym oszacowaniu przyjęto następujące założenia:

- Jednostkowy koszt świadczenia GEP wynoszący 3 185 zł nie ulegnie zmianie i będzie stały w analizowanym okresie (2021-2023).
- Wycena produktu rozliczeniowego „kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych” (kod produktu: 5.10.00.0000041) wynosząca 532,51 zł³¹² nie ulegnie zmianie i będzie stała w analizowanym okresie czasu (2021-2023).
- Wskaźnik inflacji nie ulegnie zmianie i będzie stały w analizowanym okresie.
- W analizowanym okresie badanie GEP zostanie wykonane u nowo zdiagnozowanych osób tylko jeden raz (**z przeglądu wytycznych i literatury wynika, że większość badań GEP wykonywanych jest w celach diagnostycznych, prognostycznych lub predykcyjnych jednorazowo**).
- W analizowanym okresie świadczenia rozliczane w ramach produktu rozliczeniowego „kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych” zostaną wykonane u nowo zdiagnozowanych osób w szacowanej populacji tylko jeden raz.

Wyniki:

Dane dotyczące liczby diagnozowanych genetycznie pacjentów dla wybranych chorób nowotworowych w latach 2021-2023 uzyskano poprzez ekstrapolację trendu obecnego w latach 2012-2015. Należy zaznaczyć, że szacowana z zastosowaniem ekstrapolacji trendu populacja w latach 2021–2023 zmniejsza się.

Zgodnie z rekomendacjami i opiniami ekspertów testy GEP zalecane są jako uzupełnienie (nie alternatywa) obecnie stosowanej praktyki. Z uwagi na różnorodne technologie medyczne (i/lub standardową praktykę), które stanowiły w badaniach klinicznych i ekonomicznych ewentualne komparatory dla testów profilowania ekspresji genów (w zależności od przeznaczenia testu – cel diagnostyczny, prognostyczny, predykcyjny – zidentyfikowane komparatory zestawów diagnostycznych GEP obejmowały min. standardowa praktyka, postępowanie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, badanie immunohistochemiczne, różnorodne klasyfikatory ryzyka nawrotu choroby) a w niektórych przypadkach brak możliwości jednoznacznego wskazania komparatora (np. w sytuacji gdy test GEP rekomendowany jest jako uzupełnienie diagnostyki histopatologicznej) odstąpiono od obliczenia kosztów inkrementalnych finansowania badań GEP ze środków publicznych. Zatem ich finansowanie w krótkoterminowej perspektywie nie zastąpi dotąd finansowanej praktyki.

W tabeli poniżej przedstawiono szacowane koszty finansowania świadczenia GEP dla przyjętej populacji pacjentów AOS. Dla porównania w tabeli zestawiono również szacowane dla tej samej populacji koszty badań genetycznych (zgodnie z przyjętą wyceną produktu „kompleksowa diagnostyczna genetyczna chorób nowotworowych”).

³¹² Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.

Tabela 31. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na ekstrapolowanych danych z Narodowego Funduszu Zdrowia na lata 2021–2023

| Rok | Populacja | Koszt badań GEP (zł) | Koszt badań genetycznych ³¹³ (zł) |
|------|-----------|----------------------|--|
| 2021 | 2354 | 7 497 490,00 | 1 253 528,54 |
| 2022 | 2321 | 7 392 385,00 | 1 235 955,71 |
| 2023 | 2289 | 7 290 465,00 | 1 218 915,39 |

W rozpatrywanym scenariuszu roczny koszt dla płatnika publicznego finansowania badań GEP w wytypowanej populacji wyniesie:

- W roku 2021 – **7 497 490 zł**;
- W roku 2022 – **7 392 385 zł**;
- W roku 2023 – **7 290 465 zł**.

Dla porównania, dla tej samej populacji roczny koszt dla płatnika publicznego finansowania badań genetycznych w ramach produktu rozliczeniowego „kompleksowa diagnostyka chorób nowotworowych” wyniesie:

- W roku 2021 – **1 253 528,54 zł**;
- W roku 2022 – **1 235 955,71 zł**;
- W roku 2023 – **1 218 915,39 zł**.

Podsumowanie:

Szacunkowy roczny koszt kwalifikacji świadczenia GEP wynosi od ok. **7 290 465 zł** dla populacji **2289** pacjentów w roku **2023**, do **7 497 490 zł** przy populacji **2354** pacjentów w roku **2021**. Dla szacowanej w KPZ populacji **144 000** pacjentów, przewidywany koszt wyniósł ok. **485 640 000,00 zł**.

7.3.2.2. Scenariusz II – maksymalny

Populacja:

Wielkość populacji docelowej dla scenariusza maksymalnego oszacowano na podstawie liczby nowych zachorowań z rozpoznaniem głównymi wytypowanymi na podstawie odnalezionych w ramach przeglądu literatury badań klinicznych i ekonomicznych, rekomendacji oraz rozwiązań międzynarodowych. Wytypowane rozpoznania obejmują następujące grupy:

- czerniak skóry (C43, D03),
- nowotwór złośliwy oka (C69),
- nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80),
- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (C67),
- nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34),
- nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61),
- nowotwór złośliwy przełyku (C15),
- nowotwór złośliwy sutka (C50),
- nowotwór złośliwy tarczycy (C73),
- nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (C21),
- nowotwór złośliwy jamy ustnej (C01–C06),
- szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90),
- chłoniaki niezłośliwe rozlane (C83).

Dane dot. zachorowań pozyskano z Krajowego Rejestru Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/>). W tabeli poniżej przedstawiono zachorowania na wybrane nowotwory w latach 2015–2017.

³¹³ Koszt badań genetycznych rozliczany w ramach produktu „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”.

Tabela 32. Zachorowania na wybrane nowotwory w populacji polskiej w latach 2015–2017

| Rozpoznanie główne | 2015 | 2016 | 2017 |
|--|--------------|--------------|--------------|
| Czerniak złośliwy skóry oraz czerniak in situ (C43, D03) | 3837 | 3876 | 4100 |
| Nowotwór złośliwy oka (C69) | 510 | 556 | 568 |
| Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80) | 1674 | 1521 | 1395 |
| Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (C67) | 6898 | 7126 | 7293 |
| Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34) | 21963 | 22196 | 21545 |
| Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61) | 14211 | 15961 | 16253 |
| Nowotwór złośliwy przełyku (C15) | 1411 | 1489 | 1403 |
| Nowotwór złośliwy sutka (C50 ³¹⁴) | 18106 | 18615 | 18529 |
| Nowotwór złośliwy tarczycy (C73) | 3529 | 4015 | 3815 |
| Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (C21) | 330 | 270 | 286 |
| Nowotwór złośliwy jamy ustnej (C01–C06) | 1846 | 1890 | 1749 |
| Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90) | 1541 | 1452 | 1600 |
| Chłoniaki niezziarnicze rozlane (C83) | 1608 | 1435 | 1535 |
| Łącznie | 77464 | 80402 | 80071 |

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotwory (<http://onkologia.org.pl/raporty/>).

Dla wybranych rozpoznań w celu bardziej adekwatnego oszacowania populacji (w sytuacji, gdzie populację docelową stanowią pacjenci z określonym podtypem nowotworu) liczbę zachorowań skorygowano na podstawie publikacji (informacje dotyczące zmiany przedstawiono w tabeli poniżej)

Tabela 33. Szacowana na podstawie liczby zachorowań na wybrane nowotwory w Polsce w latach 2015–2017 populacja docelowa

| Rozpoznanie główne | Zastosowane wskaźniki korygujące populację | 2015 | 2016 | 2017 |
|--|--|-------|-------|-------|
| Czerniak złośliwy skóry oraz czerniak in situ (C43, D03) | | 3837 | 3876 | 4100 |
| Nowotwór złośliwy oka (C69) | 95% ³¹⁵ | 485 | 528 | 540 |
| Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80) | | 1674 | 1521 | 1395 |
| Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (C67) | | 6898 | 7126 | 7293 |
| Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34) | 85% ³¹⁶ | 18669 | 18867 | 18313 |
| Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61) | | 14211 | 15961 | 16253 |
| Nowotwór złośliwy przełyku (C15) | | 1411 | 1489 | 1403 |
| Nowotwór złośliwy sutka (C50 ³¹⁷) | | 18106 | 18615 | 18529 |
| Nowotwór złośliwy tarczycy (C73) | 20 * 20% ³¹⁸ | 14116 | 16060 | 15260 |

³¹⁴ Przedstawione dane zawierają zachorowania na raka sutka u kobiet

³¹⁵ Populację ograniczono zbliżając jej liczebność do wskazania "Czerniak złośliwy błony naczyniowej oka" przyjmując założenie, że 95% czerniaków oka stanowią czerniaki błony śluzowej. Singh, N., Bergman, L., Seregard, S., & Singh, A. D. (2014). Uveal melanoma: epidemiologic aspects. In *Clinical Ophthalmic Oncology* (pp. 75-87). Springer, Berlin, Heidelberg.

³¹⁶ Populację ograniczono zbliżając jej liczebność do wskazania "Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)" przyjmując założenie, że 85% nowotworów złośliwych płuca stanowi NDRP. Duma, N., Santana-Davila, R., & Molina, J. R. (2019, August). Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 94, No. 8, pp. 1623-1640). Elsevier.

³¹⁷ Przedstawione dane zawierają zachorowania na raka sutka u kobiet

³¹⁸ Populację ograniczono zbliżając jej liczebność do wskazania „guzy tarczycy nieokreślone na podstawie FNA”. Z uwagi na brak danych dotyczących występowania niezłośliwych nowotworów tarczycy liczbę wszystkich nowotworów tarczycy obliczono zgodnie z założeniem, że około 5% diagnozowanych guzów tarczycy to zmiany złośliwe (na podstawie: Popoveniuc, G., & Jonklaas, J. (2012). Thyroid nodules. *The Medical Clinics of North America*, 96(2), 329–349). Zatem szacowana liczba pacjentów z guzami tarczycy w 2017 r. wynosi 76300 (20*3815). W celu oszacowania przybliżonej liczby pacjentów z nieokreślonymi guzami tarczycy na podstawie FNA przyjęto założenie, że stanowią one 20% diagnozowanych guzów tarczycy (na podstawie: Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., ... & Sherman, S. I. (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 19(11), 1167-1214). Szacowana populacja docelowa w 2017 r. wynosić będzie 20%*76300= 15260. Szacowana przez [redacted] liczba wykonywanych corocznie operacji guzów tarczycy z powodu zmian łagodnych lub niejednoznacznych tarczycy o charakterze diagnostycznym wynosi ok. 15 000.

| Rozpoznanie główne | Zastosowane wskaźniki korygujące populację | 2015 | 2016 | 2017 |
|---|--|--------------|--------------|--------------|
| Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (C21) | | 330 | 270 | 286 |
| Nowotwór złośliwy jamy ustnej (C01–C06) | 90% ³¹⁹ | 1661 | 1701 | 1574 |
| Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90) | | 1541 | 1452 | 1600 |
| Chłoniaki niezłośliwe rozlane (C83) | | 1608 | 1435 | 1535 |
| Łącznie | – | 84546 | 88901 | 88081 |

Jednostkowy koszt świadczenia: 3 185 zł

Jednostkowy koszt świadczenia przyjęto na poziomie 3 185 zł [KPZ]. Szczegóły dotyczące jednostkowego kosztu przedstawiono w scenariuszu minimalnym.

Założenia:

W przedstawionym oszacowaniu przyjęto następujące założenia:

- Jednostkowy koszt świadczenia GEP wynoszący 3 185 zł nie ulegnie zmianie i będzie stały w analizowanym okresie (2021-2023).
- Wskaźnik inflacji nie ulegnie zmianie i będzie stały w analizowanym okresie.
- W analizowanym okresie badanie GEP zostanie wykonane u nowozdiagnozowanych osób tylko jeden raz (z przeglądu wytycznych i literatury wynika, że większość badań GEP wykonywanych jest w celach diagnostycznych, prognostycznych lub predykcyjnych jednorazowo).

Wyniki:

Dane dotyczące liczby zachorowań na nowotwory w wybranych wskazaniach dla lat 2021-2023 uzyskano poprzez ekstrapolację trendu obecnego w latach 2010-2017.

Tabela 34. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na ekstrapolowanych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 2021–2023

| Rok | Populacja | Koszt (zł) |
|------|-----------|----------------|
| 2021 | 102 322 | 325 895 570,00 |
| 2022 | 105 427 | 335 784 995,00 |
| 2023 | 108 532 | 345 674 420,00 |

W rozpatrywanym scenariuszu roczny koszt dla płatnika publicznego wyniesie:

- W roku 2021 – **325 895 570,00 zł**;
- W roku 2022 – **335 784 995,00 zł**;
- W roku 2023 – **345 674 420,00 zł**.

Podsumowanie:

Szacunkowy roczny koszt kwalifikacji świadczenia Profil Ekspresji Genów (*Gene Expression Profiling*) wynosi od ok. **325 895 570 zł** dla populacji **102 322** pacjentów w roku **2021**, do **345 674 420 zł** przy populacji **108 532** pacjentów w roku **2023** (przy założeniu kosztu świadczenia przedstawionego w KPZ). Dla szacowanej w KPZ populacji **144 000** pacjentów, przewidywany koszt wynosił ok. **485 640 000,00 zł**.

Ograniczenia:

- Ze względu na niemożność precyzyjnego określenia wielkości docelowej populacji na podstawie danych raportowanych do NFZ w wariancie minimalnym podane wartości mają charakter szacunkowy i są obciążone niepewnością. Populacja docelowa została oszacowana na podstawie liczby pacjentów,

³¹⁹ Populację ograniczono zbliżając jej liczebność do wskazania „Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (OSCC)” przyjmując założenie, że rak płaskonabłonkowy stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów złośliwych występujących w jamie ustnej. Pires, F. R., Ramos, A. B., Oliveira, J. B. C. D., Tavares, A. S., Luz, P. S. R. D., & Santos, T. C. R. B. D. (2013). Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single oral pathology service during an 8-year period. *Journal of Applied Oral Science*, 21(5), 460-467.

u których rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”. Z dużą dozą prawdopodobieństwa można stwierdzić, że w przypadku wprowadzenia testów GEP rekomendowanych jako uzupełnienie postępowania liczba pacjentów w wariantach minimalnym będzie niedoszacowana. Ponadto przykładem niedoszacowania populacji może być liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 „C21 – Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu”, u których rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”, która w latach 2016–2018 obejmowała jednego pacjenta.

- Z uwagi na ograniczenia metodologiczne (brak możliwości określenia liczby badań GEP wykonywanych w ramach leczenia szpitalnego) niemożliwym było przedstawienie ewentualnego scenariusza przesunięcia realizacji świadczeń GEP z leczenia szpitalnego do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.
- KPZ nie podaje odpowiedniego uzasadnienia dla proponowanej wyceny świadczenia. Ceny katalogowe odnalezione dla dostępnych komercyjnie testów przekraczają wskazany przez wnioskodawcę jednostkowy koszt świadczenia (np. **OncotypeDX Breast Recurrence Score** cena: 4 620 USD³²⁰, **MammaPrint** cena: 14 000 PLN³²¹, **Oncotype DX Genomic Prostate Score Assay** cena: 4 520 USD³²², **The Afirma Gene Expression Classifier** cena: 17 873 USD³²³).
- Ekstrapolacja trendu liczby pacjentów na lata 2021-2023 na podstawie danych NFZ w wariantach minimalnym pozyskanych z lat 2016-2018 ulega zmniejszeniu. Jest to tendencja inna niż spodziewana. Zaistniała sytuacja jest wynikiem małej próby (dane tylko z 3 lat) niepozwalającej na bardziej precyzyjne oszacowanie trendu. Z uwagi na rosnącą liczbę zachorowań na nowotwory w Polsce spodziewana liczba wykonywanych badań diagnostycznych, w tym genetycznych będzie prawdopodobnie zwiększać się.
- Brak możliwości precyzyjnego oszacowania populacji wynikającej z różnorodności testów GEP (różne zestawy diagnostyczne i różne zastosowania: cel diagnostyczny, prognostyczny, predykcyjny). Większość testów GEP nadal nie jest zwalidowana i powszechnie dostępna. Dlatego też przyjęte w analizie założenia mają charakter ogólny i odnoszą się również do wskazań obecnie rozważanych. Dla porównania w dalszej części raportu przedstawiono przykładową analizę wpływu na budżet dla testu Oncotype DX we wskazaniu: predykcja korzyści z chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi ER+, HER2-, N0-N3 oraz dla testu MammaPrint we wskazaniu: predykcja korzyści z chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi - N0-N3.
- Z uwagi na rozpiętość analiz, różną dostępność testów na świecie lub braku informacji o dostępności i cenach testów GEP w Polsce do zidentyfikowanych nowotworów nie przeprowadzono takiej analizy dla każdego zidentyfikowanego testu GEP.
- Zasadnym jest przeprowadzenie procesu taryfikacji, aby oszacować rzeczywiste koszty realizacji procedury.

7.3.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji na podstawie analizy wpływu na budżet zastosowania testu Oncotype DX w predykcji korzyści z chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi ER+, HER2-, N0-3

Cel: Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków i oszczędności dla płatnika publicznego na przykładzie zastosowania zestawu diagnostycznego Oncotype DX w celu oceny zasadności zastosowania chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z rakiem piersi.

Populacja: Pacjentki z wczesnym rakiem piersi ER+, HER2-, bez zajęcia węzłów chłonnych lub do 3 węzłów zajętych.

Horyzont czasowy: 1 rok

Perspektywa: Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

³²⁰ http://www.annualreports.com/HostedData/AnnualReports/PDF/NASDAQ_GHDX_2018.pdf, dostęp z 1.02.2020

³²¹ <https://www.ecz-innowacje.pl/69/pakiet-mammaprint-blueprint>, dostęp z 1.02.2020

³²² http://www.annualreports.com/HostedData/AnnualReports/PDF/NASDAQ_GHDX_2018.pdf, dostęp z 1.02.2020

³²³ <https://thyroseq.com/physicians/test-details/cost-savings>, dostęp z 1.02.2020

Założenia:

- Niniejsza analiza została przedstawiona w perspektywie jednorocznej dla zobrazowania kosztów oraz oszczędności (wynikających z redukcji liczby chemioterapii na podstawie wyników testu GEP) dla jednego, wybranego zestawu diagnostycznego: Oncotype DX.
- W analizie przyjęto założenie, iż ocenie z zastosowaniem testu Oncotype DX będą poddane wszystkie nowozdiagnozowane pacjentki w analizowanej populacji (z wczesnym rakiem piersi ER+, HER2-, N0-N3). Diagnostyka z wykorzystaniem tego testu zostanie wykonana jeden raz.

Populacja 1 – 6 485 pacjentów rocznie

Wielkość docelowej populacji przyjęto na podstawie oszacowania eksperckiego³²⁴ [REDACTED].

Rak piersi: wczesny rak piersi ER+, HER2-, bez zajęcia węzłów chłonnych lub do 3 węzłów zajętych (N0-N3) – 350/1000 raków piersi.

Komentarz AOTMiT: Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów³²⁵ liczba nowych zachorowań na nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50) u kobiet za rok 2017 wynosi: 18 529. Tym samym szacowana według wskaźnika (350 pacjentów na 1 tys. przypadków raka piersi) populacja docelowa dla raka piersi wynosić będzie: 6 485 chorych.

Populacja 2 – 18 529 pacjentów rocznie

Wielkość docelowej populacji przyjęto na podstawie oszacowania eksperckiego³²⁶ dr hab. n. med. Beaty Jagielskiej.

Rak piersi: wczesny rak piersi ER+, HER2- – 18 529

Komentarz AOTMiT: Należy zaznaczyć, iż szacowana przez eksperta wielkość populacji docelowej jest zbieżna z liczbą nowych zachorowań na nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50) u kobiet za rok 2017 pozyskanych z danych Krajowego Rejestru Nowotworów³²⁷, która wynosi: 18 529.

Redukcja wykonywanych chemioterapii

Z uwagi na brak danych dotyczących odsetka pacjentek, u których w analizowanej populacji (pacjentki z wczesnym rakiem piersi ER+, HER2-, N0-N3) stosuje się w Polsce uzupełniającą chemioterapię w niniejszej analizie posłużono się danymi pochodzącymi z badań wpływu na podejmowane decyzje (*decision impact studies*) w populacjach europejskich. Badania te oceniały wpływ wyników testów Oncotype DX na podejmowane decyzje kliniczne związane z chemioterapią adjuwantową u pacjentek z wykrytym wczesnym rakiem piersi ER+, HER2-, N0-N3 oraz bez przeciwwskazań do chemioterapii. Wyniki badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki badań dotyczących redukcji chemioterapii na podstawie wyników testu Oncotype DX

| Badanie | Badana populacja | Komparator | Wskazanie do chemioterapii przed wykonaniem testu Oncotype DX | Wskazanie do chemioterapii po wykonaniu testu Oncotype DX / wykonane po uwzględnieniu wyników testu | Redukcja rekomendacji dla chemioterapii netto |
|---------------------------------------|---|----------------------|---|---|---|
| Blohmer 2013 ³²⁸ Niemcy | n=366 wiek=56 lat ER+, HER2-, N0-N3 | Standardowa praktyka | 209 (57,1%) | 140 (38,3%) | 18,9% ³²⁹ |

³²⁴ Z uwagi na brak dostępnych danych oszacowanie [REDACTED] jest oszacowaniem własnym

³²⁵ Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_województwa_wg_wieku, dostęp z 1.02.2020

³²⁶ Z uwagi na brak dostępnych danych oszacowanie [REDACTED] jest oszacowaniem własnym

³²⁷ Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_województwa_wg_wieku, dostęp z 1.02.2020

³²⁸ Blohmer JU, Rezai M, Kümmel S, Kühn T, Warm M, Friedrichs K, et al. Using the 21-gene assay to guide adjuvant chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer: a cost-effectiveness evaluation in the German setting. *J Med Econ* 2013;16(1):30e40.

³²⁹ Wartość redukcji chemioterapii wynikająca z różnicy wartości niezaokrąglonych dla odsetka pacjentów rekomendowanych do CHT

| Badanie | Badana populacja | Komparator | Wskazanie do chemioterapii przed wykonaniem testu Oncotype DX | Wskazanie do chemioterapii po wykonaniu testu Oncotype DX / wykonane po uwzględnieniu wyników testu | Redukcja rekomendacji dla chemioterapii netto |
|---|---|------------------------|---|---|---|
| Kuchel 2016 ³³⁰ Wielka Brytania | n=137 wiek=55 lat ER+, HER2-, N0-N3 | Rekomendacje onkologów | 69 (50,4%) | 38 (27,7%) | 22,6% ³³¹ |

Źródło: opracowanie własne

Raportowana w badaniach redukcja chemioterapii wynosiła dla populacji brytyjskiej **18,9%**, z kolei w populacji pacjentów niemieckich – **22,6%**.

Z uwzględnieniem wskazanych wartości obliczono szacowaną liczbę pacjentów, u których na podstawie wyników testu Oncotype DX można odstąpić od przeprowadzenia chemioterapii.

Tabela 36. Szacowana redukcja chemioterapii wynikająca z zastosowania testu Oncotype DX

| | Redukcja rekomendacji dla chemioterapii netto | Populacja 1 N=6 485 | Populacja 2 N=18 529 |
|-----------|---|------------------------|-------------------------|
| Wariant 1 | 18,9% | 1226 | 3502 |
| Wariant 2 | 22,6% | 1466 | 4188 |

Szacowana liczba pacjentów, u których możliwe jest odstąpienie od chemioterapii uzupełniającej na podstawie wyników oceny genetycznej z zastosowaniem testu Oncotype DX wynosi:

- Dla populacji 6485 pacjentów: od **1226** pacjentów (Wariant 1) do **1466** pacjentów (Wariant 2);
- Dla populacji 18529 pacjentów: od **3502** pacjentów (Wariant 1) do **4188** pacjentów (Wariant 2).

Jednostkowy koszt świadczenia: cena badania Oncotype DX wynosi 4 620\$³³². Przy kursie waluty na dzień 30.01.2020³³³ jednostkowy koszt badania został oszacowany na kwotę **18 046,64 zł**.

Koszty chemioterapii:

Średni koszt chemioterapii w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na podstawie danych raportowanych przez świadczeniodawców płatnikowi – Narodowemu Funduszowi Zdrowia. W celu oszacowania kosztu chemioterapii stosowanej w leczeniu uzupełniającym dla analizowanej populacji na podstawie wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego wytypowano substancje czynne stosowane w schematach chemioterapeutycznych zalecanych u chorych w leczeniu uzupełniającym, z zastosowaniem produktów rozliczeniowych właściwych dla danej substancji czynnej zidentyfikowano pacjentki otrzymujące w latach 2016–2018 zalecane schematy przy rozpoznaniu głównym ICD-10 C50 – Nowotwór złośliwy piersi (sutka). Dla wytypowanych pacjentek (oznaczonych unikatowym kodem pacjenta) zidentyfikowano koszt rozliczanych procedur obejmujących m.in. koszty związane z trybem udzielania świadczenia (tj. hospitalizacja, hospitalizacja jednego dnia, podstawowa lub kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii), koszty podstawowych i wspomagających leków stosowanych w chemioterapii oraz koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii i działań niepożądanych. Wyniki oszacowania średniego kosztu chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

³³⁰ Kuchel, A., Robinson, T., Comins, C., Shere, M., Varughese, M., Sparrow, G., ... Braybrooke, J. P. (2016). The impact of the 21-gene assay on adjuvant treatment decisions in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective study. *British journal of cancer*, 114(7), 731–736. doi:10.1038/bjc.2016.48

³³¹ Wartość redukcji chemioterapii wynikającą z różnicy wartości niezaokrąglonych dla odsetka pacjentów rekomendowanych do CHT

³³² 10-K: GENOMIC HEALTH INC. Pozyskano z: <https://www.marketwatch.com/press-release/10-k-genomic-health-inc-2019-02-28>, dostęp z: 30.01.2020. Brak danych na temat kosztu testu w Polsce, od 2020 r. Europejskie Centrum Innowacji w Otwoku zaprzestało dystrybucji testu.

³³³ Przy kursie dolara wynoszącym 3,9062 zł

Tabela 37. Średni koszt chemioterapii z zastosowaniem leków wskazanych w terapii uzupełniającej u chorych na raka piersi w latach 2016–2018

| Kategoria | 2016 | 2017 | 2018 |
|--|------------------|-------------------|-------------------|
| Koszt leków refundowanych podstawowych stosowanych w chemioterapii | 1 361 714 | 1 705 000 | 1 990 336 |
| Koszt leków refundowanych wspomagających stosowanych w chemioterapii | 1 223 071 | 3 771 749 | 7 667 625 |
| Koszt świadczeń podstawowych | 5 051 108 | 5 913 426 | 8 385 415 |
| Koszt świadczeń wspomagających | 313 274 | 721 244 | 763 058 |
| Łączny koszt chemioterapii | 7 949 166 | 12 111 419 | 18 806 433 |

W analizowanym okresie (2016-2018) produkty rozliczeniowe włączone do analizy kosztów chemioterapii rozliczone zostały u **11 457** pacjentów (zidentyfikowanych na podstawie unikatowych kodów pacjenta). Średni koszt związany z chemioterapią poniesiony przez płatnika publicznego wyniósł **3 392,43 zł** na jednego pacjenta.

Wyniki:

Dane dotyczące kosztów wykonania badań Oncotype DX w populacji docelowej oraz szacowany koszt inkrementalny wynikający ze spodziewanej redukcji chemioterapii uzupełniającej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Zestawienie szacowanych kosztów diagnostyki genetycznej z zastosowaniem testu Oncotype DX oraz kosztów redukcji chemioterapii adjuwantowej.

| | Koszty dla płatnika wynikające z wykonania badań Oncotype DX | | | Oszczędności dla płatnika wynikające z redukcji chemioterapii uzupełniającej | | | Koszt inkrementalny [PLN] |
|---------------------------------------|--|--|---|--|---|-------------------------------------|---------------------------|
| | Liczba pacjentek, u których wykonany zostanie test Oncotype DX | Jednostkowy koszt świadczenia: wykonanie testu Oncotype DX [PLN] | Koszt całkowity badań Oncotype DX dla populacji docelowej [PLN] | Liczba pacjentek, u których na podstawie wyniku testu zostanie cofnięta decyzja o chemioterapii uzupełniającej | Średni koszt chemioterapii uzupełniającej [PLN] | Koszt całkowity chemioterapii [PLN] | |
| Populacja 1 (6 485 pacjentów) | | | | | | | |
| Wariant 1 | 6 485 | 18 046,64 | 117 032 460,40 | 1226 | 3 392,43 | 4 159 119,18 | 112 873 341,22 |
| Wariant 2 | | | | 1466 | | 4 973 302,38 | 112 059 158,02 |
| Populacja 2 (18 529 pacjentów) | | | | | | | |
| Wariant 1 | 18 529 | 18 046,64 | 334 386 192,56 | 3502 | 3 392,43 | 11 880 289,86 | 322 505 902,70 |
| Wariant 2 | | | | 4188 | | 14 207 496,84 | 320 178 695,72 |

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych literaturowych i danych NFZ

W zależności od przyjętej populacji docelowej oraz szacowanej redukcji chemioterapii uzupełniającej roczny koszt inkrementalny wprowadzenia badania Oncotype DX dla płatnika publicznego wyniesie:

- dla populacji 6 485 pacjentów od **112 059 158,02 zł** do **112 873 341,22 zł**,
- dla populacji 18 529 pacjentów od **320 178 695,72 zł** do **322 505 902,70 zł**.

Podsumowanie:

Szacunkowy roczny koszt kwalifikacji świadczenia Profil Ekspresji Genów (*Gene Expression Profiling*) – zestaw diagnostyczny Oncotype DX wynosi od ok. **117 032 460,40 zł** dla populacji 6 485 pacjentów, do **334 386 192,56 zł** przy populacji 18 529 pacjentów. Biorąc pod uwagę szacowane oszczędności związane z redukcją chemioterapii łączny koszt inkrementalny wprowadzenia testów Oncotype DX wynosi w zależności od przyjętego współczynnika redukcji liczby chemioterapii od **112 059 158,02 zł** do **322 505 902,70 zł**.

Ograniczenia:

- Przedstawione w analizie założenia dotyczą zastosowania zestawu diagnostycznego u wszystkich pacjentek zgodnie z przyjętą i wskazaną przez ekspertów populacją docelową. Z uwagi na wysokie koszty badania (ok. 18 tys. zł) można rozważyć stosowanie testu tylko u pacjentek z niejasnym klinicznym wskazaniem do chemioterapii uzupełniającej. Biorąc pod uwagę powyższe, zawarte tutaj przykładowe obliczenia mogą stanowić przeszacowanie rzeczywistego wpływu, jaki wprowadzenie tych testów może mieć w Polsce.
- Ze względu na niemożność precyzyjnego określenia odsetka pacjentek z populacji docelowej, które w Polsce kierowane są na chemioterapię uzupełniającą na podstawie oceny ryzyka klinicznego oraz odsetka pacjentek z populacji docelowej, u których rekomendowana byłaby chemioterapia na podstawie wyników testu Oncotype DX dane dotyczące potencjalnej redukcji rekomendacji chemioterapii mają charakter szacunkowy i są obciążone niepewnością (test Oncotype DX był tworzony i walidowany dla innej niż polska populacja pacjentek).
- Z uwagi na krótkoterminową perspektywę w analizie nie uwzględniono kosztów odległych nawrotów lub długoterminowych zdarzeń niepożądanych, które są istotnymi czynnikami kosztowymi w ocenach ekonomicznych raka piersi.
- Średni koszt chemioterapii oszacowano dla pacjentek przyjmujących substancje czynne stosowane w schematach zalecanych w leczeniu uzupełniającym. Biorąc pod uwagę powyższe, koszty te mogą odbiegać od rzeczywistych kosztów chemioterapii w populacji docelowej tj. w populacji pacjentek z wczesnym rakiem piersi, ER+, HER2-, N0-N3.
- Z uwagi na brak danych uwzględniony w analizie horyzont czasowy obejmuje 1 rok.

7.3.4. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji na podstawie analizy wpływu na budżet zastosowania testu MammaPrint w predykcji korzyści z chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi, N0-3

Cel: Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków i oszczędności dla płatnika publicznego na przykładzie zastosowania zestawu diagnostycznego MammaPrint w celu oceny zasadności zastosowania chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z rakiem piersi.

Populacja: Pacjentki z wczesnym rakiem piersi, bez zajęcia węzłów chłonnych lub do 3 węzłów zajętych.

Horyzont czasowy: 1 rok

Perspektywa: Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Założenia:

- Niniejsza analiza została przedstawiona w perspektywie jednorocznej dla zobrazowania kosztów oraz oszczędności (wynikających z redukcji liczby chemioterapii na podstawie wyników testu GEP) dla jednego, wybranego zestawu diagnostycznego: MammaPrint.
- W analizie przyjęto założenie, iż ocenie z zastosowaniem testu MammaPrint będą poddane wszystkie nowozdiagnozowane pacjentki w analizowanej populacji (z wczesnym rakiem piersi, N0-3). Diagnostyka z wykorzystaniem tego testu zostanie wykonana jeden raz.

Populacja:

Wielkość docelowej populacji przyjęto na podstawie danych literaturowych, w których oszacowano, że w Polsce ok 53% przypadków raka piersi diagnozowanych jest w stadium zaawansowania miejscowego nowotworu^{334, 335} (według uproszczonej klasyfikacji rekomendowanej przez *European Network of Cancer*

³³⁴ Didkowska, J., & Wojciechowska, U. (2013). Breast cancer in Poland and Europe—population and statistics. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 63(2), 111-118.

³³⁵ Zgodnie z rekomendacjami *European Network of Cancer Registries/World Health Organization (ENCR/WHO)* zaawansowanie choroby powinno być rejestrowane z użyciem trzycyfrowego kodu według klasyfikacji TNM. W przypadkach, gdy nowotwór nie zostanie w zgłoszeniu określony według wymienionej klasyfikacji rejestry w Polsce stosują uproszczoną klasyfikację stopni zaawansowania,

Registries dla rejestrów populacyjnych; stadium miejscowe zaawansowania nowotworu obejmuje nowotwór ograniczony do piersi³³⁶). Uwzględniając w oszacowaniu dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, według których liczba nowych zachorowań na nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50) u kobiet za rok 2017 wynosi: 18 529, zatem szacowana populacja docelowa została ustalona na poziomie **9 820** przypadków rocznie (53% * 18 529).

Redukcja wykonywanych chemioterapii

Z uwagi na brak danych dotyczących odsetka pacjentek, u których w analizowanej populacji (pacjentki z wczesnym rakiem piersi, N0-N3) stosuje się w Polsce uzupełniającą chemioterapię w niniejszej analizie posłużono się danymi literaturowymi pochodzącymi z badania wpływu na podejmowane decyzje (*Decision Impact Studies*) w populacji pacjentów niemieckich. W badaniu tym retrospektywnie oceniano różnicę pomiędzy podjętą decyzją dot. zastosowania leczenia uzupełniającego a wynikami testu MammaPrint u pacjentek z wczesnym rakiem piersi (stopień zaawansowania I/II), N0-N3. Wyniki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki badań dotyczących redukcji chemioterapii na podstawie wyników testu MammaPrint

| Badanie | Badana populacja | Komparator | Liczba pacjentów, u których zastosowano w leczeniu uzupełniającym chemioterapię | Liczba pacjentów, u których wynik testu MammaPrint wskazywał na zastosowanie chemioterapii w leczeniu uzupełniającym | Redukcja rekomendacji dla chemioterapii netto |
|-------------------------|---|---|---|--|---|
| Gevensleben 2010 Niemcy | n=140 wiek=62,5 lata ³³⁷ stopień zaawansowania: I/II ER+/-, LN-/+ , HER2+/- | Przedstawione wyn ki dot. porównania z faktycznie przeprowadzonym leczeniem | 75 (53,6%) | 62 (44,3%) | 9,3% |

Źródło: opracowanie własne

Raportowana w badaniu redukcja chemioterapii wynosiła **9,3%**. Z zastosowaniem wskazanych wartości obliczono szacowaną liczbę pacjentów, u których na podstawie wyników testu MammaPrint można odstąpić od przeprowadzenia chemioterapii. Szacowana liczba pacjentów, u których możliwe jest odstąpienie od chemioterapii uzupełniającej wynosi **913 osób** (9,3% * 9 820).

Jednostkowy koszt świadczenia: jednostkowy koszt badania MammaPrint przyjęto na poziomie **14 000 zł**. Cena wykonania badania została pozyskana ze strony firmy Europejskie Centrum Zdrowia Otwock jedyne go zidentyfikowanego dystrybutora testu na rynku polskim³³⁸.

Koszty chemioterapii:

Średni koszt chemioterapii w przeliczeniu na jednego pacjenta przyjęto na podstawie obliczeń przedstawionych w rozdziale dot. analizy wpływu na budżet dla zestawu diagnostycznego Oncotype DX.

Wyniki:

Dane dotyczące kosztów wykonania badań MammaPrint w populacji docelowej oraz szacowany koszt inkrementalny wynikający ze spodziewanej redukcji chemioterapii uzupełniającej przedstawia tabela poniżej.

rekomendowaną przez ENCR dla rejestrów populacyjnych. Klasyfikacja ta obejmuje następujące stadia zaawansowania: rak *in situ*, **miejscowe** (nowotwór ograniczony do piersi), **regionalne** (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych) i **uogólnione** (przerzuty odległe).

³³⁶ Wojciechowska, U., Didkowska, J., Zatoński, W. A., & Chil, A. (Eds.). (2007). *Rejestracja nowotworów złośliwych: zasady i metody*. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

³³⁷ Mediana

³³⁸ Pozyskano z: <https://www.ecz-innowacje.pl/69/pakiet-mammaprint-blueprint>, dostęp: 30.01.2020

Tabela 40. Zestawienie szacowanych kosztów diagnostyki genetycznej z zastosowaniem testu MammaPrint oraz kosztów redukcji chemioterapii adjuwantowej

| Koszty dla płatnika wynikające z wykonania badań MammaPrint | | | Oszczędności dla płatnika wynikające z redukcji chemioterapii uzupełniającej | | | Koszt inkrementalny [PLN] |
|---|---|--|--|---|-------------------------------------|---------------------------|
| Liczba pacjentek, u których wykonany zostanie test MammaPrint | Jednostkowy koszt świadczenia: wykonanie testu MammaPrint [PLN] | Koszt całkowity badań MammaPrint dla populacji docelowej [PLN] | Liczba pacjentek, u których na podstawie wyniku testu zostanie cofnięta decyzja o chemioterapii uzupełniającej | Średni koszt chemioterapii uzupełniającej [PLN] | Koszt całkowity chemioterapii [PLN] | |
| 9 820 | 14 000 | 137 480 000,00 | 913 | 3 392,43 | 3 097 288,59 | 134 382 711,41 |

Źródło: opracowanie własne

Przy założonej 9,3% redukcji chemioterapii uzupełniającej roczny koszt inkrementalny wprowadzenia badania MammaPrint dla płatnika publicznego wyniesie **134 382 711,41 zł**.

Podsumowanie:

Szacunkowy roczny koszt kwalifikacji świadczenia Profil Ekspresji Genów (*Gene Expression Profiling*) – **zestaw diagnostyczny MammaPrint** wynosi ok. **137 480 000,00 zł** dla populacji **9 820** pacjentów. Biorąc pod uwagę szacowane oszczędności związane z redukcją chemioterapii łączny koszt inkrementalny wprowadzenia testów MammaPrint wynosi **134 382 711,41 zł**.

Ograniczenia:

- Powyższa analiza obarczona jest ryzykiem błędu wynikającym z oszacowania populacji docelowej. Z uwagi na brak dokładnych danych dotyczących potencjalnej grupy docelowej w populacji polskiej (pacjentki z wczesnym rakiem piersi w stadium I/II, N0-N3) w oszacowaniu zastosowano szacunki oparte na stadiach zaawansowania nowodiagnozowanych pacjentek stosowanych na potrzeby rejestrów populacyjnych.
- Przedstawione w analizie wpływu na budżet założenia dotyczą zastosowania zestawu diagnostycznego u wszystkich pacjentek dla przyjętej populacji docelowej. Z uwagi na wysokie koszty badania (ok. 14 tys. zł) można rozważyć stosowanie testu tylko u pacjentek z niejasnym klinicznym wskazaniem do chemioterapii uzupełniającej. Biorąc pod uwagę powyższe, zawarte tutaj przykładowe obliczenia mogą stanowić przeszacowanie rzeczywistego wpływu, jaki wprowadzenie tych testów może mieć w Polsce.
- Ze względu na niemożność precyzyjnego określenia odsetka pacjentek z populacji docelowej, które w Polsce kierowane są na chemioterapię uzupełniającą na podstawie oceny ryzyka klinicznego oraz odsetka pacjentek z populacji docelowej, u których rekomendowana byłaby chemioterapia na podstawie wyników testu MammaPrint, dane dotyczące potencjalnej redukcji rekomendacji chemioterapii mają charakter szacunkowy i są obarczone niepewnością (test MammaPrint był tworzony i walidowany dla innej niż polska populacja pacjentek). Ponadto, odnalezione dla przyjętej w analizie populacji docelowej, badania raportują niski odsetek redukcji zaleceń netto dot. chemioterapii uzupełniającej (9,3%). W badaniach *decision impact studies* oceniających stosowanie testu MammaPrint tylko u pacjentek z wczesnym rakiem, ER+, HER2- raportowane wyniki wskazują na wyższą użyteczność kliniczną tego testu.
- Z uwagi na krótkoterminową perspektywę w analizie nie uwzględniono kosztów odległych nawrotów lub długoterminowych zdarzeń niepożądanych, które są istotnymi czynnikami kosztowymi w ocenach ekonomicznych raka piersi.
- Średni koszt chemioterapii oszacowano dla pacjentek przyjmujących substancje czynne stosowane w schematach zalecanych w leczeniu uzupełniającym. Biorąc pod uwagę powyższe, koszty te mogą odbiegać od rzeczywistych kosztów chemioterapii w populacji docelowej tj. w populacji pacjentek z wczesnym rakiem piersi, N0-N3.
- Z uwagi na brak danych uwzględniony w analizie horyzont czasowy obejmuje 1 rok.

8. Ocena proponowanego sposobu finansowania

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie kosztów wnioskowanych świadczeń przedstawionych w KPZ.

Tabela 41. Proponowana wycena świadczenia GEP na podstawie Kart Problemu Zdrowotnego.

| Rodzaj kosztu | Cena brutto |
|---|--------------------|
| Materiały jednorazowe (probówki 0,2 i 1,5 ml, końcówki do pipet, rękawiczki jednorazowe, wydruki i dokumentacja badania, gotowe płytki do PCR, szkiełka z macierzami) | 50,00 zł |
| Odczynniki (zestaw odczynników do syntezy cDNA, zestaw odczynników, startery dla genu (genów) badanych oraz referencyjnych, płytki do reakcji, folia adhezyjna do płytek reakcyjnych) | 2 000,00 zł |
| Sprzęt (termocykler do real-time PCR, wirówka, spektrofotometr, aparat do elektroforezy, system dokumentacji żelów agarozowych, laminar, skaner do mikromacierzy) | 200,00 zł |
| Wykonanie (sprawdzenie jakości i ilości RNA, przygotowanie rozcieńczeń, synteza cDNA, ocena ekspercka diagnosty, przygotowanie wyn ku diagnostycznego wraz z interpretacją) | 200,00 zł |
| Suma koszty bezpośrednie | 2 450,0 zł |
| Koszty pośrednie – 30% kosztów bezpośrednich (w tym: woda, energia, gaz, telefony, lokal, najem, administracja, serwis sprzętu, personel IT, nieudane badania) | 735,00 zł |
| Suma koszty bezpośrednie i pośrednie | 3 185,00 zł |

Źródło: KPZ

Powyższe zestawienie kosztów wykonania wnioskowanego świadczenia, wykonane na podstawie KPZ, pokazuje, że całkowite koszty badania Profilowanie Ekspresji Genów wynosi 3 185 zł, przy czym koszty bezpośrednie wykonania ww. badań kształtują się na poziomie 2 450 zł. W KPZ założono, że koszty pośrednie stanowią po 30% kosztów bezpośrednich, co wynosi odpowiednio: 735,00 zł.

Należy podkreślić, że wskazane przez ekspertów szacunkowe koszty wykonania testów GEP są o kilkakrotnie wyższe i na przykładzie testów stosowanych w raku piersi (Oncotype, Prosigna lub Mammaprit) wynoszą ok. 12 000-15 000 zł.

Jednocześnie należy zaznaczyć, iż pomimo wysokich kosztów dostępnych obecnie w Polsce i za granicą zestawów diagnostycznych GEP, koszt samej metody profilowania ekspresji genów w zależności od zastosowanej technologii (mikromacierze oligonukleotydowe / sekwencjonowanie transkryptomu / RT-PCR) jest niższy. Koszt badań profilowania ekspresji genów oferowanych przez polskie laboratoria waha się w zależności od ilości genów ocenianych oraz ilości genów referencyjnych w granicach od ok 2000 zł wzwyż³³⁹ a w większości laboratoriów podlega indywidualnej wycenie. W związku z powyższym w Polsce trwają prace nad opracowaniem i opatentowaniem profili ekspresji genów, które można byłoby wprowadzić w niższej cenie w porównaniu do obecnie wykonywanych testów za granicą. W ramach grantu NCBiR trwają polskie badania pt. „Genomiczne i proteomiczne profilowanie nowotworów tarczycy za pomocą badań wielkoskalowych dla oceny różnic między podtypami histologicznymi oraz ich kliniczną agresywnością” w ramach których trwa opracowanie polskiego klasyfikatora molekularnego złośliwości guzów tarczycy. Co potencjalnie może wskazywać, że koszty tego badania będą w przyszłości niższe, jeśli nie będzie konieczności wykonywania ich poza granicami kraju.

³³⁹ Pozyskano z: https://www.amplicon.pl/expression_estimator/, dostęp 07.02.2020 r.

9. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne – analiza kliniczna

- Augustovski 2015** Augustovski, F., Soto, N., Caporale, J., Gonzalez, L., Gibbons, L., & Ciapponi, A. (2015). Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 152(3), 611-625. doi:10.1007/s10549-015-3483-3
- Blok 2018** Blok, E. J., Bastiaannet, E., van den Hout, W. B., Liefers, G. J., Smit, V. T. H. B. M., Kroep, J. R., & van de Velde, C. J. H. (2018). Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer treatment reviews*, 62, 74-90.
- Carlson 2013** Carlson, J. J., & Roth, J. A. (2013). The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 141(1), 13-22. doi:10.1007/s10549-013-2666-z
- Chang 2017** Chang, M., Souter, L. H., Kamel-Reid, S., Rutherford, M., Bedard, P., Trudeau, M., . . . Eisen, A. (2017). Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Current Oncology*, 24(5), e403-e422. doi:http://dx.doi.org/10.3747/co.24.3595
- EUnetHTA 2018** EUnetHTA Joint Action 3 WP4 (2018). Added value of using the gene expression signature test MammaPrint for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer. Pozyskano z: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA_assessment_mammaprint_final.pdf dostęp z 12.02.2019
- Haessler 2007** Haessler J., Shaughnessy J. D., Zhan F., et al. (2007). Benefit of Complete Response in Multiple Myeloma Limited to High-Risk Subgroup Identified by Gene Expression Profiling. [w]: *Clin Cancer Res* 2007;13(23) December 1, 2007
- Hornberger 2012** Hornberger, J., Alvarado, M. D., Rebecca, C., Gutierrez, H. R., Yu, T. M., & Gradishar, W. J. (2012). Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 104(14), 1068-1079. doi:10.1093/jnci/djs261
- Hose 2019** Hose D., Beck S., Salwender H., et al. (2019). Prospective target assessment and multimodal prediction of survival for personalized and risk-adapted treatment strategies in multiple myeloma in the GMMG-MM5 multicenter trial. [w]: *Journal of Hematology & Oncology* (2019) 12:65.
- Issa 2015** Issa, A. M., Chaudhari, V. S., & Marchant, G. E. The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. 277-286.
- KCE 2015** San Miguel, L., Vlayen, J., De Laet, C., (2015). Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer – a Rapid Assessment. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 237. D/2015/10.273/13.
- Kuderer 2009** Kuderer, N. M., & Lyman, G. H. (2009). Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. *Cancer Invest*, 27(9), 885-890. doi:10.3109/07357900903275142
- Lamond 2013** Lamond, N. W., Skedgel, C., & Younis, T. (2013). Is the 21-gene recurrence score a cost-effective assay in endocrine-sensitive node-negative breast cancer?. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 13(2), 243-250.
- Lopez 2016** Lopez, N. E., Weiss, A. C., Robles, J., Fanta, P., & Ramamoorthy, S. L. (2016). A systematic review of clinically available gene expression profiling assays for stage II colorectal cancer: initial steps toward genetic staging. *Am J Surg*, 212(4), 700-714. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.06.019
- Lu 2009** Lu, A. T. T., Salpeter, S. R., Reeve, A. E., Eschrich, S., Johnston, P. G., Barrier, A. J., ... & Lin, A. Y. (2009). Gene expression profiles as predictors of poor outcomes in stage II colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical colorectal cancer*, 8(4), 207-214.
- Lyman 2006** Lyman, G. H., & Kuderer, N. M. (2006). Gene expression profile assays as predictors of recurrence-free survival in early-stage breast cancer: a metaanalysis. *Clin Breast Cancer*, 7(5), 372-379. doi:10.3816/CBC.2006.n.053
- Marchionni 2008a** Marchionni, L., Wilson, R. F., Wolff, A. C., Marinopoulos, S., Parmigiani, G., Bass, E. B., & Goodman, S. N. (2008). Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med*, 148(5), 358-369.
- Marrone 2015** Marrone, M., Stewart, A., & Dotson, W. D. (2015). Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med*, 17(7), 519-532. doi:10.1038/gim.2014.140.

- Read 2014** Read, J. A., Koff, J. L., Nastoupil, L. J., Williams, J. N., Cohen, J. B., & Flowers, C. R. (2014). Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: a meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 14(6), 460-467. doi:10.1016/j.clml.2014.05.002
- Santhanam 2016** Santhanam, P., Khthir, R., Gress, T., Elkadry, A., Olajide, O., Yaqub, A., & Driscoll, H. (2016). Gene expression classifier for the diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a meta-analysis. *Med Oncol*, 33(2), 14. doi:10.1007/s12032-015-0727-3
- Scope 2017** Scope, A., Essat, M., Pandor, A., Rafia, R., Ward, S. E., Wyld, L., . . . Woods, H. B. (2017). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide selection of chemotherapy regimens in breast cancer management: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*, 33(1), 32-45. doi:10.1017/s0266462317000034
- Van Laar 2012** Van Laar R. K. (2012). Genomic signatures for predicting survival and adjuvant chemotherapy benefit in patients with non-small-cell lung cancer. *BMC Medical Genomics* 2012, 5:30
- Ward 2013** Ward, S., Scope, A., Rafia, R., Pandor, A., Harnan, S., Evans, P., & Wyld, L. (2013). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment*, 17(44).

Badania pierwotne i wtórne – analiza ekonomiczna

- Bentley 2014** Bentley Tanya G. K. et. al. (2014). Cost effectiveness of a 92-gene assay for the diagnosis of metastatic cancer. *Journal of Medical Economics* Vol. 17, No. 8, 2014, 527–537.
- Bacchi 2010** Bacchi, C. E., Prisco, F., Carvalho, F. M., Ojopi, E. B., & Saad, E. D. (2010). Potential economic impact of the 21-gene expression assay on the treatment of breast cancer in Brazil. *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 56(2), 186-191.
- Blank 2015** Blank, P. R., Filipits, M., Dubsky, P., Gutzwiller, F., Lux, M. P., Brase, J. C., ... & Szucs, T. D. (2015). Cost-effectiveness analysis of prognostic gene expression signature-based stratification of early breast cancer patients. *Pharmacoeconomics*, 33(2), 179-190.
- Blohmer 2013** Blohmer, J. U., Rezai, M., Kümmel, S., Kühn, T., Warm, M., Friedrichs, K., ... & Eiermann, W. (2013). Using the 21-gene assay to guide adjuvant chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer: a cost-effectiveness evaluation in the German setting. *Journal of medical economics*, 16(1), 30-40.
- Blok 2018** Blok, E. J., Bastiaannet, E., van den Hout, W. B., Liefers, G. J., Smit, V. T. H. B. M., Kroep, J. R., & van de Velde, C. J. H. (2018). Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer treatment reviews*, 62, 74-90.
- Bonastre 2014** Bonastre, J., Marguet, S., Lueza, B., Michiels, S., Delalogue, S., & Saghatchian, M. (2014). Cost effectiveness of molecular profiling for adjuvant decision making in patients with node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(31), 3513-3519.
- Chen 2010** Er Chen, M., Tong, K. B., & Malin, J. L. (2010). Cost-effectiveness of 70-gene MammaPrint signature in node-negative breast cancer. *Am J Manag Care*, 16(12), e333-e342.
- Cosler 2009** Cosler, L. E., & Lyman, G. H. (2009). Economic analysis of gene expression profile data to guide adjuvant treatment in women with early-stage breast cancer. *Cancer investigation*, 27(10), 953-959.
- Davidson 2013** Davidson, J. A., Cromwell, I., Ellard, S. L., Lohrisch, C., Gelmon, K. A., Shenkier, T., ... & Taylor, M. (2013). A prospective clinical utility and pharmacoeconomic study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay in oestrogen receptor positive node negative breast cancer. *European Journal of Cancer*, 49(11), 2469-2475.
- Exner 2014** Exner, R., Bago-Horvath, Z., Bartsch, R., Mittlboeck, M., Retel, V. P., Fitzal, F., ... & Jakesz, R. (2014). The multigene signature MammaPrint impacts on multidisciplinary team decisions in ER+, HER2- early breast cancer. *British journal of cancer*, 111(5), 837.
- Govers 2013** Govers, T. M., Takes, R. P., Karakullukcu, B., Hannink, G., Merks, M. A., Grutters, J. P., & Rovers, M. M. (2013). Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: a modeling study of the cost-effectiveness. *Oral oncology*, 49(8), 771-777.
- Gustavsen 2014** Gustavsen G., Schroeder B., Kennedy P.(2014). Health Economic Analysis of Breast Cancer Index in Patients With ER+, LN- Breast Cancer. *W: Am J Manag Care*. 2014;20(8):e302-e310
- Hannouf 2014** Hannouf, M. B., Xie, B., Brackstone, M., & Zaric, G. S. (2014). Cost effectiveness of a 21-gene recurrence score assay versus Canadian clinical practice in post-menopausal women with early-stage estrogen or progesterone-receptor-positive, axillary lymph-node positive breast cancer. *Pharmacoeconomics*, 32(2), 135-147.

- Hannouf 2017** Hannouf, M. B., Winqvist, E., Mahmud, S. M., Brackstone, M., Sarma, S., Rodrigues, G., ... & Zaric, G. S. (2017). Cost-effectiveness of using a gene expression profiling test to aid in identifying the primary tumour in patients with cancer of unknown primary. *The pharmacogenomics journal*, 17(3), 286.
- Harnan 2019** Harnan, S., Tappenden, P., Cooper, K., Stevens, J., Bessey, A., Rafia, R., ... & Brown, J. (2019). Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis.
- Holt 2013** Holt, S., Bertelli, G., Humphreys, I., Valentine, W., Durrani, S., Pudney, D., ... & Brinkworth, E. (2013). A decision impact, decision conflict and economic assessment of routine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ER-positive breast cancer in the UK. *British journal of cancer*, 108(11), 2250.
- Hornberger 2012** Hornberger, J., Alvarado, M. D., Rebecca, C., Gutierrez, H. R., Yu, T. M., & Gradishar, W. J. (2012). Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 104(14), 1068-1079. doi:10.1093/jnci/djs261
- Hornberger 2013** Hornberger J. et. al. (2013). Cost-Effectiveness of Gene-Expression Profiling for Tumor-Site Origin. *Value in Health* 16 (2013):45-56
- Jahn 2015** Jahn B., Rochau U., Kurzthaler C., et. al. (2015). Cost effectiveness of personalized treatment in women with early breast cancer: the application of OncotypeDX and Adjuvant! Online to guide adjuvant chemotherapy in Austria. *W: SpringerPlus* (2015) 4:752.
- Katz 2015** Katz, G., Romano, O., Foa, C., Vataire, A. L., Chantelard, J. V., Hervé, R., ... & Salmon, R. (2015). Economic impact of gene expression profiling in patients with early-stage breast cancer in France. *PLoS One*, 10(6), e0128880.
- KCE 2015** San Miguel, L., Vlayen, J., De Laet, C., (2015). Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer – a Rapid Assessment. *Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 237. D/2015/10.273/13.*
- KCE 2018** San Miguel, L., Dubois, C., Gerkens, S., Harrison, J., Hulstaert, F. (2018). MammaPrint test for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. *Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).KCE Reports 298. D/2018/10.273/09.*
- Kip 2015** Kip, M., Monteban, H., & Steuten, L. (2015). Long-term cost-effectiveness of Oncotype DX versus current clinical practice from a Dutch cost perspective. *Journal of comparative effectiveness research*, 4(5), 433-445.
- Klang 2010** Klang, S. H., Hammerman, A., Liebermann, N., Efrat, N., Doberne, J., & Hornberger, J. (2010). Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli-managed health-care organization. *Value in Health*, 13(4), 381-387.
- Kondo 2012** Kondo, M., Hoshi, S. L., Ishiguro, H., & Toi, M. (2012). Economic evaluation of the 70-gene prognosis-signature (MammaPrint) in hormone receptor-positive, lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor type 2-negative early stage breast cancer in Japan. *Breast cancer research and treatment*, 133(2), 759-768.
- Labourier 2016** Labourier, E. (2016). Utility and cost-effectiveness of molecular testing in thyroid nodules with indeterminate cytology. *Clinical endocrinology*, 85(4), 624-631.
- Lamond 2012** Lamond, N. W., Skedgel, C., Rayson, D., Lethbridge, L., & Younis, T. (2012). Cost-utility of the 21-gene recurrence score assay in node-negative and node-positive breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 133(3), 1115-1123.
- Lamond 2013** Lamond, N. W., Skedgel, C., & Younis, T. (2013). Is the 21-gene recurrence score a cost-effective assay in endocrine-sensitive node-negative breast cancer?. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 13(2), 243-250.
- Lee 2014** Lee L., How J., Tabah R., Mitmaker E., (2014). Cost-Effectiveness of Molecular Testing for Thyroid Nodules With Atypia of Undetermined Significance Cytology. *W: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, August 2014, 99(8):2674–2682.
- Marchionni 2008b** Marchionni, L., Wilson, R. F., Marinopoulos, S. S., Wolff, A. C., Parmigiani, G., Bass, E. B., & Goodman, S. N. (2008). Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes..
- Marino 2011** Marino P., Siani C., Bertucci F., et. al. (2011). Economic issues involved in integrating genomic testing into clinical care: the case of genomic testing to guide decision-making about chemotherapy for breast cancer patients. *W: Breast Cancer Res Treat* (2011) 129:401–409
- Marrone 2015** Marrone, M., Stewart, A., & Dotson, W. D. (2015). Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med*, 17(7), 519-532. doi:10.1038/gim.2014.140.

| | |
|---|---|
| Oestreicher 2005 | Oestreicher, N., Ramsey, S. D., Linden, H. M., McCune, J. S., van't Veer, L. J., Burke, W., & Veenstra, D. L. (2005). Gene expression profiling and breast cancer care: what are the potential benefits and policy implications?. <i>Genetics in Medicine</i> , 7(6), 380. |
| OHTAC 2010 | Secretariat, M. A. (2010). Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. <i>Ontario health technology assessment series</i> , 10(23), 1. |
| Retel 2010 | Retèl, V. P., Joore, M. A., Knauer, M., Linn, S. C., Hauptmann, M., & van Harten, W. H. (2010). Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus St. Gallen guidelines and Adjuvant Online for early breast cancer. <i>European journal of cancer</i> , 46(8), 1382-1391. |
| Retel 2012a | Retèl, V. P., Joore, M. A., Linn, S. C., Rutgers, E. J., & van Harten, W. H. (2012). Scenario drafting to anticipate future developments in technology assessment. <i>BMC research notes</i> , 5(1), 442. |
| Retel 2012b | Retèl, V. P., Joore, M. A., & van Harten, W. H. (2012). Head-to-head comparison of the 70-gene signature versus the 21-gene assay: cost-effectiveness and the effect of compliance. <i>Breast cancer research and treatment</i> , 131(2), 627-636 |
| Retel 2013a | Retel, V. P., Joore, M. A., Drukker, C. A., Bueno-de-Mesquita, J. M., Knauer, M., Van Tinteren, H., ... & van Harten, W. H. (2013). Prospective cost-effectiveness analysis of genomic profiling in breast cancer. <i>European journal of cancer</i> , 49(18), 3773-3779. |
| Retel 2013b | Retèl, V. P., Grutters, J. P., van Harten, W. H., & Joore, M. A. (2013). Value of research and value of development in early assessments of new medical technologies. <i>Value in health</i> , 16(5), 720-728. |
| Roth 2014 | Roth A. Joshua (2014). Cost-Effectiveness of a 14-Gene Risk Score Assay to Target Adjuvant Chemotherapy in Early Stage Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. <i>The Oncologist</i> 2014; 19: 466–476. |
| Rouzier 2013 | Rouzier R., Pronzato P., Chereau E., et. al. (2013). Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. <i>W: Breast Cancer Res Treat</i> (2013) 139:621–637. |
| Seguí 2014 | Seguí, M. Á., Crespo, C., Cortés, J., Lluch, A., Brosa, M., Becerra, V., ... & Gracia, A. (2014). Genomic profile of breast cancer: cost-effectiveness analysis from the Spanish National Healthcare System perspective. <i>Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research</i> , 14(6), 889-899. |
| Shapiro 2017 | Shapiro, S., Pharaon, M., & Kellermeyer, B. (2017). Cost-effectiveness of gene expression classifier testing of indeterminate thyroid nodules utilizing a real cohort comparator. <i>Otolaryngology–Head and Neck Surgery</i> , 157(4), 596-601. |
| Smartt 2010 | Smartt P. (2010) A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer <i>HSAC Report</i> 2010; 3(16). |
| Smyth 2015 | Smyth, L., Watson, G., Walsh, E. M., Kelly, C. M., Keane, M., Kennedy, M. J., ... & O'Connor, M. (2015). Economic impact of 21-gene recurrence score testing on early-stage breast cancer in Ireland. <i>Breast cancer research and treatment</i> , 153(3), 573-582. |
| Ward 2013 | Ward, S., Scope, A., Rafia, R., Pandor, A., Harnan, S., Evans, P., & Wyld, L. (2013). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. <i>Health technology assessment</i> , 17(44). |
| Wu 2016 | Wu, J. X., Lam, R., Levin, M., Rao, J., Sullivan, P. S., & Yeh, M. W. (2016). Effect of malignancy rates on cost-effectiveness of routine gene expression classifier testing for indeterminate thyroid nodules. <i>Surgery</i> , 159(1), 118-129. |
| Yang 2012 | Yang, M., Rajan, S., & Issa, A. M. (2012). Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: a decision-analytic model. <i>Cancer</i> , 118(20), 5163-5170. |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe | |
| ASCO 2019 | Eggerer, S. E., Rumble, R. B., Armstrong, A. J., Morgan, T. M., Crispino, T., Cornford, P., ... & Klein, E. A. (2019). Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , JCO-19. |
| ASCO 2017 | Krop, I., Ismaila, N., Andre, F., Bast, R.C., Barlow, W., Collyar, D.E., Hammond, M.E., Kuderer, N.M., Liu, M.C., Menzel, R.G., Van Poznak, C., Wolff, A.C., Stearns, V. (2017) Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. <i>J Clin Oncol</i> . 2017 Aug 20;35(24):2838-2847 |
| CCO 2016 | Chang, M. C. (2016). Clinical Utility of Multigene Profiling Assays in Invasive Early-Stage Breast Cancer. <i>Cancer Care Ontario</i> . |

- EGAPP 2016** Calonge, N., Klein, R. D., Berg, J. S., Campos-Outcalt, D., Djulbegovic, B., Ganiats, T. G., ... & Richards, C. S. (2016). Recommendations from the EGAPP Working Group: does the use of Oncotype DX tumor gene expression profiling to guide treatment decisions improve outcomes in patients with breast cancer?. *GENETICS IN MEDICINE*, 18(8), 770-779.
- ESMO 2015a** Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., ... & Cardoso, F. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 26(suppl_5), v8-v30.
- ESMO 2015b** Fizazi, K., Greco, F. A., Pavlidis, N., Daugaard, G., Oien, K., & Pentheroudakis, G. (2015). Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(suppl_5), v133-v138.
- ESMO 2016** Ladetto, M., Buske, C., Hutchings, M., Dreyling, M., Gaidano, G., Le Gouill, S., ... & the ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. (2016). ESMO consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for prognostic tools in mature B-cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia. *Annals of Oncology*, 27(12), 2149-2160.
- ESMO 2019** Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., ... & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30, 1194–1220.
- Mayo Clinic 2013 [Mikhael 2013]** Mikhael, J. R., Dingli, D., Roy, V., Reeder, C. B., Buadi, F. K., Hayman, S. R., ... & Lin, Y. (2013, April). Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 88, No. 4, pp. 360-376). Elsevier.
- NCCN 2020a** National Comprehensive Cancer Network. (2020). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Colon Cancer. Version, 1. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020
- NCCN 2020b** National Comprehensive Cancer Network. (2020). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Cutaneous Melanoma. Version, 1. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020
- NCCN 2020c** National Comprehensive Cancer Network. (2020). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Multiple Myeloma. Version, 2. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020
- NCCN 2020d** National Comprehensive Cancer Network. (2020). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version, 2. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020
- NCCN 2020e** National Comprehensive Cancer Network. (2020). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Occult Primary. (Cancer of Unknown Primary). Version, 1. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020
- NCCN 2020f** National Comprehensive Cancer Network. (2020). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Rectal Cancer. Version, 1. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020
- NCCN 2019a** National Comprehensive Cancer Network. (2019). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Breast Cancer Version, 1. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020
- NCCN 2019b** National Comprehensive Cancer Network. (2019). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Uveal Melanoma. Version, 1. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020
- NCCN 2019c** National Comprehensive Cancer Network. (2019). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Prostate Cancer. Version, 4. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020
- NCCN 2019d** National Comprehensive Cancer Network. (2019). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Thyroid Carcinoma. Version, 2. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp 29.01.2020
- NCCN 2018** NCCN (2018). Cutaneous Melanoma. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf, dostęp 11.02.2019
- NCCN 2016** Pal, S. K., Agarwal, N., Boorjian, S. A., Hahn, N. M., Siefker-Radtke, A. O., Clark, P. E., & Plimack, E. R. (2016). National Comprehensive Cancer Network recommendations on molecular profiling of advanced bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 34(27), 3346.
- NICE 2018** Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Diagnostics guidance [DG34] Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34>, dostęp z 11.02.2019

NICE 2010 National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010). Metastatic Malignant Disease of Unknown Primary Origin. Diagnosis and Management of Metastatic Malignant Disease of Unknown Primary Origin. NICE. [CG104]. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg104/chapter/1-Guidance>, dostęp 11.02.2019

St Gallen 2019 Burstein, H. J., Curigliano, G., Loibl, S., Dubsy, P., Gnant, M., Poortmans, P., ... & Senn, H. J. (2019). Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*, 30(10), 1541-1557.

St Gallen 2017 Curigliano, G., Burstein, H. J., P Winer, E., Gnant, M., Dubsy, P., Loibl, S., ... & Thürlimann, B. (2017). De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*, 28(8), 1700-1712.

St Gallen 2015 Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M., ... & Baselga, J. (2015). Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology*, 26(8), 1533-1546.

Opinie eksperckie

[Redacted]

Jagielska 2020 Opinia ekspercka dr n. med. Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej z dn. 16.01.2020

[Redacted]

Kochański 2020 Opinia ekspercka prof. dr hab. Andrzej Kochański, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej z dn. 14.01.2020

[Redacted]

Krzakowski 2019 Opinia ekspercka prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej z dn. 25.03.2019

Sąsiadek 2018 Opinia ekspercka prof. dr hab. Maria Małgorzata Sąsiadek, Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej z dn. 19.04.2018

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Pozostałe publikacje

Albanell 2012 Albanell J, Gonzalez A, Ruiz-Borrego M et al. (2012). Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann. Oncol.* 23(3), 625–631.

Arango 2005 Arango, D., Laiho, P., Kokko, A., Alhopuro, P., Sammalkorpi, H., Salovaara, R., ... & Järvinen, H. (2005). Gene-expression profiling predicts recurrence in Dukes' C colorectal cancer. *Gastroenterology*, 129(3), 874-884.

Armes 2003 Armes, J. E., Price, G., & Venter, D. J. (2003, July). The use of gene expression profiling in tumour classification and management. In *Cancer Forum* (Vol. 27, No. 2, p. 106). The Cancer Council Australia.

ASCO 2018 American Society of Clinical Oncology. (2018). Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Methodology Supplement*. Pozyskano z: https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.2017.76.6394/suppl_file/ms_2017.766394.pdf, dostęp 11.02.2019

Bao 2008 Bao, T., & Davidson, N. E. (2008). Gene expression profiling of breast cancer. *Advances in surgery*, 42, 249-260.

- BCBSNC 2019** BlueCross, BlueShield of North Carolina (2019). Microarray-Based Gene Expression Profile Testing for Multiple Myeloma Risk Stratification AHS-B0002. Pozyskano z: https://www.bluecrossnc.com/sites/default/files/document/attachment/services/public/pdfs/medical_policy/microarray-based_gene_expression_profile_testing_for_multiple_myeloma.pdf, dostęp 27.01.2020
- Berry 2017** Berry, D., Materin, M., A. (2017). Gene Expression Profiling in Uveal Melanoma. *American Academy of Ophthalmology. EyeNet Magazine*. Jul 2017, 35-37.
- Blohmer 2013** Blohmer JU, Rezai M, Kümmel S, Kühn T, Warm M, Friedrichs K, et al. Using the 21-gene assay to guide adjuvant chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer: a cost-effectiveness evaluation in the German setting. *J Med Econ* 2013;16(1):30e40.
- Budzyński 2014** Budzyński, M., Grenda, A., Filip, A., A., (2014) Cząsteczki mikroRNA jako istotny składnik mechanizmów regulacji ekspresji genów związanych z nowotworami. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 64 (1), 48-60.
- Cardoso 2016** Cardoso, F., van't Veer, L. J., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delaloge, S., ... & Glas, A. M. (2016). 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 717-729.
- Cooper 2009** Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., ... & Sherman, S. I. (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 19(11), 1167-1214.
- Didkowska 2019** Didkowska, J., Wojciechowska, U., Czadreny, K., Olasek, P., Ciuba, A. (2019). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa
- Didkowska 2013** Didkowska, J., & Wojciechowska, U. (2013). Breast cancer in Poland and Europe—population and statistics. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 63(2), 111-118.
- Duma 2019** Duma, N., Santana-Davila, R., & Molina, J. R. (2019). Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 94, No. 8, pp. 1623-1640). Elsevier.
- Eiermann 2013** Eiermann W, Rezai M, Kummel S et al. (2013). The 21- gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann. Oncol.* 24(3), 618–624.
- Fan 2006** Fan C, Oh DS, Wessels L et al (2006) Concordance among geneexpression- based predictors for breast cancer. *N Engl J Med.* 355:560–569
- Gluz 2016** Gluz, O., Nitz, U. A., Christgen, M., Kates, R. E., Shak, S., Clemens, M., ... & Kusche, M. (2016). West German Study Group Phase III PlanB Trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol*, 34(20), 2341-2349.
- Gourley 2014** Gourley, C., McCavigan, A., Perren, T., Paul, J., Michie, C. O., Churchman, M., ... & Hill, L. A. (2014). Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) as a predictor of outcome following bevacizumab
- Grząsko 2018** Grząsko, N., Jamrozak, K., Dmoszyńska, A., Giannopoulos, K., (2018). Nowe terapie w leczeniu szpiczaka z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. *Acta Haematologica Polonica*. 49(3), 102-111.
- Hainsworth 2019** Hainsworth, J., D., Greco, F., A., (2019) Poorly differentiated cancer from an unknown primary site. *UpToDate*, Mar 03, 2017, 1-16.
- Hassett 2012** Hassett, M. J., Silver, S. M., Hughes, M. E., Blayney, D. W., Edge, S. B., Herman, J. G., ... & Theriault, R. (2012). Adoption of gene expression profile testing and association with use of chemotherapy among women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30(18), 2218.
- Hornberger 2005** Hornberger, J., Cosler, L. E., & Lyman, G. H. (2005). Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care*, 11(5), 313-324. Pozyskano z: <https://www.ajmc.com/journals/issue/2005/2005-05-vol11-n5/may05-2030p313-324> dostęp 27.01.2020
- Hulik 2019** Hulik, P.J., Raby, B. A. Tirnauer, J. S. (2019). Next-generation DNA sequencing (NGS): Principles and clinical applications. *UpToDate* Jan 03, 2019 r.
- Jarząb 2004** Jarząb, B., Gubała, E., & Lange, D. (2004). Mikromacierze DNA i profil ekspresji genów raka brodawkowatego tarczycy. IV Konferencja Sekcji Endokrynologii Molekularnej PTE.
- Kim 2018** Kim, M. S., Kim, D., & Kim, J. R. (2018). Stage-Dependent Gene Expression Profiling in Colorectal Cancer. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*

- Kopetz 2015** Kopetz, S., Taberero, J., Rosenberg, R., Jiang, Z. Q., Moreno, V., Bachleitner-Hofmann, T., ... & Capellà, G. (2015). Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence in stage II colorectal cancer patients more accurately than clinical factors. *The oncologist*, 20(2), 127.
- Kuchel 2016** Kuchel, A., Robinson, T., Comins, C., Shere, M., Varughese, M., Sparrow, G., ... Braybrooke, J. P. (2016). The impact of the 21-gene assay on adjuvant treatment decisions in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective study. *British journal of cancer*, 114(7), 731–736. doi:10.1038/bjc.2016.48
- Lawrence 2014** Lawrence, H. J., Brand, T. C., Burke, E., Denes, B., Knezevic, D., Maddala, T., & Tsiatis, A. C. (2014, October). The development and validation of a 17-gene prostate cancer assay: summary of current and evolving evidence. In annual PCF meeting. Pozyskano z: <https://www.epostersonline.com/aua2014/node/516> dostęp 27.01.2020
- LMG 2019** Lab Management Guidelines (2019). Myeloma Prognostic Risk Signature (MyPRS). eviCore healthcare. Pozyskano z: <https://www.evicore.com/-/media/files/evicore/clinical-guidelines/solution/lab-management/healthplan/myeloma-prognostic-risk-signature-myprs.pdf>, dostęp 27.01.2020
- Lux 2010** Lux, M. P., Wöckel, A., Benedict, A., Buchholz, S., Harbeck, N., Kreienberg, R., ... & Distler, W. (2010). Cost-effectiveness analysis of anastrozole versus tamoksyfen in adjuvant therapy for early-stage breast cancer—a health-economic analysis based on the 100-month analysis of the ATAC trial and the German health system. *Oncology Research*
- Lyman 2007** Lyman, G. H., Cosler, L. E., Kuderer, N. M., & Hornberger, J. (2007). Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 109(6), 1011-1018
- Markowski 2013** Markowski, J., Jarzab, M., Oczko-Wojciechowska, M., Tyszkiewicz, T., Witkowska, M., Kowalska, M., ... & Paluch, J. (2013). Profil ekspresji genów w raku płaskonabłonkowym krtani in vivo przy użyciu mikromacierzy oligonukleotydowych wysokiej gęstości. *Polski Przegląd Otorynolaryngologiczny*, 2(2), 63-69.
- Maurer 2019** Maurer, H. C., Holmstrom, S. R., He, J., Laise, P., Su, T., Ahmed, A., ... & Genkinger, J. M. (2019). Experimental microdissection enables functional harmonisation of pancreatic cancer subtypes. *Gut*, gutjnl-2018.
- Medlow 2018** Medlow, P. W., Steele, C. J., McCavigan, A. M., Reardon, W., Brown, C. M., Lambe, S. M., ... & Berge, V. (2018). Analytical validation of a prognostic prostate cancer gene expression assay using formalin fixed paraffin embedded tissue. *BMC medical genomics*, 11(1), 1-11.
- MML 2017** Molecular Medicine Laboratory (2017). DECISIONdx-PRAME Uveal Melanoma. CASTLE Biosciences Inc. Pozyskano z: https://www.myuvealmelanoma.com/wp-content/uploads/2018/01/UM_PRAMEpos_Report_Template_V2.pdf, dostęp 27.01.2020
- Monzon 2010** Monzon, F. A., Medeiros, F., Lyons-Weiler, M., & Henner, W. D. (2010). Identification of tissue of origin in carcinoma of unknown primary with a microarray-based gene expression test. *Diagnostic pathology*, 5(1), 3. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2823680/>, dostęp 27.01.2020
- NCCN 2014** National Comprehensive Cancer Network. (2014). NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer version 3. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network.
- Niedzwiecki 2016** Niedzwiecki, D., Frankel, W. L., Venook, A. P., Ye, X., Friedman, P. N., Goldberg, R. M., ... & O'Brien, E. (2016). Association between results of a gene expression signature assay and recurrence-free interval in patients with stage II colon cancer in cancer and leukemia group B 9581 (alliance). *Journal of Clinical Oncology*, 34(25), 3047.
- Oestreicher 2005** Oestreicher, N., Ramsey, S. D., Linden, H. M., McCune, J. S., van't Veer, L. J., Burke, W., & Veenstra, D. L. (2005). Gene expression profiling and breast cancer care: what are the potential benefits and policy implications? *Genetics in Medicine*, 7(6), 380
- Pawliczak 2001** Pawliczak, R., & Kowalski, M. L. (2001). Badanie ekspresji genów metodą microarray—perspektywy wykorzystania w medycynie. *Alergia Astma Immunologia*, 6, 77-83.
- Pires 2013** Pires, F. R., Ramos, A. B., Oliveira, J. B. C. D., Tavares, A. S., Luz, P. S. R. D., & Santos, T. C. R. B. D. (2013). Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single oral pathology service during an 8-year period. *Journal of Applied Oral Science*, 21(5), 460-467.
- Popoveniuc 2012** Popoveniuc, G., & Jonklaas, J. (2012). Thyroid nodules. *The Medical clinics of North America*, 96(2), 329–349
- Rector 2012** Rector, T. S., Taylor, B. C., & Wilt, T. J. (2012). Systematic review of prognostic tests. *Journal of general internal medicine*, 27(1), 94-101.

| | |
|---|--|
| Roa 2018 | Roa, B., Bowles K., Lancaster J., M., Zalaznick H. (2018). Prolaris Biopsy test result. Myriad Genetic Laboratories, Inc. Pozyskano z: https://prolaris.com/wp-content/uploads/2018/11/CaseStudy1.pdf , dostęp 27.01.2020 |
| Romiszewska 2017 | Romiszewska, M., & Malinowska, I. (2017). Zaburzenia genetyczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, ich znaczenie kliniczne i terapeutyczne. <i>Acta Haematologica Polonica</i> , 48(4), 300-307. |
| Rutgers 2010 | Rutgers E, Piccart M, Delaloge S et al (2010) The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: first results of the pilot phase (Abstract 444). <i>Eur J Cancer Suppl</i> 8(3):188 |
| Simon 2009 | Simon, R. M., Paik, S., & Hayes, D. F. (2009). Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> , 101(21), 1446-1452. |
| Singh 2014 | Singh, N., Bergman, L., Seregard, S., & Singh, A. D. (2014). Uveal melanoma: epidemiologic aspects. In <i>Clinical Ophthalmic Oncology</i> (pp. 75-87). Springer, Berlin, Heidelberg. |
| Singhal 2008 | Singhal, S., Miller, D., Ramalingam, S., & Sun, S. Y. (2008). Gene expression profiling of non-small cell lung cancer. <i>Lung cancer</i> , 60(3), 313-324. |
| Sparano 2015 | Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., ... & Zujewski, J. (2015). Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> , 373(21), 2005-2014. |
| Steiling 2019 | Steiling, K., Christenson, S., (2019). Tools for genetics and genomics: Gene expression profiling. <i>UpToDate</i> , Feb 21, 1-17; |
| Stephenson 2005 | Stephenson, A. J., Smith, A., Kattan, M. W., Satagopan, J., Reuter, V. E., Scardino, P. T., & Gerald, W. L. (2005). Integration of gene expression profiling and clinical variables to predict prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. <i>Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society</i> , 104(2), 290-298. |
| Szczepanek 2008 | Szczepanek, J., Styczyński, Jan., Haus, O., Tretyn, A., Wysocki, M. (2008). Postępy w kierunku molekularnej klasyfikacji nowotworów u dzieci. <i>Postepy Hig Med Dosw.</i> (online), 62: 222-240. |
| Szczepanek 2007 | Szczepanek, J., Styczyński, J., Haus, O., Tretyn, A., & Wysocki, M. (2007). Profile ekspresji genów w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci i dorosłych* Gene expression profiles in acute lymphoblastic leukemia in children and adults. <i>Postepy Hig Med Dosw.</i> (online), 61, 519-533. |
| Thomassen 2007 | Thomassen M, Tan Q, Eiriksdottir F et al (2007) Comparison of gene sets for expression profiling: prediction of metastasis from low-malignant breast cancer. <i>Clin Cancer Res</i> 13(18):5355–5360 |
| UHC 2018 | United Health Care (2018). Gene expression tests for cardiac indications. United Healthcare Community Plan Medical Policy. November 1 Pozyskano z: https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/genetic-testing-cardiac-disease.pdf , dostęp 01.03.2019 |
| Wallden 2015 | Wallden, B., Storhoff, J., Nielsen, T., Dowidar, N., Schaper, C., Ferree, S., ... & Vickery, T. (2015). Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. <i>BMC medical genomics</i> , 8(1), 54. |
| Warzocha 2017 | Warzocha, K., & Puła, B. (2017). Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. <i>Hematologia</i> , 8(2), 113-131. |
| Wilhelm 2018 | Wilhelm, O. G., & Kiechle, M. (2018). Prognosis and Prediction in Breast Cancer: Is There a Need for Further Tests? |
| Wojciechowska 2007 | Wojciechowska, U., Didkowska, J., Zatoński, W. A., & Chil, A. (Eds.). (2007). Rejestracja nowotworów złośliwych: zasady i metody. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. |
| Podstawy prawne | |
| Ustawa Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm. | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.). |
| Rozporządzenie Dz.U. 2016, poz. 357 | Rozporządzenie MZ z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016, poz. 357, z późn. zm.). |
| Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ | Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. |
| Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ | Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. |

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji – analiza kliniczna

Tabela 42. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 25.11.2019)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | Search "Neoplasms"[Majr] | 2833323 |
| 2 | Search neoplasm[Title/Abstract] | 74933 |
| 3 | Search (((((((malignan*[Title/Abstract]) OR oncogen*[Title/Abstract]) OR cancerogen*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR oncology[Title/Abstract]) | 3149782 |
| 4 | Search "Leukemia"[Mesh] | 227777 |
| 5 | Search (((leukemia[Title/Abstract]) OR leukaemia[Title/Abstract]) OR leukemias[Title/Abstract]) OR leukaemias[Title/Abstract]) | 250765 |
| 6 | Search gene expression profiling[Title/Abstract] | 13726 |
| 7 | Search gene expression profilings[Title/Abstract] | 14 |
| 8 | Search gene expression profile[Title/Abstract] | 9122 |
| 9 | Search Gene Expression Monitoring[Title/Abstract] | 49 |
| 10 | Search Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] | 2 |
| 11 | Search Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] | 37 |
| 12 | Search (((((gene expression profile assay[Title/Abstract]) OR gene expression assays[Title/Abstract]) OR gene expression assay[Title/Abstract]) OR gene expression tests[Title/Abstract]) OR gene expression test[Title/Abstract]) | 1072 |
| 13 | Search ((metaanalysis[Title/Abstract]) OR meta analysis[Title/Abstract]) | 139135 |
| 14 | Search ((metaanalysis[Publication Type]) OR meta analysis[Publication Type]) | 107364 |
| 15 | Search "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] | 18503 |
| 16 | Search ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) | 200483 |
| 17 | Search (("Systematic Review" [Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh]) | 119489 |
| 18 | Search "Practice Guideline"[Publication Type] | 26048 |
| 19 | Search (((((guideline*) OR consensus development conference[Title/Abstract]) OR recommendat*[Title/Abstract]) OR policy statement[Title/Abstract]) OR policy statements[Title/Abstract]) | 622616 |
| 20 | Search (("Consensus"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference" [Publication Type]) | 22636 |
| 21 | Search (((((((("Neoplasms"[Majr]) OR neoplasm[Title/Abstract]) OR (((((((malignan*[Title/Abstract]) OR oncogen*[Title/Abstract]) OR cancerogen*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR oncology[Title/Abstract]) OR "Leukemia"[Mesh]) OR (((leukemia[Title/Abstract]) OR leukaemia[Title/Abstract]) OR leukemias[Title/Abstract]) OR leukaemias[Title/Abstract])))) | 4008015 |
| 22 | Search (((((((((gene expression profiling[Title/Abstract]) OR gene expression profilings[Title/Abstract]) OR gene expression profile[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract]) OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract]) OR (((((gene expression profile assay[Title/Abstract]) OR gene expression assays[Title/Abstract]) OR gene expression assay[Title/Abstract]) OR gene expression tests[Title/Abstract]) OR gene expression test[Title/Abstract])) OR "Gene Expression Profiling"[Majr]) | 56306 |
| 23 | Search ((((((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR meta analysis[Title/Abstract])) OR ((metaanalysis[Publication Type]) OR meta analysis[Publication Type])) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (("Systematic Review" [Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh])) OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR (((guideline*) OR consensus development conference[Title/Abstract]) OR recommendat*[Title/Abstract]) OR policy statement[Title/Abstract]) OR policy statements[Title/Abstract])) OR ((("Consensus"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) | 898662 |
| 24 | Search (((((((("Neoplasms"[Majr]) OR neoplasm[Title/Abstract]) OR (((((((malignan*[Title/Abstract]) OR oncogen*[Title/Abstract]) OR cancerogen*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR | 1080 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| | tumour*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR oncology[Title/Abstract]) OR "Leukemia"[Mesh] OR (((leukemia[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukemias[Title/Abstract] OR leukaemias[Title/Abstract])) AND (((((((("Gene Expression Profiling"[Mesh] OR gene expression profiling[Title/Abstract] OR gene expression profilings[Title/Abstract] OR gene expression profile[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] OR (((gene expression profile assay[Title/Abstract] OR gene expression assays[Title/Abstract] OR gene expression tests[Title/Abstract] OR gene expression test[Title/Abstract])) AND (((((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR meta analysis[Title/Abstract])) OR ((metaanalysis[Publication Type] OR meta analysis[Publication Type])) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh])) OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR (((guideline*) OR consensus development conference[Title/Abstract] OR recommendat*[Title/Abstract] OR policy statement[Title/Abstract] OR policy statements[Title/Abstract])) OR (("Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])))) | |
| 25 | Search (("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]) | 4642375 |
| 26 | Search (((mouse* or mice or murine or rat* or rodent* or animal*))) | 6992814 |
| 27 | Search (((("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh])) OR (((mouse* or mice or murine or rat* or rodent* or animal*))) | 7019585 |
| 28 | Search "Gene Expression Profiling"[Majr] | 39153 |
| 29 | Search (((((((("Neoplasms"[Majr] OR neoplasm[Title/Abstract] OR (((((((malignan*[Title/Abstract] OR oncogen*[Title/Abstract] OR cancerogen*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR oncology[Title/Abstract]) OR "Leukemia"[Mesh] OR (((leukemia[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukemias[Title/Abstract] OR leukaemias[Title/Abstract])) AND (((((((gene expression profiling[Title/Abstract] OR gene expression profilings[Title/Abstract] OR gene expression profile[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] OR (((gene expression profile assay[Title/Abstract] OR gene expression assays[Title/Abstract] OR gene expression assay[Title/Abstract] OR gene expression tests[Title/Abstract] OR gene expression test[Title/Abstract])) OR "Gene Expression Profiling"[Majr]) AND (((((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR meta analysis[Title/Abstract])) OR ((metaanalysis[Publication Type] OR meta analysis[Publication Type])) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh])) OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR (((guideline*) OR consensus development conference[Title/Abstract] OR recommendat*[Title/Abstract] OR policy statement[Title/Abstract] OR policy statements[Title/Abstract])) OR (("Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])))) | 606 |
| 30 | Search (((((((("Neoplasms"[Majr] OR neoplasm[Title/Abstract] OR (((((((malignan*[Title/Abstract] OR oncogen*[Title/Abstract] OR cancerogen*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR oncology[Title/Abstract]) OR "Leukemia"[Mesh] OR (((leukemia[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukemias[Title/Abstract] OR leukaemias[Title/Abstract])) AND (((((((gene expression profiling[Title/Abstract] OR gene expression profilings[Title/Abstract] OR gene expression profile[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] OR (((gene expression profile assay[Title/Abstract] OR gene expression assays[Title/Abstract] OR gene expression assay[Title/Abstract] OR gene expression tests[Title/Abstract] OR gene expression test[Title/Abstract])) OR "Gene Expression Profiling"[Majr]) AND (((((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR meta analysis[Title/Abstract])) OR ((metaanalysis[Publication Type] OR meta analysis[Publication Type])) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh])) OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR (((guideline*) OR consensus development conference[Title/Abstract] OR recommendat*[Title/Abstract] OR policy statement[Title/Abstract] OR policy statements[Title/Abstract])) OR (("Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh])) OR (((mouse* or mice or murine or rat* or rodent* or animal*))) | 555 |
| 31 | Search (((((((("Neoplasms"[Majr] OR neoplasm[Title/Abstract] OR (((((((malignan*[Title/Abstract] OR oncogen*[Title/Abstract] OR cancerogen*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR oncology[Title/Abstract]) OR "Leukemia"[Mesh] OR (((leukemia[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukemias[Title/Abstract] OR leukaemias[Title/Abstract])) AND (((((((gene expression profiling[Title/Abstract] OR gene expression profilings[Title/Abstract] OR gene expression profile[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] OR (((gene expression profile assay[Title/Abstract] OR gene expression assays[Title/Abstract] OR gene expression assay[Title/Abstract] OR gene expression tests[Title/Abstract] OR gene expression test[Title/Abstract])) | 481 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| | OR "Gene Expression Profiling"[Majr]) AND (((((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR meta analysis[Title/Abstract]) OR ((metaanalysis[Publication Type]) OR meta analysis[Publication Type])) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]))) OR ("Systematic Review" [Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh])) OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR (((guideline*) OR consensus development conference[Title/Abstract]) OR recommendat*[Title/Abstract]) OR policy statement[Title/Abstract]) OR policy statements[Title/Abstract]) OR ("Consensus"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]) OR ((mouse* or mice or murine or rat* or rodent* or animal*)))) Filters: Humans | |

Tabela 43. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 25.11.2019)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | neoplasm/ | 408535 |
| 2 | neoplasm.ab,kw,ti. | 96570 |
| 3 | (malignan* or oncogen* or cancerogen* or tumor* or tumour* or carcinom* or cancer* or oncology).ab,kw,ti. | 4052302 |
| 4 | exp oncology/ | 163063 |
| 5 | exp leukemia/ | 272095 |
| 6 | (leukemia or leukaemia or leukemias or leukaemias).ab,kw,ti. | 309310 |
| 7 | *gene expression profiling/ | 25920 |
| 8 | Gene Expression Profiling.ab,kw,ti. | 11 |
| 9 | Gene Expression Profilings.ab,kw,ti. | 25 |
| 10 | gene expression profile.ab,kw,ti. | 14710 |
| 11 | Gene Expression Monitoring.ab,kw,ti. | 78 |
| 12 | Gene Expression Monitorings.ab,kw,ti. | 0 |
| 13 | Gene Expression Pattern Analysis.ab,kw,ti. | 55 |
| 14 | (Gene expression profile assay or gene expression assays or gene expression assay or gene expression tests or gene expression test).ab,kw,ti. | 2011 |
| 15 | metaanalysis.ab,kw,pt,ti. | 8259 |
| 16 | meta analysis.ab,kw,pt,ti. | 183933 |
| 17 | exp meta analysis/ | 176484 |
| 18 | (systematic* and review*).ab,kw,pt,ti. | 272300 |
| 19 | systematic review.pt. | 0 |
| 20 | exp "systematic review (topic)"/ | 24242 |
| 21 | 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 | 429507 |
| 22 | Guideline*.mp. or exp practice guideline/ | 826129 |
| 23 | (consensus development conference or recommendat* or policy statement or policy statements).ab,kw,ti. | 338533 |
| 24 | exp consensus/ | 66058 |
| 25 | exp consensus development/ | 24033 |
| 26 | 22 or 23 or 24 or 25 | 1114232 |
| 27 | exp animal/ not exp human/ | 4154305 |
| 28 | (mouse* or mice or murine or rat* or rodent* or animal*).af. | 11082662 |
| 29 | 27 or 28 | 11309167 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 30 | 21 or 26 | 1473258 |
| 31 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 4334692 |
| 32 | 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 | 39697 |
| 33 | 21 or 26 | 1473258 |
| 34 | 31 and 32 and 33 | 609 |
| 35 | 34 not 29 | 409 |
| 36 | limit 36 to human | 380 |

Tabela 44. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 25.11.2019)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | MeSH descriptor: [Neoplasms] this term only | 5724 |
| 2 | (neoplasm):ti,ab,kw | 25159 |
| 3 | (malignan* or oncogen* or cancerogen* or tumor* or tumour* or carcinom* or cancer* or oncology) | 221691 |
| 4 | MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees | 4305 |
| 5 | ((leukemia or leukaemia or leukemias or leukaemias)):ti,ab,kw | 13763 |
| 6 | MeSH descriptor: [Gene Expression Profiling] explode all trees | 454 |
| 7 | (gene expression profiling):ti,ab,kw | 1449 |
| 8 | (Gene Expression Profilings):ti,ab,kw | 5 |
| 9 | (gene expression profile):ti,ab,kw | 1649 |
| 10 | (Gene Expression Monitoring):ti,ab,kw | 570 |
| 11 | (Gene Expression Monitorings):ti,ab,kw | 0 |
| 12 | (Gene Expression Pattern Analysis):ti,ab,kw | 236 |
| 13 | {OR #1-#5} | 226916 |
| 14 | {OR #6-#12} | 3404 |
| 15 | #13 AND #14 | 1664 |
| 16 | #13 AND #14 in Cochrane Reviews | 0 |

Tabela 45. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2020)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | Search (gene expression profiling[Title/Abstract]) OR gene expression profilings[Title/Abstract]) OR gene expression profile[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract]) OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract]) OR (((((gene expression profile assay[Title/Abstract]) OR gene expression assays[Title/Abstract]) OR gene expression assay[Title/Abstract]) OR gene expression tests[Title/Abstract]) OR gene expression test[Title/Abstract])) OR "Gene Expression Profiling"[Majr]) | 56833 |
| 2 | Search ("cancer* of unknown primary" or "occult primary cancer*" or "occult cancer*") | 1116 |
| 3 | Search "Melanoma"[Mesh] | 92919 |
| 4 | Search (melanoma* or "skin melanoma*" or "malignant melanoma*") | 132650 |
| 5 | Search ("ocular melanoma*" or "eye melanoma*") | 921 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 6 | Search "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] | 53401 |
| 7 | Search ("bladder cancer*" or "Urinary Bladder Neoplasm*" or "Cancer of Bladder" or " bladder tumor*" or "bladder neoplasm*") | 35348 |
| 8 | Search "Multiple Myeloma"[Mesh] | 40188 |
| 9 | Search (Myeloma or "plasma cell myeloma") | 62603 |
| 10 | Search "Prostatic Neoplasms"[Mesh] | 124537 |
| 11 | Search ("Carcinoma of the prostate" or "prostate cancer*") | 115695 |
| 12 | Search ("Mouth Neoplasms"[Mesh]) OR ("Lung Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) | 292473 |
| 13 | Search ("mouth cancer*" or "oral cancer*" or "lung cancer*" or "lung neoplasm*") | 164279 |
| 14 | Search (((((((((((("cancer* of unknown primary"[Title/Abstract] OR "occult primary cancer*" [Title/Abstract] OR "occult cancer*" [Title/Abstract])) OR "Melanoma"[Mesh]) OR ((melanoma*[Title/Abstract] OR "skin melanoma*" [Title/Abstract] OR "malignant melanoma*" [Title/Abstract])) OR ((("ocular melanoma*" [Title/Abstract] OR "eye melanoma*" [Title/Abstract])) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR ((("bladder cancer*" [Title/Abstract] OR "Urinary Bladder Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Cancer of Bladder"[Title/Abstract] OR " bladder tumor*" [Title/Abstract] OR "bladder neoplasm*" [Title/Abstract])) OR "Multiple Myeloma"[Mesh]) OR ((Myeloma[Title/Abstract] OR "plasma cell myeloma") [Title/Abstract])) OR "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ((("Carcinoma of the prostate" [Title/Abstract] OR "prostate cancer*" [Title/Abstract])) OR ((("Mouth Neoplasms"[Mesh] OR ("Lung Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]))) OR ((("mouth cancer*" [Title/Abstract] OR "oral cancer*" [Title/Abstract] OR "lung cancer*" [Title/Abstract] OR "lung neoplasm*" [Title/Abstract])) | 587023 |
| 15 | Search (((gene expression profiling[Title/Abstract] OR gene expression profilings[Title/Abstract] OR gene expression profile[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] OR (((gene expression profile assay[Title/Abstract] OR gene expression assays[Title/Abstract] OR gene expression assay[Title/Abstract] OR gene expression tests[Title/Abstract] OR gene expression test[Title/Abstract])) OR "Gene Expression Profiling"[Majr])) AND (((((((((((("cancer* of unknown primary" [Title/Abstract] OR "occult primary cancer*" [Title/Abstract] OR "occult cancer*" [Title/Abstract]) OR "Melanoma"[Mesh]) OR ((melanoma*[Title/Abstract] OR "skin melanoma*" [Title/Abstract] OR "malignant melanoma*" [Title/Abstract])) OR ((("ocular melanoma*" [Title/Abstract] OR "eye melanoma*" [Title/Abstract])) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR ((("bladder cancer*" [Title/Abstract] OR "Urinary Bladder Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Cancer of Bladder"[Title/Abstract] OR " bladder tumor*" [Title/Abstract] OR "bladder neoplasm*" [Title/Abstract])) OR "Multiple Myeloma"[Mesh]) OR ((Myeloma[Title/Abstract] OR "plasma cell myeloma") [Title/Abstract])) OR "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ((("Carcinoma of the prostate" [Title/Abstract] OR "prostate cancer*" [Title/Abstract])) OR ((("Mouth Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]))) OR ((("mouth cancer*" [Title/Abstract] OR "oral cancer*" [Title/Abstract] OR "lung cancer*" [Title/Abstract] OR "lung neoplasm*" [Title/Abstract])) | 3202 |
| 16 | Search (((gene expression profiling[Title/Abstract] OR gene expression profilings[Title/Abstract] OR gene expression profile[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] OR (((gene expression profile assay[Title/Abstract] OR gene expression assays[Title/Abstract] OR gene expression assay[Title/Abstract] OR gene expression tests[Title/Abstract] OR gene expression test[Title/Abstract])) OR "Gene Expression Profiling"[Majr])) AND (((((((((((("cancer* of unknown primary" [Title/Abstract] OR "occult primary cancer*" [Title/Abstract] OR "occult cancer*" [Title/Abstract]) OR "Melanoma"[Mesh]) OR ((melanoma*[Title/Abstract] OR "skin melanoma*" [Title/Abstract] OR "malignant melanoma*" [Title/Abstract])) OR ((("ocular melanoma*" [Title/Abstract] OR "eye melanoma*" [Title/Abstract])) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR ((("bladder cancer*" [Title/Abstract] OR "Urinary Bladder Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Cancer of Bladder"[Title/Abstract] OR " bladder tumor*" [Title/Abstract] OR "bladder neoplasm*" [Title/Abstract])) OR "Multiple Myeloma"[Mesh]) OR ((Myeloma[Title/Abstract] OR "plasma cell myeloma") [Title/Abstract])) OR "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ((("Carcinoma of the prostate" [Title/Abstract] OR "prostate cancer*" [Title/Abstract])) OR ((("Mouth Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]))) OR ((("mouth cancer*" [Title/Abstract] OR "oral cancer*" [Title/Abstract] OR "lung cancer*" [Title/Abstract] OR "lung neoplasm*" [Title/Abstract])) Filters: Humans | 3091 |
| 17 | Search (((gene expression profiling[Title/Abstract] OR gene expression profilings[Title/Abstract] OR gene expression profile[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] OR (((gene expression profile assay[Title/Abstract] OR gene expression assays[Title/Abstract] OR gene expression assay[Title/Abstract] OR gene expression tests[Title/Abstract] OR gene expression | 22 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| | test[Title/Abstract]) OR "Gene Expression Profiling"[Majr])) AND (((((((((((("cancer* of unknown primary"[Title/Abstract] OR "occult primary cancer"[Title/Abstract] OR "occult cancer*"[Title/Abstract]) OR "Melanoma"[Mesh]) OR ((melanoma*[Title/Abstract] OR "skin melanoma*"[Title/Abstract] OR "malignant melanoma*"[Title/Abstract])) OR ((ocular melanoma*"[Title/Abstract] OR "eye melanoma*"[Title/Abstract])) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR ((bladder cancer*"[Title/Abstract] OR "Urinary Bladder Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Bladder"[Title/Abstract] OR " bladder tumor*"[Title/Abstract] OR "bladder neoplasm*"[Title/Abstract])) OR "Multiple Myeloma"[Mesh]) OR ((Myeloma[Title/Abstract] OR "plasma cell myeloma"[Title/Abstract])) OR "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ((Carcinoma of the prostate"[Title/Abstract] OR "prostate cancer*"[Title/Abstract]) OR ((Mouth Neoplasms"[Mesh]) OR ("Lung Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]))) OR ((mouth cancer*"[Title/Abstract] OR "oral cancer*"[Title/Abstract] OR "lung cancer*"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm*"[Title/Abstract])) Filters: Randomized Controlled Trial; Humans | |
| 18 | Search "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] | 498443 |
| 19 | Search ("RCT" or "randomised controlled trial*" or "randomized control trial*" or "randomized controlled trial*" or "randomized controlled study") | 545482 |
| 20 | Search ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR ("RCT" or "randomised controlled trial*" or "randomized control trial*" or "randomized controlled trial*" or "randomized controlled study")) | 546031 |
| 21 | Search (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR ("RCT" or "randomised controlled trial*" or "randomized control trial*" or "randomized controlled trial*" or "randomized controlled study")))) AND (((((((((((("cancer* of unknown primary"[Title/Abstract] OR "occult primary cancer*"[Title/Abstract]) OR "Melanoma"[Mesh]) OR ((melanoma*[Title/Abstract] OR "skin melanoma*"[Title/Abstract] OR "malignant melanoma*"[Title/Abstract])) OR ((ocular melanoma*"[Title/Abstract] OR "eye melanoma*"[Title/Abstract])) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR ((bladder cancer*"[Title/Abstract] OR "Urinary Bladder Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Bladder"[Title/Abstract] OR " bladder tumor*"[Title/Abstract] OR "bladder neoplasm*"[Title/Abstract])) OR "Multiple Myeloma"[Mesh]) OR ((Myeloma[Title/Abstract] OR "plasma cell myeloma"[Title/Abstract])) OR "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ((Carcinoma of the prostate"[Title/Abstract] OR "prostate cancer*"[Title/Abstract]) OR ((Mouth Neoplasms"[Mesh]) OR ("Lung Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]))) OR ((mouth cancer*"[Title/Abstract] OR "oral cancer*"[Title/Abstract] OR "lung cancer*"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm*"[Title/Abstract])) | 12073 |
| 22 | Search ("randomised controlled trial*" or "randomized control trial*" or "randomized controlled trial*" or "randomized controlled study") | 533915 |
| 23 | Search (((("randomised controlled trial*" or "randomized control trial*" or "randomized controlled trial*" or "randomized controlled study")))) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] | 534471 |
| 24 | Search (((((gene expression profiling[Title/Abstract] OR gene expression profilings[Title/Abstract] OR gene expression profile[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] OR (((((gene expression profile assay[Title/Abstract] OR gene expression assays[Title/Abstract] OR gene expression assay[Title/Abstract] OR gene expression tests[Title/Abstract] OR gene expression test[Title/Abstract]) OR "Gene Expression Profiling"[Majr])) AND (((((((((((("cancer* of unknown primary"[Title/Abstract] OR "occult primary cancer*"[Title/Abstract] OR "occult cancer*"[Title/Abstract]) OR "Melanoma"[Mesh]) OR ((melanoma*[Title/Abstract] OR "skin melanoma*"[Title/Abstract] OR "malignant melanoma*"[Title/Abstract])) OR ((ocular melanoma*"[Title/Abstract] OR "eye melanoma*"[Title/Abstract])) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR ((bladder cancer*"[Title/Abstract] OR "Urinary Bladder Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Bladder"[Title/Abstract] OR " bladder tumor*"[Title/Abstract] OR "bladder neoplasm*"[Title/Abstract])) OR "Multiple Myeloma"[Mesh]) OR ((Myeloma[Title/Abstract] OR "plasma cell myeloma"[Title/Abstract])) OR "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ((Carcinoma of the prostate"[Title/Abstract] OR "prostate cancer*"[Title/Abstract]) OR ((Mouth Neoplasms"[Mesh]) OR ("Lung Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]))) OR ((mouth cancer*"[Title/Abstract] OR "oral cancer*"[Title/Abstract] OR "lung cancer*"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm*"[Title/Abstract])) AND (((("randomised controlled trial*" or "randomized control trial*" or "randomized controlled trial*" or "randomized controlled study")))) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] | 22 |
| 25 | Search (((((gene expression profiling[Title/Abstract] OR gene expression profilings[Title/Abstract] OR gene expression profile[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] OR (((((gene expression profile assay[Title/Abstract] OR gene expression assays[Title/Abstract] OR gene expression assay[Title/Abstract] OR gene expression tests[Title/Abstract] OR gene expression test[Title/Abstract]) OR "Gene Expression Profiling"[Majr])) AND (((((((((((("cancer* of unknown primary"[Title/Abstract] OR "occult primary cancer*"[Title/Abstract] OR "occult cancer*"[Title/Abstract]) OR "Melanoma"[Mesh]) OR ((melanoma*[Title/Abstract] OR "skin melanoma*"[Title/Abstract] OR "malignant melanoma*"[Title/Abstract])) OR ((ocular melanoma*"[Title/Abstract] OR "eye melanoma*"[Title/Abstract])) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR ((bladder cancer*"[Title/Abstract] OR "Urinary Bladder | 22 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| | Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Cancer of Bladder"[Title/Abstract] OR " bladder tumor"[Title/Abstract] OR "bladder neoplasm"[Title/Abstract]) OR "Multiple Myeloma"[Mesh] OR ((Myeloma[Title/Abstract] OR "plasma cell myeloma"[Title/Abstract]) OR "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR (("Carcinoma of the prostate"[Title/Abstract] OR "prostate cancer"[Title/Abstract]) OR ("Mouth Neoplasms"[Mesh] OR ("Lung Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]))) OR (("mouth cancer"[Title/Abstract] OR "oral cancer"[Title/Abstract] OR "lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm"[Title/Abstract])) AND (((("randomised controlled trial" or "randomized control trial" or "randomized controlled trial" or "randomized controlled study"))) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) Filters: Humans | |

Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2020)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|--|
| 1 | *gene expression profiling/ | 26027 |
| 2 | Gene Expression Profiling.ab,kw,ti. | 11 |
| 3 | Gene Expression Profilings.ab,kw,ti. | 26 |
| 4 | gene expression profile.ab,kw,ti. | 14822 |
| 5 | Gene Expression Monitoring.ab,kw,ti. | 78 |
| 6 | Gene Expression Pattern Analysis.ab,kw,ti. | 57 |
| 7 | (Gene expression profile assay or gene expression assays or gene expression assay or gene expression tests or gene expression test).ab,kw,ti. | 2030 |
| 8 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 | 39923 |
| 9 | ("cancer* of unknown primary" OR "occult primary cancer*" OR "occult cancer*"):ti,ab,kw {Including Related Terms} | 7085 |
| 10 | (melanoma* or "skin melanoma*" or "malignant melanoma*"):ti,ab,kw {Including Related Terms} | 3607 |
| 11 | *melanoma/ | 65969 |
| 12 | ("ocular melanoma*" or "eye melanoma*"):ti,ab,kw {Including Related Terms} | 55839 |
| 13 | *bladder tumor/ | 10679 |
| 14 | ("bladder cancer*" or "Urinary Bladder Neoplasm*" or "Cancer of Bladder" or " bladder tumor*" or "bladder neoplasm*"):ti,ab,kw {Including Related Terms} | 10023 |
| 15 | *multiple myeloma/ | 42251 |
| 16 | (Myeloma or "plasma cell myeloma"):ti,ab,kw {Including Related Terms} | 11801 |
| 17 | *prostate tumor/ | 16378 |
| 18 | ("Carcinoma of the prostate" or "prostate cancer*"):ti,ab,kw {Including Related Terms} | 10606 |
| 19 | *mouth tumor/ | 7830 |
| 20 | *lung tumor/ | 31342 |
| 21 | *non small cell lung cancer/ | 37179 |
| 22 | ("mouth cancer*" or "oral cancer*" or "lung cancer*" or "lung neoplasm*"):ti,ab,kw {Including Related Terms} | ("mouth cancer*" or "oral cancer*" or "lung cancer*" or "lung neoplasm*"):ti,ab,kw {Including Related Terms} |
| 23 | 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 | 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 |
| 24 | 8 and 23 | 952 |
| 25 | limit 24 to (human and randomized controlled trial) | 15 |

Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2020)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | MeSH descriptor: [Gene Expression Profiling] explode all trees | 460 |
| 2 | ("gene expression profiling"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1429 |
| 3 | ("Gene Expression Profilings"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1429 |
| 4 | ("gene expression profile"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1429 |
| 5 | ("Gene Expression Monitoring"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3 |
| 6 | ("Gene Expression Monitorings"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3 |
| 7 | ("Gene Expression Pattern Analysis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| 8 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 | 1432 |
| 9 | ("cancer of unknown primary" OR "cancers of unknown primary" OR "occult primary cancer" OR "occult primary cancers" or "occult cancer" or "occult cancers"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 151 |
| 10 | MeSH descriptor: [Neoplasms, Unknown Primary] explode all trees | 57 |
| 11 | (melanoma* or "skin melanoma*" or "malignant melanoma*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 5441 |
| 12 | (melanoma or melanomas or "skin melanoma" or "skina melanomas" or "malignant melanoma" or "malignant melanomas"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 5424 |
| 13 | ("ocular melanoma*" or "eye melanoma*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 120 |
| 14 | MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees | 1647 |
| 15 | ("bladder cancer*" or "Urinary Bladder Neoplasm*" or "Cancer of Bladder" or " bladder tumor*" or "bladder neoplasm*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3550 |
| 16 | MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees | 1398 |
| 17 | MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees | 1402 |
| 18 | (Myeloma or "plasma cell myeloma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 5233 |
| 19 | MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees | 5118 |
| 20 | ("Carcinoma of the prostate" or "prostate cancer*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12252 |
| 21 | ("mouth cancer*" or "oral cancer*" or "lung cancer*" or "lung neoplasm*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 21082 |
| 22 | MeSH descriptor: [Mouth Neoplasms] explode all trees | 583 |
| 23 | MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees | 7044 |
| 24 | MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees | 3855 |
| 25 | #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 | 47348 |
| 26 | #8 AND #25 | 198 |
| 27 | ("randomised controlled trial*" or "randomized control trial*" or "randomized controlled trial*" or "randomized controlled study"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 484372 |
| 28 | MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees | 14098 |
| 29 | #27 or #28 | 485203 |
| 30 | #26 AND #29 | 77 |

10.2. Diagram selekcji badań

Tabela 48. Diagram selekcji dla badań wtórnych

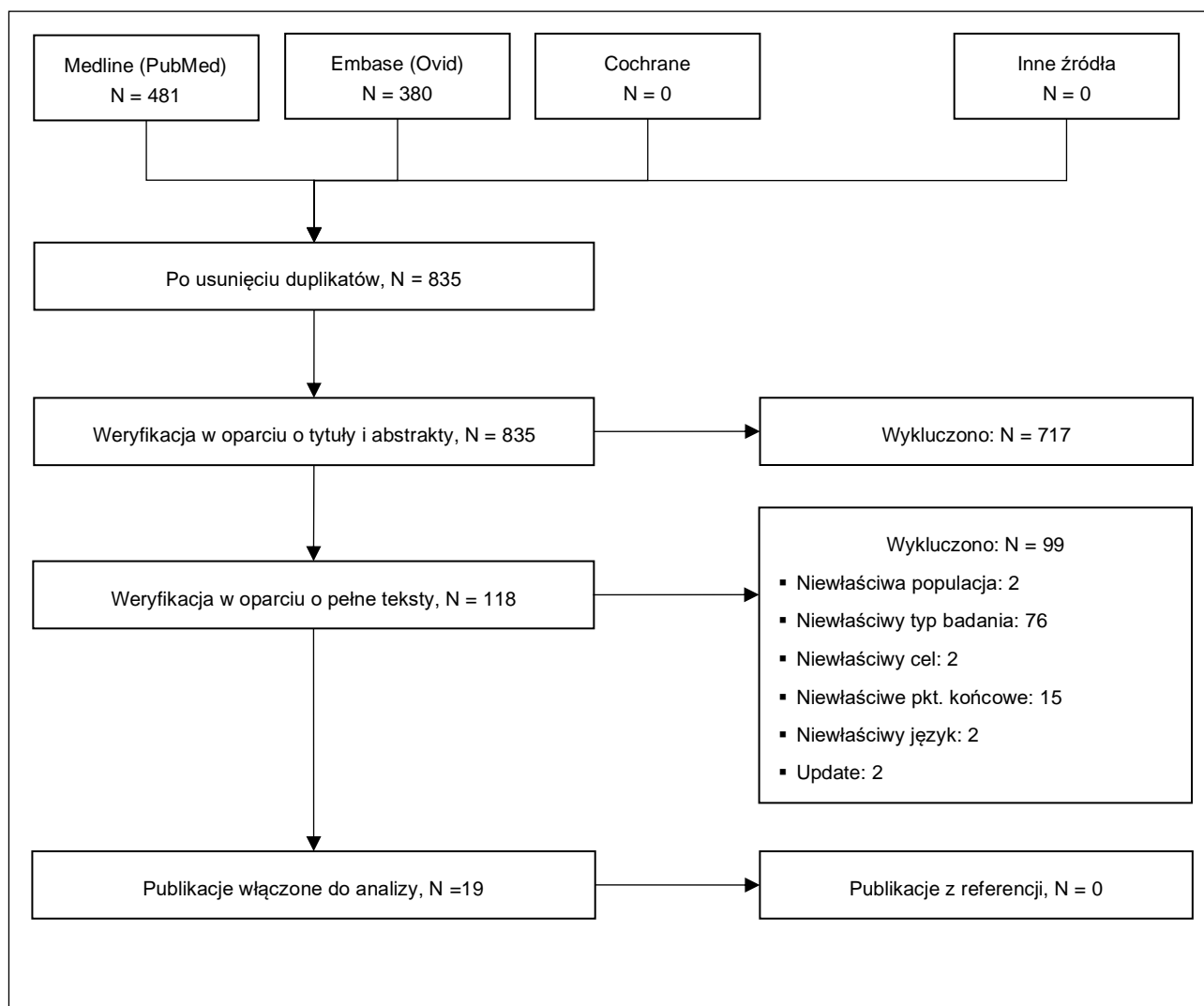
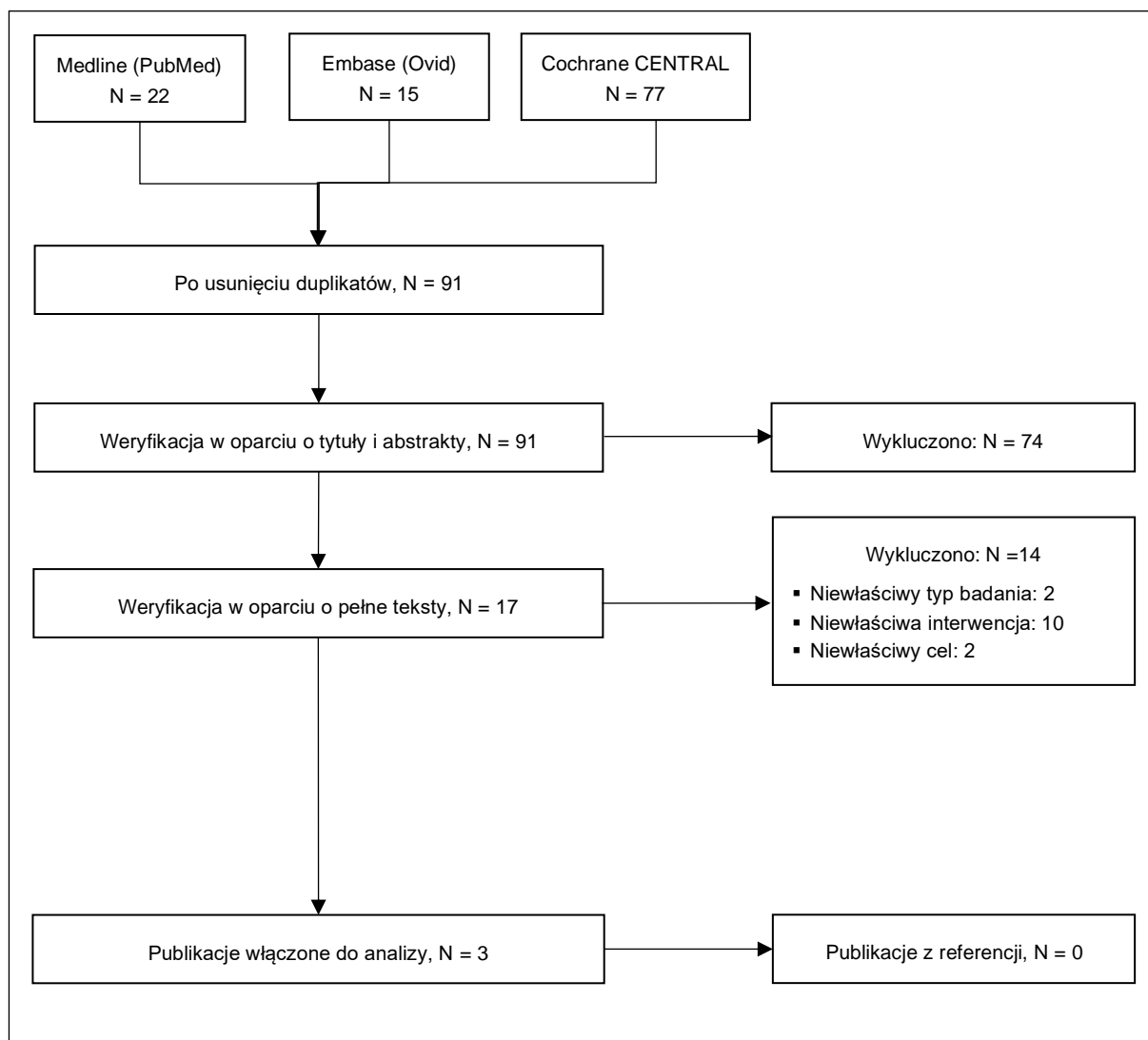


Tabela 49. Diagram selekcji dla badań pierwotnych



10.3. Publikacje wykluczone

Tabela 50. Wykluczone badania wtórne

| L.p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------|----------------------|--|----------------------------|-----------|
| 1 | Aarhus 2011 | Aarhus, M., Lund-Johansen, M., & Knappskog, P. M. (2011). Gene expression profiling of meningiomas: Current status after a decade of microarray-based transcriptomic studies. <i>Acta Neurochir (Wien)</i> , 153(3), 447-456. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 2 | Abdullah-Sayani 2006 | Abdullah-Sayani, A., Bueno-de-Mesquita, J. M., & Van De Vijver, M. J. (2006). Technology Insight: tuning into the genetic orchestra using microarrays—limitations of DNA microarrays in clinical practice. <i>Nature clinical practice Oncology</i> , 3(9), 501-516. | Niewłaściwy typ badania | |
| 3 | AbdulMajeed 2013 | AbdulMajeed, A. A., & Farah, C. S. (2013). Gene expression profiling for the purposes of biomarker discovery in oral potentially malignant lesions: a systematic review. <i>Clinical Medicine Insights: Oncology</i> , 7, CMO-S12950. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 4 | Abeykoon 2016 | Abeykoon, J. P., Mueller, L., Dong, F., Chintakuntlawar, A. V., Paludo, J., & Mortada, R. (2016). The effect of implementing | Niewłaściwy typ badania | |

| L.p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------|-----------------|--|----------------------------|-----------|
| | | gene expression classifier on outcomes of thyroid nodules with indeterminate cytology. <i>Hormones and Cancer</i> , 7(4), 272-278. | | |
| 5 | Aggarwal 2018 | Aggarwal, S., Vaid, A., Ramesh, A., Par kh, P. M., Purohit, S., Avasthi, B., ... & Singh, R. (2018). Practical consensus recommendations on management of HR+ ve early breast cancer with specific reference to genomic profiling. <i>South Asian journal of cancer</i> , 7(2), 96. | Niewłaściwy typ badania | |
| 6 | Ali 2013 | Ali, S. Z., Fish, S. A., Lanman, R., Randolph, G. W., & Sosa, J. A. (2013). Use of the Afirma gene expression classifier for preoperative identification of benign thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytopathology. <i>PLoS currents</i> , 5. | Niewłaściwy typ badania | |
| 7 | Ali-Khan 2015 | Ali-Khan, S. E., Black, L., Palmour, N., Hallett, M. T., & Avard, D. (2015). Socio-ethical issues in personalized medicine: a systematic review of English language health technology assessments of gene expression profiling tests for breast cancer prognosis. <i>International journal of technology assessment in health care</i> , 31(1-2), 36-50. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 8 | Alles 2009 | Alles, M. C., Gardiner-Garden, M., Nott, D. J., Wang, Y., Foekens, J. A., Sutherland, R. L., ... & Ormandy, C. J. (2009). Meta-analysis and gene set enrichment relative to er status reveal elevated activity of MYC and E2F in the "basal" breast cancer subgroup. <i>PLoS one</i> , 4(3). | Niewłaściwy typ badania | |
| 9 | Allison 2018 | Allison, K. H. (2018). Ancillary Prognostic and Predictive Testing in Breast Cancer: Focus on Discordant, Unusual, and Borderline Results. <i>Surgical pathology clinics</i> , 11(1), 147-176. | Niewłaściwy typ badania | |
| 10 | Bellcross 2012 | Bellcross, C. A., Page, P. Z., & Meaney-Delman, D. (2012). Direct-to-consumer personal genome testing and cancer risk prediction. <i>The Cancer Journal</i> , 18(4), 293-302. | Niewłaściwy typ badania | |
| 11 | Benowitz 2008 | Benowitz, S. (2008). Revised guidelines signal that gene expression profiles are coming of age. <i>JOURNAL-NATIONAL CANCER INSTITUTE</i> , 100(13), 916. | Niewłaściwy typ badania | |
| 12 | Benvenuti 2005 | Benvenuti, S., Arena, S., & Bardelli, A. (2005). Identification of cancer genes by mutational profiling of tumor genomes. <i>FEBS letters</i> , 579(8), 1884-1890. | Niewłaściwy typ badania | |
| 13 | Bertucci 2007 | Bertucci, F., & Birnbaum, D. (2007). Breast cancer genomics: real-time use. <i>The Lancet Oncology</i> , 8(12), 1045-1047. | Niewłaściwy typ badania | |
| 14 | Blohmer 2012 | Blohmer, J. U. (2012). Current amendments to the S3 guidelines on breast cancer. <i>Gynakologe</i> , 45(6), 438. | Niewłaściwy język | |
| 15 | Bombard 2013 | Bombard, Y., Bach, P. B., & Offit, K. (2013). Translating genomics in cancer care. <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> , 11(11), 1343-1353. | Niewłaściwy typ badania | |
| 16 | Buckley 2011 | Buckley, K. S. (2011). Pediatric genitourinary tumors <i>Curr Opin Oncol</i> , 23(3):297-302 | Niewłaściwy typ badania | |
| 17 | Buckley 2012 | Buckley, K. S. (2012). Pediatric genitourinary tumors <i>Curr Opin Oncol May 2012</i> ;24(3):291-6 | Niewłaściwy typ badania | |
| 18 | Calhoun 2015 | Calhoun, B. C., & Collins, L. C. (2015, September). Predictive markers in breast cancer: An update on ER and HER2 testing and reporting. In <i>Seminars in diagnostic pathology</i> (Vol. 32, No. 5, pp. 362-369). WB Saunders. | Niewłaściwy typ badania | |
| 19 | Chen 2013 | Chen, N. (2013). Incorporate gene signature profiling into routine molecular testing. <i>Applied & translational genomics</i> , 2, 28-33. | Niewłaściwy typ badania | |
| 20 | Chen 2017 | Chen, Z., Gerke, T., Bird, V., & Prospero, M. (2017). Trends in gene expression profiling for prostate cancer risk assessment: A systematic review. <i>Biomedicine Hub</i> , 2(2), 472146. | Niewłaściwy typ badania | |
| 21 | Chu 2006 | Chu, E. (2006). The Potential Role of Gene Profiling in the Management of Early-Stage Colon Cancer. <i>Clinical colorectal cancer</i> , 6(2), 99. | Niewłaściwy typ badania | |
| 22 | Cianfrocca 2009 | Cianfrocca, M., & Gradishar, W. (2009). New molecular classifications of breast cancer. <i>CA: a cancer journal for clinicians</i> , 59(5), 303-313. | Niewłaściwy typ badania | |
| 23 | Claudio 2005 | Claudio, J. O., & Stewart, A. K. (2005). Advances in myeloma genetics and prospects for pharmacogenomic testing in | Niewłaściwy typ badania | |

| L.p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------|---------------------------|---|----------------------------|-----------|
| | | multiple myeloma. <i>American Journal of Pharmacogenomics</i> , 5(1), 35-43. | | |
| 24 | Cleator 2007 | Cleator, S., Heller, W., & Coombes, R. C. (2007). Triple-negative breast cancer: therapeutic options. <i>The lancet oncology</i> , 8(3), 235-244. | Niewłaściwy typ badania | |
| 25 | Colomer 2018 | Colomer, R., Aranda-López, I., Albanell, J., García-Caballero, T., Ciruelos, E., López-García, M. Á., ... & Palacios-Calvo, J. (2018). Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. <i>Clinical and Translational Oncology</i> , 20(7), 815-826. | Niewłaściwy typ badania | |
| 26 | Conlin 2007 | Conlin, A. K., & Seidman, A. D. (2007). Use of the Oncotype DX™ 21-Gene Assay to Guide Adjuvant Decision Making in Early-Stage Breast Cancer. <i>Molecular diagnosis & therapy</i> , 11(6), 355-360. | Niewłaściwy typ badania | |
| 27 | Curtit 2017 | Curtit, E., Mansi, L., Maisonnète-Escot, Y., Sautière, J. L., & Pivot, X. (2017). Prognostic and predictive indicators in early-stage breast cancer and the role of genomic profiling: focus on the Oncotype DX Breast Recurrence Score Assay. <i>European Journal of Surgical Oncology (EJSO)</i> , 43(5), 921-930. | Niewłaściwy typ badania | |
| 28 | Diaz 2007 | Diaz, L. K., Cryns, V. L., Symmans, W. F., & Sneige, N. (2007). Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. <i>Advances in anatomic pathology</i> , 14(6), 419-430. | Niewłaściwy typ badania | |
| 29 | Dieci 2014 | Dieci, M. V., Orvieto, E., Dominici, M., Conte, P., & Guarneri, V. (2014). Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. <i>The oncologist</i> , 19(8), 805. | Niewłaściwy typ badania | |
| 30 | Dyrskjot 2003 | Dyrskjot, L. (2003). Classification of bladder cancer by microarray expression profiling: towards a general clinical use of microarrays in cancer diagnostics. <i>Expert review of molecular diagnostics</i> , 3(5), 635-647. | Niewłaściwy typ badania | |
| 31 | ElHageChehade 2017 (2018) | El Hage Chehade, H., Wazir, U., Mokbel, K., Kasem, A., & Mokbel, K. (2017). Do online prognostication tools represent a valid alternative to genomic profiling in the context of adjuvant treatment of early breast cancer? A systematic review of the literature. <i>Am J Surg</i> , 215(1), 171-178. | Niewłaściwy typ badania | |
| 32 | ElSakka 2018 | El-Sakka, H., Kujan, O., & Farah, C. S. (2018). Assessing miRNAs profile expression as a risk stratification biomarker in oral potentially malignant disorders: a systematic review. <i>Oral oncology</i> , 77, 57-82. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 33 | Eszlinger 2007 | Eszlinger, M., Krohn, K., Kukulska, A., Jarzab, B., & Paschke, R. (2007). Perspectives and limitations of microarray-based gene expression profiling of thyroid tumors. <i>Endocrine reviews</i> , 28(3), 322-338. | Niewłaściwy typ badania | |
| 34 | Ettinger 2014 | Ettinger, D. S., Handorf, C. R., Agulnik, M., Bowles, D. W., Cates, J. M., Cristea, M., ... & Gilcrease, G. W. (2014). Occult primary, version 3.2014. <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> , 12(7), 969-974. | Updated | |
| 35 | Ewing 2014 | Ewing, J. C. (2014). The wave of the future: Genetic profiling in treatment selection. <i>Clinical journal of oncology nursing</i> , 18(6), 717-718. | Niewłaściwy typ badania | |
| 36 | Fonseca 2009 | Fonseca, R., Bergsagel, P. L., Drach, J., Shaughnessy, J., Gutierrez, N., Stewart, A. K., ... & Neri, A. (2009). International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. <i>Leukemia</i> , 23(12), 2210-2221. | Niewłaściwy typ badania | |
| 37 | Fontana 2016 | Fontana, E., Homicsko, K., Eason, K., & Sadanandam, A. (2016). Molecular classification of colon cancer: perspectives for personalized adjuvant therapy. <i>Current Colorectal Cancer Reports</i> , 12(6), 296-302. | Niewłaściwy typ badania | |
| 38 | Fores-Martos 2019 | Forés-Martos, J., Catalá-López, F., Sánchez-Valle, J., Ibáñez, K., Tejero, H., Palma-Gudiel, H., ... & Parellada, M. (2019). Transcriptomic metaanalyses of autistic brains reveals shared gene expression and biological pathway abnormalities with cancer. <i>Molecular autism</i> , 10(1), 1-16. | Niewłaściwa populacja | |

| L.p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------|-------------------|---|----------------------------|-----------------------|
| 39 | Gluz 2013 | Gluz, O., Hofmann, D., Würstlein, R., Liedtke, C., Nitz, U., & Harbeck, N. (2013). Genomic profiling in luminal breast cancer. <i>Breast Care</i> , 8(6), 414-422. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 40 | Gokmen-Polar 2012 | Gökmen-Polar, Y., & Badve, S. (2012). Molecular profiling assays in breast cancer: are we ready for prime time?. <i>Oncology</i> , 26(4). | Niewłaściwy typ badania | |
| 41 | Griffith 2006 | Griffith, O. L. M. A., Jones, S. J. W. S. M., & Wiseman, S. M. (2006). Meta-analysis and meta-review of thyroid cancer gene expression profiling studies identifies important diagnostic biomarkers. <i>Journal of clinical oncology</i> , 24(31), 5043-5051. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 42 | Grischke 2017 | Grischke, E. M., Hartkop, A., Taran, F. A., Brucker, S. Y. (2017). Who benefits from a maximum therapy in breast cancer? <i>Gynäkologische Praxis</i> 2017;42(1):8-17 | Niewłaściwy język | + brak pełnego tekstu |
| 43 | Hackl 2015 | Hackl, H., Steinleitner, K., Lind, K., Hofer, S., Tosic, N., Pavlovic, S., ... & Wieser, R. (2015). A gene expression profile associated with relapse of cytogenetically normal acute myeloid leukemia is enriched for leukemia stem cell genes. <i>Leukemia & lymphoma</i> , 56(4), 1126-1128. | Niewłaściwy typ badania | |
| 44 | Hale 2015 | Hale, M. D., Gotoda, T., Hayden, J. D., & Grabsch, H. I. (2015). Endoscopic biopsies from gastrointestinal carcinomas and their suitability for molecular analysis: a review of the literature and recommendations for clinical practice and research. <i>Histopathology</i> , 67(2), 147-157. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 45 | Harris 2005 | Harris, A. L. (2005). REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). <i>Br J Cancer</i> Aug 22 2005;93(4):385-6 | Niewłaściwy typ badania | |
| 46 | Harris 2007 | Harris, L., Fritsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., ... & Bast Jr, R. C. (2007). American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> , 25(33), 5287-5312. | Updated | |
| 47 | Harris 2015 | Harris, B. H., Barberis, A., West, C. M., & Buffa, F. M. (2015). Gene expression signatures as biomarkers of tumour hypoxia. <i>Clinical Oncology</i> , 27(10), 547-560. | Niewłaściwa populacja | |
| 48 | Henr ksen 2014 | Henriksen, M., Johnsen, K. B., Andersen, H. H., Pilgaard, L., & Duroux, M. (2014). MicroRNA expression signatures determine prognosis and survival in glioblastoma multiforme—a systematic overview. <i>Molecular neurobiology</i> , 50(3), 896-913. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 49 | Henry 2009 | Henry, L. R., Stojadinovic, A., Swain, S. M., Prindiville, S., Cordes, R., & Soballe, P. W. (2009). The influence of a gene expression profile on breast cancer decisions. <i>J Surg Oncol</i> , 99(6), 319-323. | Niewłaściwy typ badania | |
| 50 | Hussain 2005 | Hussain, S. A., Palmer, D. H., Stevens, A., Spooner, D., Poole, C. J., & Rea, D. W. (2005). Role of chemotherapy in breast cancer. <i>Expert review of anticancer therapy</i> , 5(6), 1095-1110. | Niewłaściwy typ badania | |
| 51 | Kaufmann 2011 | Kaufmann, M., & Pusztai, L. (2011). Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel. <i>Cancer</i> , 117(8), 1575-1582. | Niewłaściwy typ badania | rekomendacja |
| 52 | Kim 2004 | Kim, A. S. (2004). Clinical impact of gene expression profiling on oncology diagnosis, prognosis, and treatment. <i>Combinatorial chemistry & high throughput screening</i> , 7(3), 183-206. | Niewłaściwy typ badania | |
| 53 | Kim 2010 | Kim, C., & Paik, S. (2010). Gene-expression-based prognostic assays for breast cancer. <i>Nature reviews Clinical oncology</i> , 7(6), 340. | Niewłaściwy typ badania | |
| 54 | Kinzy 2019 | Kinzy, T. G., Starr, T. K., Tseng, G. C., & Ho, Y. Y. (2019). Meta-analytic framework for modeling genetic coexpression dynamics. <i>Statistical applications in genetics and molecular biology</i> , 18(1). | Niewłaściwy typ badania | |
| 55 | Kopetz 2015 | Kopetz, S., Tabernero, J., Rosenberg, R., Jiang, Z. Q., Moreno, V., Bachleitner-Hofmann, T., ... & Capellà, G. (2015). Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence in stage II | Niewłaściwy typ badania | |

| L.p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------|---------------------|---|----------------------------|---|
| | | colorectal cancer patients more accurately than clinical factors. <i>The oncologist</i> , 20(2), 127. | | |
| 56 | Lam 2017 | Lam, D. L., Houssami, N., & Lee, J. M. (2017). Imaging surveillance after primary breast cancer treatment. <i>American Journal of Roentgenology</i> , 208(3), 676-686. | Niewłaściwy typ badania | |
| 57 | Lamond 2013 | Lamond, N. W., Skedgel, C., & Younis, T. (2013). Is the 21-gene recurrence score a cost-effective assay in endocrine-sensitive node-negative breast cancer?. <i>Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research</i> , 13(2), 243-250. | Niewłaściwy typ badania | |
| 58 | Lamy 2013 | Lamy, P. J., Martin, P. M., Romieu, G., & Jacot, W. Re: clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. 149. | Niewłaściwy typ badania | |
| 59 | Lascorz 2011 | Lascorz, J., Chen, B., Hemminki, K., & Försti, A. (2011). Consensus pathways implicated in prognosis of colorectal cancer identified through systematic enrichment analysis of gene expression profiling studies. <i>PLoS one</i> , 6(4). | Niewłaściwy typ badania | |
| 60 | Manders 2017 | Manders, J. B., Kuerer, H. M., Smith, B. D., McCluskey, C., Farrar, W. B., Frazier, T. G., ... & Medeiros, L. E. (2017). Clinical utility of the 12-gene DCIS score assay: impact on radiotherapy recommendations for patients with ductal carcinoma in situ. <i>Annals of surgical oncology</i> , 24(3), 660-668. | Niewłaściwy typ badania | |
| 61 | Mansmann 2011 | Mansmann, U., & Jurinovic, V. (2011). Biological feature validation of estimated gene interaction networks from microarray data: a case study on MYC in lymphomas. <i>Briefings in bioinformatics</i> , 12(3), 230-244. | Niewłaściwy typ badania | |
| 62 | Markopoulos 2017 | Markopoulos, C., van de Velde, C., Zarca, D., Ozmen, V., & Masetti, R. (2017). Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: do all genomic tests provide the same information?. <i>European Journal of Surgical Oncology (EJSO)</i> , 43(5), 909-920. | Niewłaściwy typ badania | |
| 63 | Martinez-Ferez 2014 | Martinez-Ferez, I., Marquez-Pelaez, S., Romero-Tabares, A., & Beltran-Calvo, C. (2014, March). Prognostic genomic tests in breast cancer: Clinical utility, efficiency and impact on clinical decision making. In <i>EUROPEAN JOURNAL OF CANCER (Vol. 50, pp. S200-S200)</i> . THE BOULEVARD, LANGFORD LANE, KIDLINGTON, OXFORD OX5 1GB, OXON, ENGLAND: ELSEVIER SCI LTD. | Niewłaściwy typ badania | |
| 64 | Miller 2010 | Miller, B. G., & Stamatoyannopoulos, J. A. (2010). Integrative meta-analysis of differential gene expression in acute myeloid leukemia. <i>PLoS One</i> , 5(3). | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 65 | Mjelle 2019 | Mjelle, R., Sjursen, W., Thommesen, L., Sætrom, P., & Hofslie, E. (2019). Small RNA expression from viruses, bacteria and human miRNAs in colon cancer tissue and its association with microsatellite instability and tumor location. <i>BMC cancer</i> , 19(1), 161. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 66 | Modell 2014 | Modell, S. M., Kardia, S. L., & Citrin, T. (2014). Stakeholder consultation insights on the future of genomics at the clinical-public health interface. <i>Translational Research</i> , 163(5), 466-477. | Niewłaściwy typ badania | |
| 67 | Modlich 2006 | Modlich, O., Prisack, H. B., & Bojar, H. (2006). Breast cancer expression profiling: the impact of microarray testing on clinical decision making. <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> , 7(15), 2069-2078. | Niewłaściwy typ badania | |
| 68 | Naorem 2018 | Naorem, L. D., Muthaiyan, M., & Venkatesan, A. (2018). Identification of dysregulated miRNAs in triple negative breast cancer: A meta-analysis approach. <i>Journal of cellular physiology</i> . | Niewłaściwy cel | Celem badania była identyfikacja fragmentów mikro RNA których ekspresja jest związana z podstawnym rakiem piersi. Do metaanalizy włączano badania porównujące ekspresje mikro RNA próbek zdrowych i chorych pacjentów |
| 69 | Narrandes 2018 | Narrandes, S., & Xu, W. (2018). Gene expression detection assay for cancer clinical use. <i>Journal of Cancer</i> , 9(13), 2249. | Niewłaściwy typ badania | |

| L.p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------|---------------------|---|----------------------------|-----------|
| 70 | Nystrom 2013 | Nystrom, J. S., & Smith, P. (2013). Potential clinical utility of gene expression profiling in identifying tumors of uncertain origin. <i>The Journal of OncoPathology</i> , 1(1), 35-46. | Niewłaściwy typ badania | |
| 71 | Paik 2011 | Paik, S. (2011). Is gene array testing to be considered routine now?. <i>The Breast</i> , 20, S87-S91. | Niewłaściwy typ badania | |
| 72 | Pelizzari 2019 | Pelizzari, G., Gerratana, L., Basile, D., Fanotto, V., Bartoletti, M., Liguori, A., ... & Puglisi, F. (2019). Post-neoadjuvant strategies in breast cancer: From risk assessment to treatment escalation. <i>Cancer treatment reviews</i> , 72, 7-14. | Niewłaściwy typ badania | |
| 73 | Pentheroudakis 2009 | Pentheroudakis, G., Greco, F. A., & Pavlidis, N. (2009). Molecular assignment of tissue of origin in cancer of unknown primary may not predict response to therapy or outcome: a systematic literature review. <i>Cancer treatment reviews</i> , 35(3), 221-227. | Niewłaściwy typ badania | |
| 74 | Petrosyan 2015 | Petrosyan, F., Daw, H., Haddad, A., Spiro, T., & Sood, R. (2015). Gene expression profiling for early-stage NSCLC. <i>American journal of clinical oncology</i> , 38(1), 103-107. | Niewłaściwy typ badania | |
| 75 | Ploem 2010 | Ploem, M. C., Retel, V. P., Linn, S. C., van Boven, H. H., Schmidt, M. K., de Jong, J. P., Gevers, J. K., van Harten, W. H. (2010). Tumour tissue: who is in control? <i>Lancet Oncol.</i> 11(1):9-11 | Niewłaściwy typ badania | |
| 76 | Reynolds 2008 | Reynolds, M. A. (2008). Molecular alterations in prostate cancer. <i>Cancer letters</i> , 271(1), 13-24. | Niewłaściwy typ badania | |
| 77 | Schmidt 2008 | Schmidt, S., Gastl, G., & Wolf, D. (2008). Possible role for gene expression profiling in predicting responses to conventional or targeted drugs in patients with chronic myeloid leukemia. <i>Leukemia & lymphoma</i> , 49(4), 643-647. | Niewłaściwy typ badania | |
| 78 | Sheng 2019 | Sheng, M., Xie, X., Wang, J., & Gu, W. (2019). A Pathway-Based Strategy to Identify Biomarkers for Lung Cancer Diagnosis and Prognosis. <i>Evolutionary Bioinformatics</i> , 15, 1176934319838494. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 79 | Shi 2019 | Shi, C., Xu, H., Liu, J., Zhong, Y., Zhang, X., Tong, X., ... & Deng, L. (2019). Alternatively activated NUSAP1 promotes tumor growth and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma. <i>Translational Cancer Research</i> , 8(1), 238-+. | Niewłaściwy typ badania | |
| 80 | Shivarov 2015 | Shivarov, V., Gueorguieva, R., Ivanova, M., & Tiu, R. V. (2015). ASXL1 mutations define a subgroup of patients with acute myeloid leukemia with distinct gene expression profile and poor prognosis: a meta-analysis of 3311 adult patients with acute myeloid leukemia. <i>Leukemia & lymphoma</i> , 56(6), 1881-1883. | Niewłaściwy typ badania | |
| 81 | Silverstein 2009 | Silverstein, M. J., Recht, A., Lagios, M. D., Bleiweiss, I. J., Blumencranz, P. W., Giziński, T., ... & Kuske, R. (2009). Special report: Consensus conference III. Image-detected breast cancer: state-of-the-art diagnosis and treatment. <i>Journal of the American College of Surgeons</i> , 209(4), 504. | Niewłaściwy typ badania | |
| 82 | Sims 2009 | Sims, A. H. (2009). Bioinformatics and breast cancer: what can high-throughput genomic approaches actually tell us?. <i>Journal of clinical pathology</i> , 62(10), 879-885. | Niewłaściwy typ badania | |
| 83 | Sommer 2006 | Sommer, A., Hilpert, F., Arnold, N. (2006). Gene expression profiling of epithelial ovarian cancer. <i>Current Genomics</i> 2006;7(2):115-135 | Niewłaściwy typ badania | |
| 84 | Sorigue 2019 | Sorigue, M., & Sancho, J. M. (2019). Recent landmark studies in follicular lymphoma. <i>Blood reviews</i> . | Niewłaściwy typ badania | |
| 85 | Sotiriou 2006 | Sotiriou, C., Wirapati, P., Loi, S., Harris, A., Fox, S., Smeds, J., ... & Desmedt, C. (2006). Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> , 98(4), 262-272. | Niewłaściwy typ badania | |
| 86 | Sparano 2018 | Sparano, J. A. (2018). Prognostic gene expression assays in breast cancer: are two better than one?. | Niewłaściwy typ badania | |
| 87 | Staal 2006 | Staal, F. J. T., Cario, G., Cazzaniga, G., Haferlach, T., Heuser, M., Hofmann, W. K., ... & van Dongen, J. J. M. (2006). Consensus guidelines for microarray gene expression | Niewłaściwe punkty końcowe | |

| L.p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------|------------------|--|----------------------------|---|
| | | analyses in leukemia from three European leukemia networks. <i>Leukemia</i> , 20(8), 1385-1392. | | |
| 88 | Stewart 2005 | Stewart, A. K., & Fonseca, R. (2005). Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling. <i>Journal of clinical oncology</i> , 23(26), 6339-6344. | Niewłaściwy typ badania | |
| 89 | Stojanovic 2019 | Stojanovic, J., Tognetto, A., Tiziano, D. F., Leoncini, E., Posteraro, B., Pastorino, R., & Boccia, S. (2019). MicroRNAs expression profiles as diagnostic biomarkers of gastric cancer: a systematic literature review. <i>Biomarkers</i> , 24(2), 110-119. | Niewłaściwy cel | Celem badania była identyfikacja biomarkerów genetycznych (ekspresji fragmentów mikro RNA), związanych z rakiem żołądka. Włączone badania porównywały próbki tkanki nowotworowej z próbkami tkanki nienowotworowej tego samego pacjenta lub pacjenta ze zdrowym osobnikiem. |
| 90 | Subramaniam 2005 | Subramaniam, D. S., & Isaacs, C. (2005). Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. <i>Current treatment options in oncology</i> , 6(2), 147-159. | Niewłaściwy typ badania | |
| 91 | Tonella 2017 | Tonella, L., Giannoccaro, M., Alfieri, S., Canevari, S., & De Cecco, L. (2017). Gene expression signatures for head and neck cancer patient stratification: are results ready for clinical application?. <i>Current treatment options in oncology</i> , 18(5), 32. | Niewłaściwy typ badania | |
| 92 | Toumi 2011 | Toumi, Z., Bullen, C., Tang, A. C., Dalal, N., & Ellenbogen, S. (2011). Metaplastic breast carcinoma: a case report and systematic review of the literature. <i>Pathology international</i> , 61(10), 582-588. | Niewłaściwy typ badania | |
| 93 | Tracey 2019 | Tracey, E. H., & Vj, A. (2019). Updates in Melanoma. <i>Dermatologic clinics</i> , 37(1), 73-82. | Niewłaściwy typ badania | |
| 94 | Visser 2017 | Visser, E., Franken, I. A., Brosens, L. A., Ruurda, J. P., & van Hillegersberg, R. (2017). Prognostic gene expression profiling in esophageal cancer: a systematic review. <i>Oncotarget</i> , 8(3), 5566-5577. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 95 | Waintraub 2017 | Waintraub, S. E., McNamara, D., Graham, D. M. A., Pecora, A. L., Min, J., Wu, T., ... & Choi, K. (2017). Real-world economic value of a 21-gene assay in early-stage breast cancer. <i>Am J Manag Care</i> , 23, e416-e420. | Niewłaściwy typ badania | |
| 96 | Wang 2019 | Wang, Z., Katsaros, D., Biglia, N., Shen, Y., Loo, L., Yu, X., ... & Ni, Y. (2019). ERα upregulates the expression of long non-coding RNA LINC00472 which suppresses the phosphorylation of NF-κB in breast cancer. <i>Breast cancer research and treatment</i> , 175(2), 353-368. | Niewłaściwy typ badania | |
| 97 | Wilson 2014 | Wilson, H. (2014). Breast cancer patients overestimate value of gene-expression profiling. | Niewłaściwy typ badania | |
| 98 | Yoshida 2009 | Yoshida, S., Furukawa, N., Haruta, S., Tanase, Y., Kanayama, S., Noguchi, T., ... & Kobayashi, H. (2009). Expression profiles of genes involved in poor prognosis of epithelial ovarian carcinoma: a review. <i>International Journal of Gynecologic Cancer</i> , 19(6), 992-997. | Niewłaściwe punkty końcowe | |
| 99 | Zhang 2019 | Zhang, Y., Yang, Q. X., Peng, T. T., Wang, L. J., Xiao, G. L., & Tang, S. B. (2019). Prognostic value of lncRNA FEZF1 antisense RNA 1 over-expression in oncologic outcomes of patients with solid tumors. <i>Medicine</i> , 98(24). | Niewłaściwe punkty końcowe | |

Tabela 51. Wykluczone badania pierwotne

| L.p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------|------------|--|-------------------------|--|
| 1 | Bilir 2016 | Bilir, B., Lee, J. E., Sharma, N. V., Lazarevic, B., Svindland, A., Kucuk, O., & Moreno, C. S. (2016). Abstract A46: Effects of genistein supplementation on genome-wide DNA methylation and gene expression in patients with localized prostate cancer. | Niewłaściwa interwencja | Nie dotyczy oceny zestawu diagnostycznego do |

| L.p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------|--------------------------|--|-------------------------|---|
| | | | | oceny profilowania ekspresji genów. |
| 2 | Bilir 2017 | Bilir, B., Sharma, N. V., Lee, J., Hammarstrom, B., Svindland, A., Kucuk, O., & Moreno, C. S. (2017). Effects of genistein supplementation on genome-wide DNA methylation and gene expression in patients with localized prostate cancer. <i>International journal of oncology</i> , 51(1), 223-234. | Niewłaściwa interwencja | Nie dotyczy oceny zestawu diagnostycznego do oceny profilowania ekspresji genów. |
| 3 | Blumenschein 2013 | Blumenschein, G. R., Saintigny, P., Liu, S., Kim, E. S., Tsao, A. S., Herbst, R. S., ... & Kies, M. S. (2013). Comprehensive biomarker analysis and final efficacy results of sorafenib in the BATTLE trial. <i>Clinical Cancer Research</i> , 19(24), 6967-6975. | Niewłaściwa interwencja | Nie dotyczy oceny zestawu diagnostycznego do oceny profilowania ekspresji genów. |
| 4 | Broyl 2013 | Broyl, A., Kuiper, R., van Duin, M., van der Holt, B., el Jarari, L., Bertsch, U., ... & Goldschmidt, H. (2013). High cereblon expression is associated with better survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with thalidomide maintenance. <i>Blood, The Journal of the American Society of Hematology</i> , 121(4), 624-627. | Niewłaściwa interwencja | Nie dotyczy oceny zestawu diagnostycznego do oceny profilowania ekspresji genów. |
| 5 | Flaig 2019 | Flaig, T. W., Tangen, C. M., Daneshmand, S., Alva, A. S., Lerner, S. P., Lucia, M. S., ... & Bangs, R. C. (2019). SWOG S1314: A randomized phase II study of co-expression extrapolation (COXEN) with neoadjuvant chemotherapy for localized, muscle-invasive bladder cancer. | Niewłaściwa interwencja | Badanie dotyczy oceny algorytmu COXEN opartego na ekspresji genów. |
| 6 | Hayashi 2019 | Hayashi, H., Kurata, T., Takiguchi, Y., Arai, M., Takeda, K., Akiyoshi, K., ... & Minami, H. (2019). Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 37(7), 570-579. | Niewłaściwa interwencja | Nie dotyczy oceny zestawu diagnostycznego do oceny profilowania ekspresji genów. |
| 7 | Leachman 2019 | Leachman, S., Covington, K. R., Cook, R. W., Monzon, F. A., & Vetto, J. T. (2018, October). Implications of a 31-gene expression profile (31-GEP) test for cutaneous melanoma (CM) on AJCC-based risk assessment and adjuvant therapy trial design. In <i>Society for Melanoma Research Fifteenth International Congress</i> . | Niewłaściwy typ badania | Nie jest badaniem RCT. |
| 8 | López-Corral 2012 | López-Corral, L., Mateos, M. V., Corchete, L. A., Sarasquete, M. E., de la Rubia, J., de Arriba, F., ... & Gutiérrez, N. C. (2012). Genomic analysis of high-risk smoldering multiple myeloma. <i>haematologica</i> , 97(9), 1439-1443. | Niewłaściwa interwencja | Nie dotyczy oceny zestawu diagnostycznego do oceny profilowania ekspresji genów. |
| 9 | Papadimitrakopoulou 2016 | Papadimitrakopoulou, V., Lee, J. J., Wistuba, I. I., Tsao, A. S., Fossella, F. V., Kalhor, N., ... & Goldberg, S. B. (2016). The BATTLE-2 study: a biomarker-integrated targeted therapy study in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> , 34(30), 3638. | Niewłaściwa interwencja | Nie dotyczy oceny zestawu diagnostycznego do oceny profilowania ekspresji genów. |
| 10 | Ribas 2017 | Ribas, A., Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Carlino, M. S., ... & Cristescu, R. (2019). Tumor mutational burden (TMB), T cell-inflamed gene expression profile (GEP) and PD-L1 are independently associated with response to pembrolizumab (Pembro) in patients with advanced melanoma in the KEYNOTE (KN)-006 study. | Niewłaściwa interwencja | Nie dotyczy oceny zestawu diagnostycznego do oceny profilowania ekspresji genów. |
| 11 | Ribas 2019 | Ribas, A., Robert, C., Schachter, J., Long, G., Arance, A., Grob, J. J., ... & Ayers, M. (2017, November). T cell inflamed gene expression profile (GEP) analysis of pembrolizumab-and ipilimumab-treated patients with advanced melanoma in the multicenter, randomized, open-label phase 3 KEYNOTE-006 study. In <i>JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER (Vol. 5)</i> . CAMPUS, 4 CRINAN ST, LONDON N1 9XW, ENGLAND: BMC. | Niewłaściwy typ badania | Abstrakt |
| 12 | Saintigny 2011 | Saintigny, P., Zhang, L., Fan, Y. H., El-Naggar, A. K., Papadimitrakopoulou, V. A., Feng, L., ... & Mao, L. (2011). Gene expression profiling predicts the development of oral cancer. <i>Cancer Prevention Research</i> , 4(2), 218-229. | Niewłaściwy cel | Identyfikacja genów odpowiedzialnych za ekspresję, które mogą mieć wpływ na rozwój nowotworu. |
| 13 | Seiler 2016 | Seiler, R., Lam, L. L., Erho, N., Takhar, M., Mitra, A. P., Buerki, C., ... & Black, P. C. (2016). Prediction of lymph node metastasis in patients with bladder cancer using | Niewłaściwa interwencja | Analiza dotycząca identyfikacji ekspresji genów a nie oceny |

| L.p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------|------------|---|-------------------------|--|
| | | whole transcriptome gene expression signatures. The Journal of urology, 196(4), 1036-1041. | | zestawu diagnostycznego. |
| 14 | Wargo 2017 | Wargo, J. A., Amaria, R. N., Prieto, P. A., Andrews, M. C., Tetzlaff, M. T., Futreal, P. A., ... & Cormier, J. N. (2017). Relapse-free survival and target identification to enhance response with neoadjuvant and adjuvant dabrafenib+ trametinib (D+ T) treatment compared to standard-of-care (SOC) surgery in patients (pts) with high-risk resectable BRAF-mutant metastatic melanoma. | Niewłaściwa interwencja | Nie dotyczy oceny zestawu diagnostycznego do oceny profilowania ekspresji genów. |

10.4. Wyniki badań w toku

Tabela 52. Wyniki wyszukiwania badań w toku (data wyszukiwania 27.01.2020)

| Termin | Liczba wyników | Liczba badań włączonych |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| „gene expression profiling” | 374 | 63 |
| Oncotype | 37 | 25 |
| Mammaprint | 14 | 13 |
| Prosigna | 15 | 14 |
| EndoPredict | 6 | 6 |
| Prolaris | 7 | 7 |
| ColoPrint | 1 | 1 |
| Afirma | 1 | 1 |
| DecisionDx | 5 | 4 |
| Pathwork | 2 | 2 |
| CancerTYPE ID | 2 | 2 |
| ConfirmMDx | 3 | 3 |
| Decipher | 15 | 13 |
| Breast Cancer Index | 1 | 1 |
| MyPRS | 0 | 0 |
| MapQuant DX | 0 | 0 |
| ColDx | 0 | 0 |

Tabela 53. Wykaz badań w toku

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|----------------------------------|--|--|--|--------------|------------------|-------------|
| Gene expression profiling | | | | | | |
| NCT00629577 | Gene Expression Profiling of Cervical Cancer Progression in Biopsies and Tissue Samples (SAGE) | Rak szyjki macicy | przedwcześnie zakończone (brak finansowania). | Faza I | 2006-2011 | – |
| NCT00516750 | Gene Expression Profiling in Patients With Invasive Bladder Cancer Receiving Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin | Rak pęcherza moczowego | przedwcześnie zakończone (z powodu braku uczestników). | Faza II | 2007-2009 | – |
| NCT00212082 | Gene Expression Profiles in Predicting Chemotherapy Response in Breast Cancer | Rak piersi z przerzutami | zakończone | Faza II | 2002-nie podano | – |
| NCT00161278 | Pilot Study for the Determination of Tumor Response to Chemotherapy in Advanced NSCLC Through Gene Expression Profiling | Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuc | przedwcześnie zakończone | Faza II | 2004-2006 | – |
| NCT00127036 | Trial for Microarray Analysis of Colon Cancer Outcome-A (MACCO-A) | Rak jelita grubego Gruczolakorak | przedwcześnie zakończone | Faza II | 2003-2010 | – |
| NCT01177735 | Pomalidomide in Gene Expression Profiling (GEP)-Defined High-risk Multiple Myeloma | Szpiczak mnogi | zakończone | Faza II | 2011-2013 | – |
| NCT00363779 | Effect of Cyclosporine Therapy on Gene Expression in Patients With Large Granular Lymphocyte Leukemia | Białaczka dużych ziarnistych limfocytów | przedwcześnie zakończone | Faza II | 2006-2010 | – |
| NCT00466752 | Sorafenib Tosylate and Gene Expression Analysis in Patients Undergoing Surgery For High-Risk Localized Prostate Cancer | Rak prostaty Gruczolakorak | zakończone | Faza II | 2006-2011 | – |
| NCT00336791 | Randomized Clinical Trial to Evaluate the Predictive Accuracy of a Gene Expression for Stage I-II Breast Cancer | Rak piersi | zakończone | Faza III | 2003-2010 | – |
| NCT03732950 | Pembrolizumab in Treating Participants With Recurrent Ovarian Cancer | Nawracający rak jajowodu Nawracający rak jajnika Nawracający pierwotny rak otrzewnej | rekrutacja | Faza II | 2019–2021 | – |
| NCT01703910 | Study of Individualized Therapies Selection for Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma According to the Therapeutic | Rak okrężnicy | zakończone | Faza II | 2012-2014 | – |
| NCT01548573 | Tandem Auto Transplantation in Myeloma Patients With <12 Months of Prior Treatment | Szpiczak mnogi | przedwcześnie zakończone | Faza II | 2012-2014 | – |
| NCT00206466 | Biologic Correlative Taxotere/AC (TAX/AC) | Rak piersi | zakończone | Faza II | 2002-2012 | – |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|-------------|--|---|--|--------------|------------------|-------------|
| NCT01855750 | A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With Newly Diagnosed Non-Germinal Center B-Cell Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma | Chłoniak | w toku, nie rekrutujące | Faza III | 2013–2020 | – |
| NCT02589496 | Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis | Gruzołakorak żołądka Gruzołakorak połączenia żołądkowo-przetykowego | rekrutacja | Faza II | 2016–2020 | – |
| NCT02733809 | Mechanism of Sorafenib Resistance in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma | Rak wątrobowokomórkowy | rekrutacja | Faza IV | 2014–2024 | – |
| NCT01856283 | Nilotinib 300 mg BID in Newly Diagnosed CP-CML Patients to Verify Disappearance of CD34+/Lin-Ph+ Cells | Białaczka szpikowa | w toku, nie rekrutujące | Faza II | 2013–2020 | – |
| NCT01100801 | A Study of Genomic-guided 'Standard-of-care' Chemotherapy for in Advanced Gastric Cancer Patients (3G) | Rak żołądka nawracający | nieznany status | Faza II | 2010–2018 | – |
| NCT00564876 | Phase II Study Evaluating The Safety And Response To Neoadjuvant Dasatinib In Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (TOP0706) | Niedrobnokomórkowy rak płuc | przedwcześnie zakończone | Faza II | 2007–2009 | – |
| NCT00486668 | A Study of AC Followed by a Combination of Paclitaxel Plus Trastuzumab or Lapatinib or Both Given Before Surgery to Patients With Operable HER2 Positive Invasive Breast Cancer | Rak piersi | nieznany status | Faza III | 2007–2017 | – |
| NCT03516981 | A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495/KEYNOTE-495) | Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuc | rekrutacja | Faza II | 2018–2023 | – |
| NCT01003964 | Pharmacogenomic Study for Providing Personalized Strategy to the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) IIIB/IV | Niedrobnokomórkowy rak płuc | nieznany status | Faza II | 2009–2014 | – |
| NCT00206453 | Extension Neoadjuvant Taxotere: Study of the Effects of Taxotere in Patients With Breast Cancer | Rak piersi | przedwcześnie zakończone | Faza II | 2002-2005 | – |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|-------------|--|---|--|--------------|------------------|-------------|
| NCT00669773 | Validate Gene Expression and Proteomic Signatures Predictive of Treatment for Response for Breast Cancer Patient | Rak piersi | nieznany status | Faza II | 2007–2014 | – |
| NCT02841748 | A Randomized, Double-Blind Phase II Study of Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Head and Neck Cancers at High Risk for Recurrence- the PATHWay Study | Rak głowy i szyi Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi | rekrutacja | Faza II | 2017–2021 | |
| NCT02774278 | A Study of Erlotinib (Tarceva) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MERIT) | Niepłaskonabłonkowy niedrobnkomórkowy rak płuc | zakończone | Faza II | 2005-2009 | Affymetrix |
| NCT02070458 | Ixazomib, Mitoxantrone Hydrochloride, Etoposide, and Intermediate-Dose Cytarabine in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia | Nawracająca ostra białaczka szpikowa u dorosłych Oporna ostra białaczka szpikowa | zakończone | Faza I | 2014-2017 | – |
| NCT02531425 | Evaluation of Pharmacodynamic Effects of IT-pIL12-EP in Patients With TNBC (TNBC) | Rak piersi (ER-, PR-, HER2-) | zakończone | Faza I | 2015-2018 | – |
| NCT00201747 | Sequentially Administered CPT-11 and Mitomycin C in Patients With Advanced Esophageal and Stomach Cancer | Rak przełyku Rak żołądka | zakończone | Faza II | 2001-2010 | – |
| NCT01005758 | Combination Chemotherapy in Treating Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia | Białaczka limfoblastyczna | nieznany status | Faza II | 2009-2013 | – |
| NCT02458235 | Donor Lymphocyte Infusion With Azacitidine to Prevent Hematologic Malignancy Relapse After Stem Cell Transplantation | Ostra białaczka szpikowa Ostra białaczka limfatyczna Młodzięcza białaczka szpikowa Zespół mielodysplastyczny | w toku, nie rekrutujące | Faza II | 2015–2020 | – |
| NCT00769327 | Nilotinib and Imatinib Mesylate in Treating Patients With Early Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML0408) | Białaczka szpikowa | zakończone | Faza II | 2009-2014 | – |
| NCT01437605 | Phase II Study to Assess the Safety and Immunogenicity of recMAGE-A3+AS15 ASCI With or Without Poly IC:LC | Czerniak | przedwcześnie zakończone (nieskuteczne leczenie) | Faza II | 2011-2018 | – |
| NCT01495351 | Study of ABT-888 in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed Refractory Myeloma | Szpiczak mnogi | zakończone | Faza I | 2011-2015 | – |
| NCT03321643 | Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma | Chłoniak rozlany nawrotowy z dużych komórek B Chłoniak nieziarniczny nawrotowy Zespół Richtera | rekrutacja | Faza I | 2018–2020 | – |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|-------------|---|---|--|--------------|------------------|--|
| | | Chłoniak rozlany z dużych komórek B (grudkowy) | | | | |
| NCT01501487 | MINT I Multi- Institutional Neo-adjuvant Therapy MammaPrint Project I (MINT) | Rak piersi | zakończone | Faza IV | 2011-2017 | MammaPrint TargetPrint BluePrint TheraPrint |
| NCT01896999 | Brentuximab Vedotin and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma | Chłoniak Hodgkina nawrotowy lub oporny na leczenie | rekrutacja | Faza I/II | 2014-2025 | |
| NCT02628405 | R-ICE and Lenalidomide in Treating Patients With First-Relapse/Primary Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma | Chłoniak rozlany z dużych komórek B | rekrutacja | Faza I/II | 2016-2020 | |
| NCT01857115 | Study of Weekly Carfilzom b, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (wCCyd) (wCCyd) | Szpiczak mnogi | w toku, nie rekrutujące | Faza I/II | 2013-2019 | |
| NCT02204241 | Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (CCD) | Szpiczak mnogi | w toku, nie rekrutujące | Faza I/II | 2014-2021 | |
| NCT00659438 | Efficacy and Safety of Zactima™ in Patients With Castration-refractory Metastatic Prostate Cancer | Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację | zakończone | Faza II | 2008-2011 | |
| NCT01856192 | Rituximab and Combination Chemotherapy With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Diffuse Large B Cell Lymphoma | Chłoniak rozlany z dużych komórek B w stadium II-IV | w toku, nie rekrutujące | Faza II | 2013-2020 | |
| NCT01897012 | Alisert b and Romidepsin in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell or T-Cell Lymphomas | Chłoniak z limfocytów B lub limfocytów T nawrotowy lub oporny na leczenie | zakończone | Faza I | 2013-2018 | |
| NCT01191060 | Study Comparing Conventional Dose Combination RVD to High-Dose Treatment With ASCT in the Initial Myeloma up to 65 Years (IFM/DFCI2009) | Szpiczak mnogi | zakończone | Faza III | 2010-2018 | |
| NCT03147040 | AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer (GELATO) | Rak piersi przerzutowy zrazikowy | rekrutacja | Faza II | 2017-2029 | |
| NCT01359592 | S1001 PET-Directed Therapy in Treating Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma | Chłoniak rozlany z dużych komórek B w ograniczonym stadium rozwoju | w toku, nie rekrutujące | Faza II | 2011-2024 | |
| NCT00070278 | Neoadjuvant Epirubicin, Cyclophosphamide, and Paclitaxel With or Without Gemcitabine in | Rak piersi | w toku, nie rekrutujące | Faza III | 2005-2007 | |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|-------------|---|---|--|--------------|------------------|------------------------------|
| | Treating Women Who Are Undergoing Surgery for Early Breast Cancer | | | | | |
| NCT01929616 | Regorafenib Assessment in Refractory Advanced Colorectal Cancer(RegARd-C) (RegARd-C) | Rak jelita grubego oporny na leczenie zaawansowany | zakończone | Faza II | 2013-2019 | |
| NCT00290355 | Study to Test the Efficacy of the Vaccine GSK 249553 in Treating Non-small-cell Lung Cancer After Tumour Removal by Surgery | Niedrobnokomórkowy rak płuca po chirurgicznym usunięciu guza | zakończone | Faza II | 2002-2011 | |
| NCT00371254 | A Study of Dasatinib (BMS-354825) in Patients With Advanced 'Triple-negative' Breast Cancer | Rak piersi | zakończone | Faza II | 2006-2008 | |
| NCT02339922 | Ixazomib Citrate and Rituximab in Treating Patients With Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma | Chłoniak nieziarniczny z limfocytów B niestabilny | rekrutacja | Faza II | 2016-2021 | |
| NCT02736617 | Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma | Chłoniak z komórek płaszczka nawrotowy | rekrutacja | Faza II | 2016-2021 | Lymph5Cx |
| NCT02214004 | Neoadjuvant Trastuzumab and Letrozole for Postmenopausal Women (HERAKLES) | Rak piersi | rekrutacja | Faza II | 2015-2019 | |
| NCT02623920 | Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (S-BR) | Chłoniak nieziarniczny nawrotowy lub oporny na leczenie | wycofane (przed rekrutacją pacjentów) | Faza II | 2015-2017 | GEP by Nanostring Technology |
| NCT01346787 | Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (CCD) | Szpiczak mnogi | w toku, nie rekrutujące | Faza II | 2011-2019 | |
| NCT02338310 | Trial of Perioperative Endocrine Therapy - Individualising Care (POETIC) | Rak piersi | w toku, nie rekrutujące | Faza III | 2008-2024 | |
| NCT00553813 | A Phase II Trial of TPI 287 in Patients Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer | Gruczolakorak przewodowy lub niezróżnicowany rak trzustki, z przerzutami | przedwcześnie zakończone | Faza II | 2007- 2010 | |
| NCT03195699 | Oral STAT3 Inhibitor, TTI-101, in Patients With Advanced Cancers | Rak piersi, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak wątrobowokomórkowy, rak jelita grubego, gruczolakorak żołądka i czerniak | rekrutacja | Faza I | 2017-2020 | |
| NCT00687674 | Sorafenib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma | Szpiczak mnogi i nowotwór komórek plazmatycznych | przedwcześnie zakończone | Faza I | 2008-2011 | |
| NCT00428558 | Timed-Sequential Induction in CBF-AML | Ostra białaczka szpikowa | zakończone | Faza III | 2007-2011 | |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|-----------------|--|---|--|---------------------------------------|------------------|-------------|
| NCT01191060 | Study Comparing Conventional Dose Combination RVD to High-Dose Treatment With ASCT in the Initial Myeloma up to 65 Years (IFM/DFCI2009) | Szpiczak mnogi początkowe stadium (pacjenci do 65 lat) | zakończone | Faza III | 2010-2018 | |
| NCT02499003 | GOAL: GA101 Plus Pixantrone for Relapsed Aggressive Lymphoma | Chłoniak nieziarniczy | w toku, nie rekrutujące | Faza II | 2015-2021 | |
| NCT01894477 | Treo/Flu/TBI With Donor Stem Cell Transplant for Patients With Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia | Ostra białaczka szpikowa w remisji przewlekła białaczka mielomonocytoza Zespół mielodysplastyczny | w toku, nie rekrutujące | Faza II | 2013-2017 | |
| NCT00589238 | Paclitaxel, Doxorubicin, and Cyclophosphamide With Or Without Carboplatin in Treating Women With Locally Advanced Breast Cancer That Can Be Removed by Surgery | Zaawansowany rak piersi | przedwcześnie zakończone | Faza II | 2008-2012 | |
| NCT00346164 | Observation, Radiation Therapy, Combination Chemotherapy, and/or Surgery in Treating Young Patients With Soft Tissue Sarcoma | Mięsak tkanek miękkich | zakończone | Faza III | 2007-2014 | |
| Oncotype | | | | | | |
| NCT02347449 | The Impact of the Oncotype DX Breast Cancer Assay on Treatment Decisions in a Canadian Population | rak piersi | rekrutacja | interwencyjne jedna grupa badana | 2014-2016 | Oncotype DX |
| NCT02627703 | (Oncotype DX) in Estrogen Receptor Positive (ER+) HER-2 Negative (HER 2-) 1-3 Node Positive (pN1) Breast Cancer | rak piersi | rekrutacja | prospektywne obserwacyjne | 2010-2017 | Oncotype DX |
| NCT01446185 | Treatment Decision Impact of OncotypeDX™ in HR+, N- Breast Cancer Patients | rak piersi | zakończone | interwencyjne jedna grupa badana | 2011-2012 | Oncotype DX |
| NCT01423890 | A Prospective Cohort Study to Evaluate the Oncotype DX Test in Early Stage Breast Cancer (ONCOTYPEDX) | rak piersi | zakończone | interwencyjne jedna grupa badana | 2012-2014 | Oncotype DX |
| NCT01641406 | "Phase II Study of PET Guided Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) and Oncotype Guided Hormonal Therapy of Breast Cancer" | rak piersi | rekrutacja | nierandomizowane jednoramienne faza 2 | 2011-2013 | Oncotype DX |
| NCT02668276 | Engaging Newly Diagnosed Men About Cancer Treatment Options | rak piersi | rekrutacja | randomizowane | 2016-2022 | Oncotype DX |
| NCT04131933 | Evaluating Whether Integration of Prognostic and Predictive Algorithms Into Routine Clinical Practice Effect Whether Oncologists Order Multigene Assays in Patients With Early Stage Breast Cancer | rak piersi | w toku, nie rekrutujące | prospektywna kohorta | 2019-2021 | Oncotype DX |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|-------------|---|---------------|--|----------------------------------|------------------|--|
| NCT03772197 | Parallel Comparison of 18 Gene Classifiers and Oncotype DX (Nanostring) | rak piersi | zakończone | retrospektywna kohorta | 2018-2018 | Oncotype DX (ODx), MammaPrint, and EndoPredict |
| NCT03495011 | MRI Characterization of Mammographically Detected DCIS | rak piersi | rekrutacja | prospektywna kohorta | 2018-2032 | Oncotype DX |
| NCT00688337 | Correlation Between Fluorodeoxyglucose (FDG) and FLT Uptake and Gene-Expression Oncotype Assay in Patients With Breast Cancer | rak piersi | W toku, nie rekrutujące | prospektywna kohorta | 2008-2010 | Oncotype DX |
| NCT01926964 | Adjuvant Treatment Recommendation and Oncotype DX in Early Breast Cancer | rak piersi | zakończone | prospektywne obserwacyjne | 2013-2015 | Oncotype DX |
| NCT03790813 | Informative Tools to Optimize Neoadjuvant Therapy in ER Positive, HER2 Negative Breast Cancers | rak piersi | w toku, nie rekrutujące | interwencyjne jedna grupa badana | 2019-2023 | Oncotype DX |
| NCT03819010 | Neoadjuvant Letrozole and Palbociclib in Patients With Stage II-III Breast Cancer, HR+, HER2 - | rak piersi | rekrutacja | nierandomizowane faza 2 | 2019-2020 | Oncotype DX |
| NCT00899639 | Studying Tumor Tissue Samples From Patients With Early-Stage Breast Cancer | rak piersi | przedwcześnie zakończone przed rekrutacją | retrospektywna kohorta | nie dotyczy | Oncotype DX |
| NCT03628066 | Biological and Clinical Effects of Palbociclib With Ovarian Suppression and Letrozole in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer | rak piersi | rekrutacja | interwencyjne jedna grupa badana | 2018-2022 | Oncotype DX |
| NCT01617954 | Prospective Study Of MammaPrint in Patients With an Intermediate Recurrence Score (PROMIS) | rak piersi | zakończone | prospektywne obserwacyjne | 2012-2015 | MammaPrint |
| NCT01619306 | Knowledge and Attitudes of Patients and Healthcare Professionals on a Spectrum of Genetic Tests Relevant to Breast Cancer Patients | rak piersi | rekrutacja | badanie przekrojowe | 2011-2014 | Oncotype DX |
| NCT00310180 | Hormone Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Women Who Have Undergone Surgery for Node-Negative Breast Cancer (The TAILORx Trial) | rak piersi | w toku, nie rekrutujące | randomizowane | 2006-2030 | Oncotype DX |
| NCT01293032 | Hormone Therapy Or Chemotherapy Before Surgery Based on Gene Expression Analysis in Treating Patients With Breast Cancer | rak piersi | zakończone | randomizowane | 2011-2016 | Oncotype DX |
| NCT02476786 | Endocrine Treatment Alone for Elderly Patients With Estrogen Receptor Positive Operable Breast Cancer and Low Recurrence Score | rak piersi | rekrutacja | interwencyjne jedna grupa badana | 2017-2024 | Oncotype DX |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|-------------------|---|--------------------|--|----------------------------------|------------------|--|
| NCT01272037 | Tamoksyfen Citrate, Letrozole, Anastrozole, or Exemestane With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Invasive RxPONDER Breast Cancer | rak piersi | w toku, nie rekrutujące | randomizowane faza 3 | 2011-2022 | Oncotype DX |
| NCT03183050 | MEND 2: Making Treatment Decisions Using Genomic Testing (MEND2) | rak piersi | zakończone | interwencyjne jedna grupa badana | 2017-2019 | Oncotype DX |
| NCT03961880 | Impact of Recurrence Score on Adjuvant Treatment Decisions in Breast Cancer Patients | rak piersi | rekrutacja | prospektywne obserwacyjne | 2019-2019 | Oncotype DX |
| NCT01479894 | Genetic Analysis to Evaluate the Racial Difference in the Outcome of Patients With Colon Cancer | rak jelita grubego | zakończone | retrospektywna kohorta | 2011-2015 | OncotypeDX |
| NCT02668276 | Engaging Newly Diagnosed Men About Cancer Treatment Options (ENACT) | rak prostaty | rekrutacja | randomizowane | 2016-2022 | OncotypeDX |
| MammaPrint | | | | | | |
| NCT03053193 | MammaPrint, BluePrint, and Full-genome Data Linked With Clinical Data to Evaluate New Gene Expression Profiles (FLEX) | rak piersi | rekrutacja | prospektywne obserwacyjne | 2017-2027 | MammaPrint, BluePrint, Full-Genome Testing |
| NCT02269813 | PRospective Study to Measure the Impact of MammaPrint on Adjuvant Treatment in Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer Patients (PRIME) | rak piersi | zakończone | kliniczno-kontrolne | 2015-2016 | MammaPrint, BluePrint, TargetPrint |
| NCT01617954 | PRospective Study Of MammaPrint in Patients With an Intermediate Recurrence Score (PROMIS) | rak piersi | zakończone | prospektywne obserwacyjne | 2012-2015 | MammaPrint |
| NCT01479101 | NBRST: Prospective Neo-adjuvant REGISTRY Trial (NBRST) | rak piersi | w toku, nie rekrutujące | prospektywne obserwacyjne | 2015-2020 | MammaPrint |
| NCT01501487 | MINT I Multi- Institutional Neo-adjuvant Therapy MammaPrint Project I (MINT) | rak piersi | zakończone | nierandomizowane faza 4 | 2011-2017 | MammaPrint& Blueprint |
| NCT00904566 | Validation of 70-gene MammaPrint Profile in Japanese Population | rak piersi | zakończone | retrospektywna kohorta | 2008-2009 | MammaPrint |
| NCT02670577 | Measuring the Impact of MammaPrint on Adjuvant and Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer Patients: A Prospective Registry (IMPACT) | rak piersi | zakończone | prospektywna kohorta | 2015-2017 | MammaPrint& Blueprint |
| NCT02669745 | The Study of Molecular Risk Panels (70-gene Assay) in Chinese Breast Cancer Patients | rak piersi | zakończone | prospektywne obserwacyjne | 2012-2019 | MammaPrint |
| NCT03900637 | PersonaLized neoAdjuvant Strategy ER Positive and HER2 Negative Breast Cancer TO Increase BCS Rate | rak piersi | w toku, nie rekrutujące | interwencyjne jedna grupa badana | 2019-2025 | MammaPrint |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|-----------------|---|---------------|--|---|------------------|---|
| NCT02209857 | The Symphony Triple A Study: Using Symphony in Treatment Decisions Concerning Adjuvant Systemic Therapy (Symphony) | rak piersi | zakończone | nie dotyczy | 2013-2016 | Mammaprint |
| NCT03080428 | Assessment of Genomic Test Impact on Shared Decision of Adjuvant Chemotherapy in ER-positive, Her2-negative Early Breast Cancer (OPTIGEN) | rak piersi | przedwcześnie zakończone (z powodu braku finansowania) | | 2017-2023 | Endopredict, Prosigna, OncotypeDX, Mammaprint |
| NCT04129216 | The Effects of Short-term Preoperative Treatment With Hormonal Therapy on Gene Profiles in Breast Cancer | rak piersi | rekrutacja | faza 2 | 2019-2020 | Mammaprint& Blueprint |
| NCT02689921 | NEOAdjuvant Aromatase Inhibitor and Pertuzumab/Trastuzumab for Women With Breast Cancer (NEOADAPT) | rak piersi | w toku, nie rekrutujące | faza 2 | 2016-2018 | Mammaprint |
| Prosigna | | | | | | |
| NCT03749421 | Prospective Study of the Prosigna Assay on Neoadjuvant Clinical Decision-making in Women With HR+/Her2- Breast Cancer | rak piersi | rekrutacja | prospektywne obserwacyjne | 2019-2020 | Prosigna |
| NCT02625935 | Prospective Observational Study Evaluating Treatment Decision Impact of Prosigna [®] in Early Stage Breast Cancer Patients | rak piersi | zakończone | prospektywna kohorta | 2015-2017 | Prosigna |
| NCT02395575 | A Study of Clinical Outcomes for the NanoString [®] Technologies Prosigna [®] , [™] Gene Signature Assay | rak piersi | zakończone | prospektywna kohorta | 2015-2017 | Prosigna |
| NCT01899079 | A Prospective Observational Study of Clinical Outcomes for the NanoString [®] Technologies Prosigna Gene Signature Assay | rak piersi | zakończone | prospektywne obserwacyjne | 2013-2014 | Prosigna |
| NCT01974856 | A Prospective Observational Study of Clinical Outcomes for the NanoString [®] Technologies Prosigna [®] , [™] Gene Signature Assay | rak piersi | zakończone | prospektywna kohorta | 2013-22015 | Prosigna |
| NCT03904173 | Establishment of Molecular Profiling for Individual Clinical Routine Treatment Decision in Early Breast Cancer | rak piersi | rekrutacja | prospektywna kohorta | 2018-2043 | Prosigna |
| NCT02653755 | The PRECISION Trial (Profiling Early Breast Cancer for Radiotherapy Omission): A Phase II Study of Breast-Conserving Surgery Without Adjuvant Radiotherapy for Favorable-Risk Breast Cancer | rak piersi | rekrutacja | prospektywne nierandomizowane jednoramiennie faza 2 | 2016-2023 | Prosigna |
| NCT03248427 | Neadjuvant Multi-agent Chemotherapy or Letrozole Plus Ribociclb in Luminal B/HER2-negative Breast Cancer. | rak piersi | w toku, nie rekrutujące | faza 2 | 2017-2020 | Prosigna |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|--------------------|--|---------------|--|---------------------------|------------------|---|
| NCT03080428 | Assessment of Genomic Test Impact on Shared Decision of Adjuvant Chemotherapy in ER-positive, Her2-negative Early Breast Cancer | rak piersi | przedwcześnie zakończone | randomizowane | 2017-2023 | Endopredict, Prosigna, OncotypeDX, MammaPrint |
| NCT02889874 | EXamining PErsonalised Radiation Therapy for Low-risk Early Breast Cancer | rak piersi | rekrutacja | randomizowane | 2017-2023 | Prosigna |
| NCT03917082 | Limited Adjuvant Endocrine Therapy for Low Risk Breast Cancer | rak piersi | w toku, nie rekrutujące | faza 2 | 2019-2029 | Prosigna |
| NCT03197805 | Assessment of the Impact of RNA Genomic Profile on Treatment Decision-making in HER2 Equivocal Breast Cancer Patients | rak piersi | przedwcześnie zakończone | prospektywna kohorta | 2017-2019 | Prosigna |
| NCT02213042 | Evaluation of Biomarkers Associated With Response to Subsequent Therapies in Subjects With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer | rak piersi | w toku, nie rekrutujące | faza 2 | 2014-2020 | Prosigna |
| NCT03838419 | Intraoperative Electron Radiotherapy for Low-risk Early Breast Cancer | rak piersi | rekrutacja | randomizowane | 2019-2026 | Prosigna |
| EndoPredict | | | | | | |
| NCT04016935 | EndoPredict Extended Endocrine Trial (EXET) | rak piersi | rekrutacja | prospektywne | 2019-2022 | EndoPredict |
| NCT03503799 | Reaching for Evidence-based Chemotherapy Use in Endocrine Sensitive Breast Cancer (RESCUE) | rak piersi | rekrutacja | prospektywne obserwacyjne | 2018-2031 | EndoPredict |
| NCT02773004 | Prospective Study Assessing EndoPredict Genomic Test Impact on Shared Decision of Adjuvant Chemotherapy in Patients With ER-positive, Her2-negative Early Breast Cancer (ADENDOM) | rak piersi | zakończone | prospektywne obserwacyjne | 2016-2017 | EndoPredict |
| NCT03969121 | Neoadjuvant Hormonal Therapy Plus Pa bociclib in Operable, Hormone Sensitive and HER2-Negative Primary Breast Cancer | rak piersi | rekrutacja | faza 3 | 2019-2021 | EndoPredict |
| NCT01805271 | Safety Study of Adding Everolimus to Adjuvant Hormone Therapy in Women With High Risk of Relapse, ER+ and HER2- Primary Breast Cancer, Free of Disease After Receiving at Least One Year of Adjuvant Hormone Therapy | rak piersi | rekrutacja | faza 3 | 2013-2031 | EndoPredict |
| NCT03080428 | Assessment of Genomic Test Impact on Shared Decision of Adjuvant Chemotherapy in ER-positive, Her2-negative Early Breast Cancer (OPTIGEN) | rak piersi | przedwcześnie zakończone (z powodu braku finansowania) | randomizowane | 2017-2023 | Endopredict, Prosigna, OncotypeDX, MammaPrint |
| Polaris | | | | | | |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|-------------------|---|-----------------------------|--|---------------------------|------------------|---------------------|
| NCT03290508 | Long-term Study to Evaluate and Clinical Outcomes in Patients With Favorable Intermediate Risk Localized Prostate Cancer | rak prostaty | rekrutacja | prospektywna kohorta | 2017-2027 | Prolaris |
| NCT03152448 | Prospective Prolaris Value and Efficacy | rak prostaty | w toku, nie rekrutujące | prospektywna kohorta | 2015-2024 | Prolaris |
| NCT03851211 | Prolaris Enhanced Risk Stratification - an ecONomic and clinicAL Evaluation | rak prostaty | rekrutacja | prospektywna kohorta | 2019-2020 | Prolaris |
| NCT03511235 | Clinical Outcomes in Men With Prostate Cancer Who Selected Active Surveillance Using Prolaris [®] Testing | rak prostaty | zakończone | retrospektywna kohorta | 2018-2018 | Prolaris |
| NCT02454595 | Registry to Measure the Impact of Adding Genomic Testing | rak prostaty | przedwcześnie zakończone (brak rekrutacji) | prospektywna kohorta | 2014-2017 | Prolaris |
| NCT02209584 | Open Registry Measuring Impact of Genomic Testing on Treatment Decision After Biopsy in Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients | rak prostaty | zakończone | prospektywna kohorta | 2014-2015 | Prolaris |
| NCT01954004 | Open Registry Measuring Impact of Genomic Testing on Treatment of Prostate Cancer Patients | rak prostaty | zakończone | prospektywne | 2013-2014 | Prolaris |
| ColoPrint | | | | | | |
| NCT00903565 | A Prospective Study for the Assessment of Recurrence Risk in Stage II Colon Cancer Patients Using ColoPrint (PARSC) | Rak jelita grubego | w toku, nie rekrutujące | prospektywne obserwacyjne | 2008-2019 | ColoPrint |
| Afirma | | | | | | |
| NCT02681328 | Randomized Trial Comparing Performance of Molecular Markers for Indeterminate Thyroid Nodules | rak tarczycy | rekrutacja | prospektywna kohorta | 2016-2022 | Afirma GEC |
| DecisionDx | | | | | | |
| NCT02376920 | 5 Year Registry Study to Track Clinical Application of DecisionDx-UM Assay Results and Associated Patient Outcomes (CLEAR) | czerniak błony śluzowej oka | w toku, nie rekrutujące | prospektywna kohorta | 2010-2020 | DecisionDx-UM |
| NCT02355574 | 5-year Study to Track Clinical Application of DecisionDx-Melanoma Gene Expression Profile Assay Results (INTEGRATE) | czerniak skóry | w toku, nie rekrutujące | prospektywna kohorta | 2014-2024 | DecisionDx-Melanoma |
| NCT02355587 | Five Year Study to Track Use of DecisionDX-Melanoma Test in Patients With Cutaneous Melanoma and Associated Patient Outcomes (EXPAND) | czerniak skóry | w toku, nie rekrutujące | prospektywna kohorta | 2014-2024 | DecisionDx-Melanoma |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|----------------------|--|---|--|----------------------------------|------------------|--------------------------------|
| NCT02336763 | Radiation Therapy in Preventing Liver Metastases in Patients With Uveal Melanoma Who Have Monosomy 3 or DecisionDx Class 2 Disease and Are More Likely to Develop Liver Metastases | czerniak tęczówki i błony śluzowej oka | przedwcześnie zakończone (brak nowych pacjentów) | brak informacji | 2014-2015 | DecisionDx-UM |
| Pathwork | | | | | | |
| NCT01649453 | A Prospective Study of Clinical Outcomes for the Pathwork Tissue of Origin Test | Przerzuty nowotworowe | przedwcześnie zakończone przez sponsora | prospektywne obserwacyjne | 2012-2013 | Pathwork Tissue of Origin Test |
| NCT00977639 | Evaluation of Pathwork Tissue of Origin (TOO) Test for Human Malignancies | Przerzuty nowotworowe | zakończone | prospektywna kohorta | 2008-2009 | Pathwork TOO test |
| CancerTYPE ID | | | | | | |
| NCT01540058 | Trial Comparing a Strategy Based on Molecular Analysis to the Empiric Strategy in Patients With CUP (GEFCAPI04) | Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym | nieznany status | randomizowane faza 3 | 2012-2017 | CancerTYPE ID |
| NCT02628379 | Outcomes of FoundationOne Directed Therapy in Cancer of Unknown Primary | Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym | zakończone | prospektywne obserwacyjne | 2015-2017 | CancerTYPE ID |
| ConfirmMDx | | | | | | |
| NCT03597386 | ConfirmMDx Assay in Multiparametric MRI (mpMRI) PIRADS Scored Lesions After a Negative MR/US Fusion Biopsy | rak prostaty | przedwcześnie zakończone | prospektywna kohorta | 2019 | ConfirmMDx |
| NCT03082274 | Prospective Validation of Prostate Biomarkers for Repeat Biopsy | rak prostaty | rekrutacja | prospektywne obserwacyjne | 2017-2019 | ConfirmMDx |
| NCT02250313 | PASCUAL (Prostate Assay Specific Clinical Utility at Launch) Study | rak prostaty | zakończone | prospektywne kliniczno-kontrolne | 2014-2018 | ConfirmMDx |
| Decipher | | | | | | |
| NCT02020876 | Decision Impact Study to Measure the Influence of DECIPHER on Treatment Recommendations | rak prostaty | zakończone | retrospektywna kohorta | 2012-2013 | Decipher |
| NCT02034812 | Decision Impact Study to Measure the Influence of DECIPHER on Treatment Recommendations for Radiation Oncologists | rak prostaty | zakończone | retrospektywna kohorta | 2012-2013 | Decipher |
| NCT02080689 | Prospective Clinical Utility Study to Assess the Impact of Decipher on Treatment Decisions After Surgery | rak prostaty | zakończone | nierandomizowane jednoramienne | 2014-2017 | Decipher |
| NCT02723734 | Validation Study on the Impact of Decipher Testing - VANDAAM Study | rak prostaty | rekrutacja | prospektywna kohorta | 2016-2021 | Decipher |
| NCT02034825 | Multi-site Decision Impact Study for Decipher | rak prostaty | zakończone | retrospektywna kohorta | 2013-2015 | Decipher |

| Nr badania | Tytuł | Typ nowotworu | Badanie w toku, ukończone, zakończone przed terminem, wycofane, nierekrutujące, etc. | Faza badania | Data zakończenia | Nazwa testu |
|----------------------------|---|---------------|--|----------------------------------|------------------|---------------------|
| NCT03495427 | PSMA-PET Imaging for Detecting Early Metastatic Prostate Cancer in Men w/ High Decipher Test Scores | rak prostaty | rekrutacja | interwencyjne jedna grupa badana | 2019-2023 | Decipher |
| NCT02609269 | Decipher Genomics Resource Information Database | rak prostaty | rekrutacja | prospektywne obserwacyjne | 2015-2020 | Decipher |
| NCT03237026 | Decipher the Biology of Lethal Prostate Cancer –Urine Metabolomics Profiles for Predictive/Prognostic Markers in Prostate Cancer | rak prostaty | rekrutacja | prospektywna kohorta | 2017-2022 | Decipher |
| NCT02783950 | Genomics in Michigan Impacting Observation or Radiation | rak prostaty | w toku, nie rekrutujące | randomizowane | 2016-2021 | Decipher |
| NCT03237702 | Decipher Lethal Prostate Cancer Biology - Urine Metabolomics | rak prostaty | rekrutacja | interwencyjne jedna grupa badana | 2017-2020 | Decipher |
| NCT02176902 | Low-Fat Diet and Fish Oil in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer | rak prostaty | rekrutacja | randomizowane jednoramienne | 2014-2021 | Decipher |
| NCT03770351 | Early Prostate Cancer: Predicting Treatment Response | rak prostaty | w toku, nie rekrutujące | prospektywna kohorta | 2017-2019 | Decipher |
| NCT04134260 | Testing the Addition of the Drugs, Apalutamide and Abiraterone Acetate With Prednisone, to the Usual Hormone Therapy and Radiation Therapy After Surgery for Prostate Cancer | rak prostaty | w toku, nie rekrutujące | randomizowane faza 3 | 2020-2031 | Decipher |
| Breast Cancer Index | | | | | | |
| NCT02057029 | Assessment of the Decision-making Impact of the Breast Cancer Index in Recommending Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Patients With Early Stage ER-positive Breast Cancer | rak piersi | zakończone | interwencyjne jedna grupa badana | 2014-2015 | Breast Cancer Index |

10.5. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych

Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2019)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | neoplasm/ | 394067 |
| 2 | neoplasm.ab,kw,ti. | 89797 |
| 3 | (malignan* or oncogen* or cancerogen* or tumor* or tumour* or carcinom* or cancer* or oncology).ab,kw,ti. | 3682032 |
| 4 | exp oncology/ | 159049 |
| 5 | exp leukemia/ | 238188 |
| 6 | (leukemia or leukaemia or leukemias or leukaemias).ab,kw,ti. | 273931 |
| 7 | gene expression profiling/ | 97055 |
| 8 | Gene Expression Profiling.ab,kw,ti. | 10 |
| 9 | Gene Expression Profilings.ab,kw,ti. | 25 |
| 10 | gene expression profile.ab,kw,ti. | 14051 |
| 11 | Gene Expression Monitoring.ab,kw,ti. | 76 |
| 12 | Gene Expression Monitorings.ab,kw,ti. | 0 |
| 13 | Gene Expression Pattern Analysis.ab,kw,ti. | 55 |
| 14 | (Gene expression profile assay or gene expression assays or gene expression assay or gene expression tests or gene expression test).ab,kw,ti. | 1884 |
| 15 | (cost analysis or costs analysis or cost effectiveness or cost utility or cost minimization or cost minimalisation or cost benefit analysis or economic evaluation or cost benefit or cost consequences or cost consequence).ab,kw,ti. | 108657 |
| 16 | (cost analysis or costs analysis or cost effectiveness or cost utility or cost minimization or cost minimalisation or cost benefit analysis or economic evaluation or cost benefit or cost consequences or cost consequence).ab,kw,pt,ti. | 108657 |
| 17 | exp "cost benefit analysis"/ | 76028 |
| 18 | exp "cost effectiveness analysis"/ | 139998 |
| 19 | exp "cost utility analysis"/ | 8894 |
| 20 | exp "cost minimization analysis"/ | 3322 |
| 21 | exp economic evaluation/ | 278324 |
| 22 | exp "cost control"/ | 60753 |
| 23 | 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 | 299730 |
| 24 | exp animal/ not exp human/ | 3476596 |
| 25 | (mouse* or mice or murine or rat* or rodent* or animal*).af. | 9772555 |
| 26 | 24 or 25 | 9974886 |
| 27 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 3926861 |
| 28 | 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 | 105808 |
| 29 | 23 and 27 and 28 | 221 |
| 30 | 29 not 26 | 144 |
| 31 | 30 | 144 |

| | | |
|----|-------------------|-----|
| 32 | limit 31 to human | 139 |
|----|-------------------|-----|

Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2019)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | Search (((((((("Neoplasms"[Majr]) OR neoplasm[Title/Abstract]) OR (((((((malignan*[Title/Abstract]) OR oncogen*[Title/Abstract]) OR cancerogen*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR oncology[Title/Abstract])) OR "Leukemia"[Mesh]) OR (((leukemia[Title/Abstract]) OR leukaemia[Title/Abstract]) OR leukemias[Title/Abstract]) OR leukaemias[Title/Abstract])) AND (((((((("Gene Expression Profiling"[Mesh]) OR gene expression profiling[Title/Abstract]) OR gene expression profilings[Title/Abstract]) OR gene expression profile[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract]) OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract]) OR (((gene expression profile assay[Title/Abstract]) OR gene expression assays[Title/Abstract]) OR gene expression assay[Title/Abstract]) OR gene expression tests[Title/Abstract]) OR gene expression test[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((cost analysis[Title/Abstract]) OR costs analysis[Title/Abstract]) OR cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR cost minimization[Title/Abstract]) OR cost minimalisation[Title/Abstract]) OR cost benefit analysis[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost benefit[Title/Abstract]) OR cost consequences[Title/Abstract]) OR cost consequence[Title/Abstract]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR "Cost Savings"[Mesh]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR "Cost Control"[Mesh]) OR (((cost benefit analysis[Title/Abstract]) OR cost effectiveness analysis[Title/Abstract]) OR cost utility analysis[Title/Abstract]) OR cost minimization analysis[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost control[Title/Abstract])) OR (((cost benefit analysis[MeSH Major Topic]) OR cost effectiveness analysis[MeSH Major Topic]) OR cost utility analysis[MeSH Major Topic]) OR cost minimization analysis[MeSH Major Topic]) OR economic evaluation[MeSH Major Topic]) OR cost control[MeSH Major Topic])) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]) OR (((mouse*) OR mice) OR murine) OR rat*) OR rodent*) OR animal*)) Filters: Humans | 116 |
| 2 | Search (((((((("Neoplasms"[Majr]) OR neoplasm[Title/Abstract]) OR (((((((malignan*[Title/Abstract]) OR oncogen*[Title/Abstract]) OR cancerogen*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR oncology[Title/Abstract])) OR "Leukemia"[Mesh]) OR (((leukemia[Title/Abstract]) OR leukaemia[Title/Abstract]) OR leukemias[Title/Abstract]) OR leukaemias[Title/Abstract])) AND (((((((("Gene Expression Profiling"[Mesh]) OR gene expression profiling[Title/Abstract]) OR gene expression profilings[Title/Abstract]) OR gene expression profile[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract]) OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract]) OR (((gene expression profile assay[Title/Abstract]) OR gene expression assays[Title/Abstract]) OR gene expression assay[Title/Abstract]) OR gene expression tests[Title/Abstract]) OR gene expression test[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((cost analysis[Title/Abstract]) OR costs analysis[Title/Abstract]) OR cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR cost minimization[Title/Abstract]) OR cost minimalisation[Title/Abstract]) OR cost benefit analysis[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost benefit[Title/Abstract]) OR cost consequences[Title/Abstract]) OR cost consequence[Title/Abstract]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR "Cost Savings"[Mesh]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR "Cost Control"[Mesh]) OR (((cost benefit analysis[Title/Abstract]) OR cost effectiveness analysis[Title/Abstract]) OR cost utility analysis[Title/Abstract]) OR cost minimization analysis[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost control[Title/Abstract])) OR (((cost benefit analysis[MeSH Major Topic]) OR cost effectiveness analysis[MeSH Major Topic]) OR cost utility analysis[MeSH Major Topic]) OR cost minimization analysis[MeSH Major Topic]) OR economic evaluation[MeSH Major Topic]) OR cost control[MeSH Major Topic])) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]) OR (((mouse*) OR mice) OR murine) OR rat*) OR rodent*) OR animal*)) | 124 |
| 3 | Search (#35) NOT #44 | 124 |
| 4 | Search (((("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]) OR (((mouse*) OR mice) OR murine) OR rat*) OR rodent*) OR animal*) | 6910558 |
| 5 | Search (((mouse*) OR mice) OR murine) OR rat*) OR rodent*) OR animal* | 6883930 |
| 6 | Search ("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh] | 4587309 |
| 7 | Search "Humans"[Mesh] | 17778321 |
| 8 | Search "Animals"[Mesh] | 22365630 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 9 | Search (((((((("Neoplasms"[Majr]) OR neoplasm[Title/Abstract]) OR (((((((malignan*[Title/Abstract]) OR oncogen*[Title/Abstract]) OR cancerogen*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR oncology[Title/Abstract])) OR "Leukemia"[Mesh]) OR (((leukemia[Title/Abstract]) OR leukaemia[Title/Abstract]) OR leukemias[Title/Abstract]) OR leukaemias[Title/Abstract])) AND (((((((("Gene Expression Profiling"[Mesh]) OR gene expression profiling[Title/Abstract]) OR gene expression profilings[Title/Abstract]) OR gene expression profile[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract]) OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract]) OR (((gene expression profile assay[Title/Abstract]) OR gene expression assays[Title/Abstract]) OR gene expression test[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((cost analysis[Title/Abstract]) OR costs analysis[Title/Abstract]) OR cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR cost minimization[Title/Abstract]) OR cost minimalisation[Title/Abstract]) OR cost benefit analysis[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost benefit[Title/Abstract]) OR cost consequences[Title/Abstract]) OR cost consequence[Title/Abstract])) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR "Cost Savings"[Mesh]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR "Cost Control"[Mesh]) OR (((cost benefit analysis[Title/Abstract]) OR cost effectiveness analysis[Title/Abstract]) OR cost utility analysis[Title/Abstract]) OR cost minimization analysis[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost control[Title/Abstract])) OR (((cost benefit analysis[MeSH Major Topic]) OR cost effectiveness analysis[MeSH Major Topic]) OR cost utility analysis[MeSH Major Topic]) OR cost minimization analysis[MeSH Major Topic]) OR economic evaluation[MeSH Major Topic]) OR cost control[MeSH Major Topic])) | 126 |
| 10 | Search (((((((("Gene Expression Profiling"[Mesh]) OR gene expression profiling[Title/Abstract]) OR gene expression profilings[Title/Abstract]) OR gene expression profile[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitoring[Title/Abstract]) OR Gene Expression Monitorings[Title/Abstract]) OR Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract]) OR (((gene expression profile assay[Title/Abstract]) OR gene expression assays[Title/Abstract]) OR gene expression test[Title/Abstract])) | 130728 |
| 11 | Search (((("Neoplasms"[Majr]) OR neoplasm[Title/Abstract]) OR (((((((malignan*[Title/Abstract]) OR oncogen*[Title/Abstract]) OR cancerogen*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR oncology[Title/Abstract])) OR "Leukemia"[Mesh]) OR (((leukemia[Title/Abstract]) OR leukaemia[Title/Abstract]) OR leukemias[Title/Abstract]) OR leukaemias[Title/Abstract])) | 3911721 |
| 12 | Search (((((((((((((((cost analysis[Title/Abstract]) OR costs analysis[Title/Abstract]) OR cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR cost minimization[Title/Abstract]) OR cost minimalisation[Title/Abstract]) OR cost benefit analysis[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost benefit[Title/Abstract]) OR cost consequences[Title/Abstract]) OR cost consequence[Title/Abstract])) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR "Cost Savings"[Mesh]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR "Cost Control"[Mesh]) OR (((cost benefit analysis[Title/Abstract]) OR cost effectiveness analysis[Title/Abstract]) OR cost utility analysis[Title/Abstract]) OR cost minimization analysis[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost control[Title/Abstract])) OR (((cost benefit analysis[MeSH Major Topic]) OR cost effectiveness analysis[MeSH Major Topic]) OR cost utility analysis[MeSH Major Topic]) OR cost minimization analysis[MeSH Major Topic]) OR economic evaluation[MeSH Major Topic]) OR cost control[MeSH Major Topic])) | 259748 |
| 13 | Search (((((cost benefit analysis[MeSH Major Topic]) OR cost effectiveness analysis[MeSH Major Topic]) OR cost utility analysis[MeSH Major Topic]) OR cost minimization analysis[MeSH Major Topic]) OR economic evaluation[MeSH Major Topic]) OR cost control[MeSH Major Topic])) | 65753 |
| 14 | Search (((((cost benefit analysis[Title/Abstract]) OR cost effectiveness analysis[Title/Abstract]) OR cost utility analysis[Title/Abstract]) OR cost minimization analysis[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost control[Title/Abstract])) | 24293 |
| 15 | Search "Cost Control"[Mesh] | 32357 |
| 16 | Search "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] | 76689 |
| 17 | Search "Cost Savings"[Mesh] | 11214 |
| 18 | Search "Costs and Cost Analysis"[Mesh] | 225243 |
| 19 | Search (((((((((((cost analysis[Title/Abstract]) OR costs analysis[Title/Abstract]) OR cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR cost minimization[Title/Abstract]) OR cost minimalisation[Title/Abstract]) OR cost benefit analysis[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost benefit[Title/Abstract]) OR cost consequences[Title/Abstract]) OR cost consequence[Title/Abstract])) | 76547 |
| 20 | Search (((gene expression profile assay[Title/Abstract]) OR gene expression assays[Title/Abstract]) OR gene expression test[Title/Abstract])) | 1030 |
| 21 | Search Gene Expression Pattern Analysis[Title/Abstract] | 37 |
| 22 | Search Gene Expression Monitorings[Title/Abstract] | 2 |
| 23 | Search Gene Expression Monitoring[Title/Abstract] | 49 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 24 | Search gene expression profile[Title/Abstract] | 8819 |
| 25 | Search gene expression profilings[Title/Abstract] | 14 |
| 26 | Search gene expression profiling[Title/Abstract] | 13302 |
| 27 | Search "Gene Expression Profiling"[Mesh] | 120420 |
| 28 | Search (((leukemia[Title/Abstract]) OR leukaemia[Title/Abstract]) OR leukemias[Title/Abstract]) OR leukaemias[Title/Abstract] | 246435 |
| 29 | Search "Leukemia"[Mesh] | 224880 |
| 30 | Search (((((((malignan*[Title/Abstract]) OR oncogen*[Title/Abstract]) OR cancerogen*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR oncology[Title/Abstract]) | 3065782 |
| 31 | Search neoplasm[Title/Abstract] | 73045 |
| 32 | Search "Neoplasms"[Majr] | 2775142 |

Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2019)

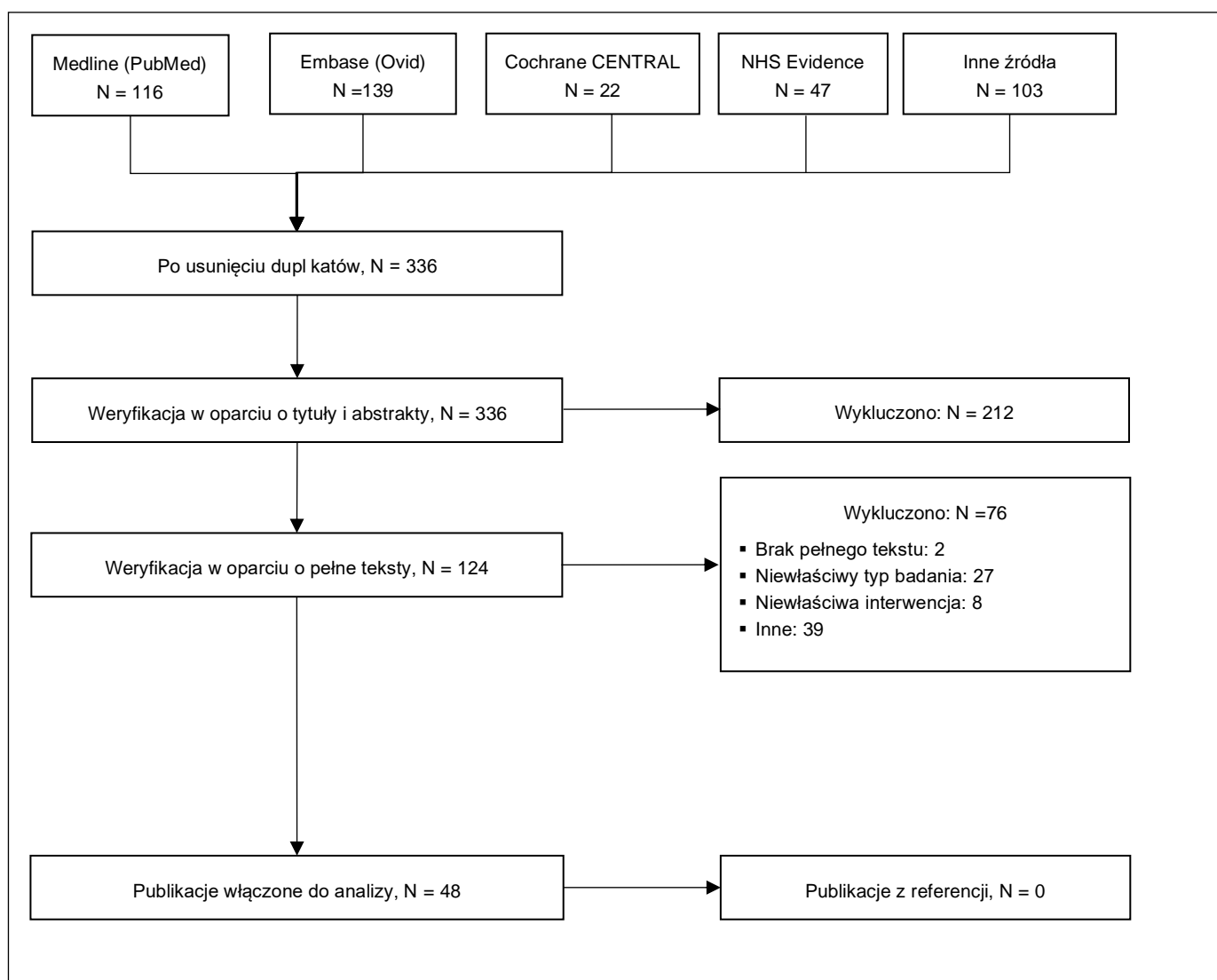
| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | MeSH descriptor: [Neoplasms] this term only | 5575 |
| 2 | (neoplasm):ti,ab,kw | 24408 |
| 3 | (malignan* or oncogen* or cancerogen* or tumor* or tumour* or carcinom* or cancer* or oncology):ti,ab,kw | 192651 |
| 4 | MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees | 4222 |
| 5 | (leukemia or leukaemia or leukemias or leukaemias):ti,ab,kw | 13395 |
| 6 | MeSH descriptor: [Gene Expression Profiling] in all MeSH products | 442 |
| 7 | MeSH descriptor: [Gene Expression Profiling] in all MeSH products | 442 |
| 8 | (gene expression profiling):ti,ab,kw | 1345 |
| 9 | (gene expression profilings):ti,ab,kw | 5 |
| 10 | (gene expression profile):ti,ab,kw | 1491 |
| 11 | (Gene Expression Monitoring):ti,ab,kw | 506 |
| 12 | (Gene Expression Monitorings):ti,ab,kw | 0 |
| 13 | (Gene Expression Pattern Analysis):ti,ab,kw | 224 |
| 14 | (gene expression profile assay):ti,ab,kw OR ("gene-expression assays"):ti,ab,kw OR ("gene-expression assay"):ti,ab,kw OR (gene expression tests):ti,ab,kw OR (gene expression test):ti,ab,kw | 3000 |
| 15 | (cost analysis):ti,ab,kw OR (costs analysis):ti,ab,kw OR (cost effectiveness):ti,ab,kw OR (cost utility):ti,ab,kw OR (cost minimization):ti,ab,kw | 38995 |
| 16 | (cost minimalisation):ti,ab,kw OR (cost benefit analysis):ti,ab,kw OR (economic evaluation):ti,ab,kw OR (cost benefit):ti,ab,kw OR (cost consequences):ti,ab,kw | 17240 |
| 17 | (cost consequence):ti,ab,kw | 375 |
| 18 | #15 OR #16 OR #17 | 42230 |
| 19 | MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees | 9860 |
| 20 | MeSH descriptor: [Cost Savings] explode all trees | 408 |
| 21 | MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees | 6454 |
| 22 | MeSH descriptor: [Cost Contro] explode all trees | 559 |
| 23 | ("cost-benefit analysis"):ti,ab,kw OR ("cost-effectiveness analysis"):ti,ab,kw OR (cost utility analysis):ti,ab,kw OR (cost minimization analysis):ti,ab,kw OR (economic evaluation):ti,ab,kw | 20166 |
| 24 | (cost control):ti,ab,kw | 18838 |
| 25 | #23 OR #24 | 32309 |
| 26 | #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #25 | 47479 |
| 27 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 201843 |
| 28 | {OR #6-#14} | 5286 |
| 29 | #27 AND #28 AND #26 | 43 |

| | | |
|----|--|--------|
| 30 | MeSH descriptor: [Animals, Domestic] explode all trees | 73 |
| 31 | MeSH descriptor: [Humanism] in all MeSH products | 11 |
| 32 | (Animal*):ti,ab,kw | 29469 |
| 33 | (Human*):ti,ab,kw | 974307 |
| 34 | #30 OR #32 | 29469 |
| 35 | #31 OR #33 | 974307 |
| 36 | #34 NOT #35 | 3204 |
| 37 | (mouse* OR mice OR murine OR rat* OR rodent* OR animal*) | 510147 |
| 38 | #36 OR #37 | 510147 |
| 39 | #29 NOT #38 | 22 |
| | • Cochrane Reviews | 0 |
| | • Cochrane Protocols | 0 |
| | • Trials | 22 |
| | • Editorials | 0 |
| | • Special collections | 0 |
| | • Clinical Answers | 0 |
| | • Other Reviews | 0 |

Tabela 57. Wyszukiwanie niesystematyczne dla analiz ekonomicznych w innych źródłach

| Nazwa bazy | Liczba rekordów |
|--|-----------------|
| NHS Economic Evaluation Database (EED) (https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/) | 18 |
| Health Technology Assessment (HTA) Database (https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/) | 23 |
| NIHR - National Institute for Health and Research (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/HTA/#/) | 53 |
| CEVR - The Center for the Evaluation of Value and Risk in Health: Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA) (http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx) | 6 |
| NHS Evidence 28.06.2019 (https://www.evidence.nhs.uk/) | 47 |
| Trip Database | 0 |
| UK NHS: Northern and Yorkshire | 0 |
| Serwisy www innych agencji HTA | 3 |

10.6. Diagram selekcji badań ekonomicznych



10.7. Publikacje wykluczone - analiza ekonomiczna

Tabela 58. Wykluczone badania wtórne – analiza ekonomiczna

| L. p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------|---------------|---|-------------------------|----------------------------------|
| 1 | Abeykoon 2016 | Abeykoon, J. P., Mueller, L., Dong, F., Chintakuntlawar, A. V., Paludo, J., & Mortada, R. (2016). The effect of implementing Gene Expression Classifier on outcomes of thyroid nodules with indeterminate cytology. <i>Hormones and Cancer</i> , 7(4), 272-278. | Niewłaściwy typ badania | Nie zawiera analizy ekonomicznej |
| 2 | Adaniel 2014 | Adaniel, C., Jhaveri, K., Heguy, A., & Esteva, F. J. (2014). Genome-based risk prediction for early stage breast cancer. <i>The oncologist</i> , 19(10), 1019-1027. | Niewłaściwy typ badania | Nie zawiera analizy ekonomicznej |
| 3 | BCBSA 2010 | BlueCross BlueShield Association. (2010). Gene expression profiling in women with lymph-node-positive breast cancer to select adjuvant chemotherapy treatment. Chicago: BlueCross BlueShield Association (BCBS). <i>TEC Assessment</i> 25(1). | Brak pełnego tekstu | z |

| L. p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------|-----------------|---|-------------------------|---|
| 4 | Brandao 2018 | Brandão, M., Pondé, N., & Piccart-Gebhart, M. (2019). Mammaprint™: a comprehensive review. <i>Future oncology</i> , 15(2), 207-224. | Niewłaściwy typ badania | Krótki opis badań jakie powstały do tej pory nt. testu i przyszłych wyzwań. |
| 5 | CADTH 2014 | CADTH (2014). Oncotype DX in Women and Men with ER-Positive, HER2-Negative Early Stage Breast Cancer who are Lymph Node Negative: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274019/pdf/Bookshelf_NBK274019.pdf , dostęp 28.06.2020 | Niewłaściwy typ badania | Brak analizy ekonomicznej. |
| 6 | Carapezza 2019 | Carapezza, G., Cusi, C., Rizzo, E., Radrizzani, L., Di Bella, S., Somaschini, A., ... & di Bernardo, D. (2019). Comprehensive kinome NGS targeted expression profiling by KING-REX. <i>BMC genomics</i> , 20(1), 307. | Niewłaściwa interwencja | Nie GEP |
| 7 | Cassarino 2014 | Cassarino, D. S., Lewine, N., Cole, D., Wade, B., & Gustavsen, G. (2014). Budget impact analysis of a novel gene expression assay for the diagnosis of malignant melanoma. <i>Journal of medical economics</i> , 17(11), 782-791. | Inne | Zawiera analizę wpływu na budżet w USA, ale tylko z perspektywy jednego z planów zdrowotnych Medicare |
| 8 | Chenchik 2015 | Chenchik, A., Diehl, P., Iakoubov, L., & Frangou, C. (2015). Abstract A23: CancerNet biomarker profiling panel. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 9 | Chenchik 2017 | Chenchik, A., Komarov, A., Makhanov, M., Frangou, C. (2017). Abstract 4652: Profiling of immunity biomarkers in whole blood. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 10 | Connor 2015 | Connor, A. A., & Gallinger, S. (2015). Hereditary pancreatic cancer syndromes. <i>Surgical Oncology Clinics</i> , 24(4), 733-764. | Niewłaściwy typ badania | Brak analizy ekonomicznej do GEP. |
| 11 | Costa 2016 | Costa, S., Regier, D. A., Meissner, B., Cromwell, I., Ben-Neriah, S., Chavez, E., ... & Peacock, S. J. (2016). A time-and-motion approach to micro-costing of high-throughput genomic assays. <i>Current Oncology</i> , 23(5), 304. | Inne | Niewłaściwe punkty końcowe. Analiza micro-costing. |
| 12 | Dabbs 2017 | Dabbs, D. J., Serdy, K., Brufsky, A. M., & Bhargava, R. (2017, February). Value and Clinical Utility of Oncotype Dx for Patients with Recurrence Scores of 10 or Less: An Independent Value Study of Tumor Histopathology and Outcomes. In <i>LABORATORY INVESTIGATION</i> (Vol. 97, pp. 37A-38A). 75 VARICK ST, 9TH FLR, NEW YORK, NY 10013-1917 USA: NATURE PUBLISHING GROUP. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 13 | Dienstmann 2015 | Dienstmann, R., Salazar, R., & Tabernero, J. (2015). Genomic testing in colorectal cancer: how much is enough?. <i>Oncology</i> , 29(3). | Niewłaściwa interwencja | Nie test GEP + niewłaściwy typ badania |
| 14 | Dobbe 2008 | Dobbe, E., Gurney, K., Kiekow, S., Lafferty, J. S., & Kolesar, J. M. (2008). Gene-expression assays: new tools to individualize treatment of early-stage breast cancer. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> , 65(1), 23-28. | Niewłaściwy typ badania | Krótki opis badań jakie powstały do tej pory nt. testów GEP. |
| 15 | Endo 2017 | Endo, Y., Dong, Y., Kondo, N., Hato, Y., Hisada, T., Nishimoto, M., ... & Toyama, T. (2017). Abstract P2-03-07: Exome sequencing of human breast cancer tissues resistant to taxanes. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 16 | Ethier 2016 | Ethier, J. L., & Amir, E. (2016). The Role of the 21-gene recurrence score in breast cancer treatment. <i>Molecular diagnosis & therapy</i> , 20(4), 307-313. | Niewłaściwy typ badania | Brak wykonanej analizy ekonomicznej do GEP, jest tylko opis powstałych. |

| L. p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------|-----------------|---|-------------------------|---|
| 17 | Francis 2016 | Francis, A., Stein, R. C., Marshall, A., Rea, D. W., Cameron, D. A., Macpherson, I. R., ... & Rooshenas, L. (2016). OPTIMA (Optimal Personalised Treatment of early breast cancer using Multi-parameter Analysis): A prospective trial to validate the predictive utility and cost-effectiveness of gene expression test-directed chemotherapy decisions. <i>European Journal of Surgical Oncology</i> , 42(5), S9-S10. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 18 | Gauchan 2015 | Gauchan, D., Ramaekers, R., & Copur, S. M. (2015). Cost-effectiveness of molecular profiling for early breast cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 33(14), 1627-1628. | Inne | Correspondence |
| 19 | Goldstein 2015 | Goldstein, D. A., Shaib, W. L., & Flowers, C. R. (2015). Costs and effectiveness of genomic testing in the management of colorectal cancer. <i>Oncology</i> , 29(3). | Niewłaściwa interwencja | Nie GEP |
| 20 | Govers 2018 | Govers, T. M., Rovers, M. M., Brands, M. T., Dronkers, E. A., de Jong, R. J. B., Merks, M. A., ... & Grutters, J. P. (2018). Integrated prediction and decision models are valuable in informing personalized decision making. <i>Journal of clinical epidemiology</i> , 104, 73-83. | Inne | Głównym celem nie ocena GEP |
| 20 | Hannouf 2018 | Hannouf, M. B., Zaric, G. S., & Brackstone, M. (2018). Abstract P4-12-05: Cost-effectiveness analysis of second-generation multi-gene expression prognostic assays compared with the standard 21-gene recurrence score assay to guide adjuvant therapy decisions in women with early stage breast cancer. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 21 | Harbeck 2014 | Harbeck, N., Sotlar, K., Wuerstlein, R., & Doisneau-Sixou, S. (2014). Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow. <i>Cancer treatment reviews</i> , 40(3), 434-444. | Niewłaściwy typ badania | Krótki opis badań jakie powstały do tej pory nt. testów GEP i przyszłych wyzwań. |
| 22 | Hawkes 2010 | Hawkes, E., & Cunningham, D. (2010). Are we ready to restrict EGFR therapy to quadruple-negative colorectal cancer?. <i>Lancet Oncology</i> , 11(11), 1020. | Inne | Correspondence |
| 23 | Hornberger 2010 | Hornberger, J., Lyman, G. H., & Chien, R. (2010). Economic implications of 21-gene recurrence score assay: US multicenter experience. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 28(22), e382-e382. | Inne | Correspondence |
| 24 | HSC 2011 | Horizon Scanning Centre. (2011). Caris Target Now™ molecular profiling service for solid malignant tumours. | Niewłaściwy typ badania | Brak wykonanej analizy ekonomicznej do GEP. |
| 25 | Huxley2015 | Huxley, N., Jones-Hughes, T., Coelho, H., Snowsill, T., Cooper, C., Meng, Y., ... & Mújica-Mota, R. (2015). A systematic review and economic evaluation of intraoperative tests [RD-100i one-step nucleic acid amplification (OSNA) system and Metasin test] for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer. <i>Health technology assessment (Winchester, England)</i> , 19(2), v. | Niewłaściwa interwencja | intraoperative tests [RD-100i one-step nucleic acid amplification (OSNA) system and Metasin test] |
| 26 | Khan 2003 | Khan, J. (2003). Genomic & proteomic technological advances in cancer research. <i>Pharmacogenomics</i> 4 (3): 245-249. | Niewłaściwy typ badania | + niewłaściwa interwencja |
| 27 | Kwa 2017 | Kwa, M., Makris, A., & Esteva, F. J. (2017). Clinical utility of gene-expression signatures in early stage breast cancer. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> , 14(10), 595-610. | Niewłaściwy typ badania | Opis badań jakie powstały do tej pory nt. testów GEP. Brak wykonanej samodzielnej analizy ekonomicznej. |
| 28 | Li 2017 | Li, Y., Arellano, A. R., Bare, L. A., Bender, R. A., Strom, C. M., & Devlin, J. J. (2017). A multigene test could cost-effectively help extend life expectancy for women at risk of hereditary breast cancer. <i>Value in Health</i> , 20(4), 547-555. | Niewłaściwa interwencja | Nie GEP |
| 29 | Lin 2011 | Lin, R. J. (2011). Molecular Cancer Screening Comes Alive. <i>Science Translational Medicine</i> , 3(76), 76ec44-76ec44. | Inne | Abstract konferencyjny |

| L. p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------|----------------------------|---|-------------------------|---|
| 30 | Lux 2018 | Lux, M. P., Nabieva, N., Hildebrandt, T., Rebscher, H., Kümmel, S., Blohmer, J. U., & Schrauder, M. G. (2018). Budget impact analysis of gene expression tests to aid therapy decisions for breast cancer patients in Germany. <i>The Breast</i> , 37, 89-98. | Inne | Zawiera analizę wpływu na budżet w Niemczech, z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej i perspektywy społecznej na podstawie jednego szpitala uniwersyteckiego. |
| 31 | Makris 2016 | Makris, A., Hughes-Davies, L., MacPherson, I. R., Marshall, A., Campbell, A. F., Bartlett, J., ... & Earl, H. M. (2016). OPTIMA (Optimal Personalised Treatment of early breast cancer using Multi-parameter Analysis): A prospective trial to validate the predictive utility and cost-effectiveness of gene expression test-directed chemotherapy decisions. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 32 | Markopoulos 2016 | Markopoulos, C., van de Velde, C., Zarca, D., Ozmen, V., & Masetti, R. (2017). Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: do all genomic tests provide the same information?. <i>European Journal of Surgical Oncology (EJSO)</i> , 43(5), 909-920. | Niewłaściwy typ badania | Brak wykonanej analizy ekonomicznej do GEP. |
| 33 | Marshall 2016 | Marshall, D. A., Deal, K., Bombard, Y., Leighl, N., MacDonald, K. V., & Trudeau, M. (2016). How do women trade-off benefits and risks in chemotherapy treatment decisions based on gene expression profiling for early-stage breast cancer? A discrete choice experiment. <i>BMJ open</i> , 6(6), e010981. | Niewłaściwy typ badania | Brak wykonanej analizy ekonomicznej do GEP. |
| 34 | Martel 2017 | Martel, S., Prady, C., Simon, R., & Matte, C. (2017). Abstract P2-05-30: OncotypeDX for breast cancer: A multigene assay that makes a difference?. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 35 | Martinez-Ferez 2014 | Martinez-Ferez, I., Marquez-Pelaez, S., Romero-Tabares, A., & Beltran-Calvo, C. (2014, March). Prognostic genomic tests in breast cancer: Clinical utility, efficiency and impact on clinical decision making. In <i>European Journal of Cancer</i> (vol. 50, pp. S200-s200). The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford ox5 1gb, Oxon, England: Elsevier sci ltd. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 36 | MAS 2010 | Medical Advisory Secretariat. (2010). KRAS testing for anti-EGFR therapy in advanced colorectal cancer: an evidence-based and economic analysis. <i>Ont Health Technol Assess Ser</i> 10(25) 1-49. Pozyskano z: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/kras_20101213.pdf , dostęp 28.06.2019 | Niewłaściwa interwencja | Testy farmakogenomiczne |
| 37 | Maughan 2013 | Maughan, T., Kaplan, R. (2013). FOCUS4 – Molecular selection of therapy in colorectal cancer: a molecularly-stratified randomised controlled trials programme. V. 1.0. | Inne | Protokół z badania klinicznego |
| 38 | MSAC 2013 1 MSAC 2013 2 | MSAC (2013). 1342 Final Decision Analytical Protocol (DAP) to guide the assessment of gene expression profiling of 21 genes in breast cancer assay to quantify the risk of disease recurrence and predict adjuvant chemotherapy benefit | Niewłaściwy typ badania | Analiza Problemu Decyzyjnego (Decision Analytical Protocol) oraz Opinia MSAC dot. kwalifikacji świadczenia GEP do refundacji w ramach wykazu świadczeń finansowanych ze środków publicznych Medicare Benefits Schedule (MBS) we |

| L. p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------|------------------|--|-------------------------|--|
| | | | | wskazaniu: rak piersi |
| 39 | MSAC 2014 | MSAC (2014). MSAC Public Summary Document Application No. 1342.1 - Gene expression profiling of 21 genes in breast cancer to quantify the risk of disease recurrence and predict adjuvant chemotherapy benefit | Niewłaściwy typ badania | Opinia MSAC dot. kwalifikacji świadczenia GEP do refundacji w ramach wykazu świadczeń finansowanych ze środków publicznych Medicare Benefits Schedule (MBS) we wskazaniu: ocena ryzyka nawrotu choroby i predykcja korzyści z chemioterapii uzupełniającej |
| 40 | Mundy 2003 | Mundy, L., Merlin, T., Adelaide Health Technology Assessment. (2003). DNA microarrays: Ability of DNA microarrays to predict cancer outcomes. National Horizon Scanning Unit Horizon scanning prioritising summary. V.2(9). Pozyskano z: http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/0B7187E6B850B1B0CA2575AD0080F342/\$File/v2_9.pdf , dostęp 28.06.2019 | Niewłaściwy typ badania | Brak analizy ekonomicznej. |
| 41 | Mushlin 2015 | Mushlin, A. I. (2015). To (genetic) test or not to test, that is the question. <i>Journal of comparative effectiveness research</i> , 4(5), 429-431. | Niewłaściwy typ badania | Publikacja pogładowa. |
| 42 | Na 2016 | Na, R., Wu, Y., Ding, Q., & Xu, J. (2016). Clinically available RNA profiling tests of prostate tumors: utility and comparison. <i>Asian journal of andrology</i> , 18(4), 575. | Niewłaściwy typ badania | Brak wykonanej analizy ekonomicznej do GEP. |
| 43 | Nerich 2016 | Nerich, V., Saing, S., Gamper, E. M., Kemmler, G., Daval, F., Pivot, X., & Holzner, B. (2016). Cost-utility analyses of drug therapies in breast cancer: a systematic review. <i>Breast cancer research and treatment</i> , 159(3), 407-424. | Inne | Wykluczone z powodu punktów końcowych. |
| 44 | NETSCC HTA 2012 | NETSCC HTA (2012). Diagnostic strategies for Lynch Syndrome. HTA 10/28. Final PROTOCOL. | Inne | Protokół z badania klinicznego |
| 45 | NICE 2018 | NICE (2018). Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. <i>Diagnostics guidance</i> , Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/dg34 , dostęp 28.06.2019 | Niewłaściwy typ badania | Brak analizy ekonomicznej. |
| 46 | NICE Advice 2016 | NICE (2016). NICE Advice - Prolaris gene expression assay for assessing long-term risk of prostate cancer progression | Inne | Nawiązują do wyników z dwóch abstraktów |
| 47 | Ollendorf 2016 | Ollendorf, D., Chapman, R., & Khan, S. (2016). Treatment options for relapsed or refractory multiple myeloma: effectiveness, value, and value-based price benchmarks. Boston: Institute for Clinical and Economic Review. | Niewłaściwy typ badania | Brak wykonanej analizy ekonomicznej do GEP. |
| 48 | Paulden 2011 | Paulden, M., Franek, J., Pham, B., & Krahn, M. (2011). PCN72 Gene Expression Profiling For Guiding Adjuvant Chemotherapy Decisions in Women with Early Breast Cancer: a cost-effectiveness analysis of 1000 strategies for the provision of Adjuvant! Online, Oncotype Dx and Chemotherapy. <i>Value in Health</i> , 14(3), A167. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 49 | Pines 2014 | Pines, A. (2014). Climacteric commentaries. <i>Climacteric</i> , 17(5), 721-728. | Inne | Komentarz do innej publikacji. |

| L. p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------|----------------------|--|-------------------------|---|
| 50 | Plun-Favreau 2015 | Plun-Favreau, J., Svedman, Ch., Valentine, W., Gandhi, S., Rouzier, R. (2015). Genomic profile of breast cancer. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research</i> , 15:3, 393-394. | Inne | Komentarz do innej publikacji. |
| 51 | Punnen 2017 | Punnen, S., & Parekh, D. J. (2017). Genomic Tests Should be Used to Help Guide Treatment of Prostate Cancer. <i>No. Journal of Urology</i> . | Inne | Komentarz autorów. |
| 52 | Rafia 2013 | Rafia, R., Ward, S. E., Scope, A., & Wyld, L. (2013). Evaluating the Cost Effectiveness of Gene Expression Profiling and Immunohistochemistry Tests. <i>Value in Health</i> , 16(7), A413. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 53 | Rahilly-Tierney 2015 | Rahilly-Tierney, C., & Walton, S. M. (2015). Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus adjuvant! Online and systematic chemotherapy for risk stratification of patients with node-negative breast cancer: does accuracy matter?. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 33(14), 1628-1629. | Inne | Correspondence. |
| 54 | Rajan 2012 | Rajan, S., S. (2012). Reply to Cost Effectiveness of Gene Expression Profiling for Early Stage Breast Cancer. <i>Cancer</i> , 15/2012, 6299-6300. | Inne | Komentarz do innej publikacji. |
| 55 | Reed 2012 | Reed, S. D., & Lyman, G. H. (2012). Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: A decision-analytic model. <i>Cancer</i> , 118(24), 6298-6299. | Inne | Komentarz do innej publikacji. |
| 56 | Roberts 2015 | Roberts, M. C., & Dusetzina, S. B. (2015). Use and costs for tumor gene expression profiling panels in the management of breast cancer from 2006 to 2012: implications for genomic test adoption among private payers. <i>Journal of oncology practice</i> , 11(4), 273-277. | Niewłaściwy typ badania | Nie zawiera analizy ekonomicznej |
| 57 | Ross 2006 | Ross, J. S., Symmans, W. F., Pusztai, L., & Hortobagyi, G. N. (2006). Personalized medicine for breast cancer: moving forward and going back. | Niewłaściwy typ badania | Publikacja pogładowa. |
| 58 | Ross 2008 | Ross, J. S., Hatzis, C., Symmans, W. F., Pusztai, L., & Hortobagyi, G. N. (2008). Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. <i>Oncologist</i> , 13(5). | Niewłaściwy typ badania | Brak wykonanej analizy ekonomicznej do GEP. |
| 59 | Ross 2009 | Ross, J. S. (2009). Multigene classifiers, prognostic factors, and predictors of breast cancer clinical outcome. <i>Advances in anatomic pathology</i> , 16(4), 204-215. | Niewłaściwy typ badania | Brak wykonanej analizy ekonomicznej do GEP. |
| 60 | Rubio-Perez 2016 | Rubio-Perez, C., Deu-Pons, J., Tamborero, D., Lopez-Bigas, N., & Gonzalez-Perez, A. (2016). Rational design of cancer gene panels with OncoPaD. <i>Genome medicine</i> , 8(1), 98. | Niewłaściwa interwencja | OncoPaD - narzędzie mające na celu racjonalne zaprojektowanie paneli genowych raka. |
| 61 | Schmitt 2015 | Schmitt, F., & Vielh, P. (2014). FNAC samples: a good source of material to evaluate biomarkers in breast cancer. <i>Histopathology</i> , 64, 971-80. | Inne | Correspondence. |
| 62 | Schwartz 2013 | Schwartz, A. M., & Harpaz, N. (2013). A primary approach to cancers of unknown primary. | Inne | Correspondence. |
| 63 | Segui 2015 | Segui, M., A., Crespo, C., Cortes, J., et. al. (2015). In response: Genomic profile of breast cancer, <i>Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research</i> , 15:3, 395-397 | Inne | Correspondence. |
| 64 | Stein 2016 | Stein, R., Makris, A., Hughes-Davies, L., Macpherson, I., Marshall, A., Campbell, A., ... & Pinder, S. (2016). OPTIMA: a prospective randomised trial to validate the predictive utility and cost-effectiveness of gene expression test-directed chemotherapy decisions. <i>European Journal of Surgical Oncology</i> , 42(11), S229. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 65 | Stein 2019 | Stein, R. C., Hughes-Davies, L., Makris, A., Macpherson, I. R., Conefrey, C., Rooshenas, L., ... & Earl, H. M. (2019). Abstract OT1-05-02: OPTIMA: A prospective randomized trial to validate the clinical utility and cost-effectiveness of gene expression test-directed chemotherapy decisions in high clinical risk early breast cancer. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 66 | Su 2016 | Su, K. W., Hall, J., Soulos, P. R., Abu-Khalaf, M. M., Evans, S. B., Mougalian, S. S., ... & Gross, C. P. (2016). Association of 21-gene recurrence score assay and adjuvant chemotherapy use in the medicare population, 2008–2011. <i>Journal of geriatric oncology</i> , 7(1), 15-23. | Niewłaściwy typ badania | Brak wykonanej analizy ekonomicznej do GEP. |

| L. p. | Publikacja | Przypis | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------|--------------------|--|-------------------------|--|
| 67 | Tramonti 2018 | Tramonti, G., Gray, E., Sims, A. H., & Hall, P. S. (2018). PCN79-decision impact of a 21-gene signature in early breast cancer: a natural experiment using routine data. <i>Value in Health</i> , 21, S27. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 68 | Uguen 2017 | Uguen, A. (2018). Are Comprehensive Next-generation Sequencing Analyses Really Required for the Management of Patients With Melanoma to Date?. <i>Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology</i> , 26(2), e24. | Inne | Correspondence. |
| 69 | Varadhachary 2009 | Varadhachary, G. R., & Raber, M. N. (2009). Gene expression profiling in cancers of unknown primary. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 27(25), e85-e86. | Inne | Correspondence. |
| 70 | Vataire 2014 | Vataire, A. L., Aballéa, S., & Katz, G. (2014). Economic Impact of a Genomic Companion Diagnostic Test for Breast Cancer Patients in French Private Hospitals. <i>Value in Health</i> , 17(7), A623. | Inne | Abstract konferencyjny |
| 71 | Westwood 2014 | Westwood, M., Asselt, A. D. I., Ramaekers, B., Whiting, P., Joore, M., Armstrong, N., ... & Kleijnen, J. (2014). KRAS mutation testing of tumours in adults with metastatic colorectal cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. | Inne | Wykluczone z powodu punktów końcowych (raport HTA oceniający zastosowanie testów do oceny mutacji KRAS w przerzutach raka jelita grubego, brak wydzielonych punktów końcowych dla testów GEP). |
| 72 | Westwood 2014 EGFR | Westwood, M., Joore, M., Whiting, P., van Asselt, T., Ramaekers, B., Armstrong, N., ... & Kleijnen, J. (2014). Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation testing in adults with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. <i>Health technology assessment (Winchester, England)</i> , 18(32), 1. | Niewłaściwa interwencja | Nie GEP. |
| 73 | Wiesweg 2013 | Wiesweg, M., Ting, S., Reis, H., Worm, K., Kasper, S., Tewes, M., ... & Hense, J. (2013). Feasibility of preemptive biomarker profiling for personalised early clinical drug development at a Comprehensive Cancer Center. <i>European Journal of Cancer</i> , 49(15), 3076-3082. | Niewłaściwy typ badania | Brak wykonanej analizy ekonomicznej do GEP. |
| 74 | Wong 2008 | Wong, W. (2008). A health plan's integration of molecular diagnostics and the impact on treatment pathways for quality care. <i>Managed care (Langhorne, Pa.)</i> , 17(7 Suppl 7), 13-6. | Brak pełnego tekstu | |
| 75 | Zanotti 2014 | Zanotti, L., Bottini, A., Rossi, C., Generali, D., & Cappelletti, M. R. (2014). Diagnostic tests based on gene expression profile in breast cancer: from background to clinical use. <i>Tumor Biology</i> , 35(9), 8461-8470. | Niewłaściwy typ badania | Publikacja poglądowa. |

10.8. Charakterystyka i opis wyników badań ekonomicznych

Tabela 59. Charakterystyka i opis wyników badań ekonomicznych

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|--|---------------|-------------------------------|-------------|--|-------|----|------|---|---------------------|------|------|---------------|---|--------|------|------|---------------|----------------|------|------|---------------|---------|------|------|---------------|--------------------|------|------|---------------|
| Rak o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Hannouf 2017³⁴⁰</p> <p><u>Kraj:</u> Kanada</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research (CIHR), CIHR Strategic Training Program in Cancer Research and Technology Transfer (CaRTT) i Academic Development Grant z Western University to MBH; Canada Research Chairs program dla GSZ, PKR i SMM; I Great-West Life, London Life and Canada Life Junior Investigator of the Canadian Cancer Society.</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności kosztów inkrementalnych stosowania testu GEP-2000, celem zidentyfikowania pierwotnego guza, gdy obecna</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów i wpływu na budżet (<i>budget impact analysis</i>) <p><u>Koszty:</u> \$ CAD</p> <p><u>Model:</u> Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 5%</p> <p><u>Perspektywa:</u> kanadyjskiego płatnika opieki zdrowotnej</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 2 miesiące i dożywotnio</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z rakiem nieznanego umiejscowienia pierwotnego (<i>cancer of unknown primary, CUP</i>) <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Test profilowania ekspresji 2000 genów (<i>2000-GEP</i>) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecna praktyka kliniczna | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W strategii opartej na dotychczasowej praktyce klinicznej przyjęto, że pierwotne miejsce guza pozostaje niezdiagnozowane, a pacjenci z rakiem nieznanego umiejscowienia pierwotnego są leczeni zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną. W strategii opartej na 2000-GEP sklasyfikowano pacjentów zgodnie z ich ukrytymi pierwotnymi miejscami guza. Dla każdego ukrytego pierwotnego miejsca guza założono, że wyniki testu 2000-GEP będą albo określone (zdefiniowane jako klasyfikacja próbki guza do jednego z 15 typów tkanek zawartych w panelu testowym) albo nieokreślone (zdefiniowane jako wyniki podobieństwa wynoszące 30 lub mniej). | <ul style="list-style-type: none"> U 1 080 pacjentów z przerzutami stwierdzono CUP bez rozpoznania pierwotnego miejsca guza na podstawie diagnostyki klinicznej i patologicznej zgodnie z praktyką kliniczną, spośród nich w trakcie życia wykryto pierwotne miejsce guza u 169 (15%). W tym samym czasie u 10 012 pacjentów rozpoznano nowotwór przerzutowy o znanej pierwotnej postaci, a spośród nich 202 (2%) pacjentów diagnoza pierwotnego umiejscowienia guza była inna. <p><u>Analiza efektywności kosztów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Model przewidział 1,13 LY; 0,63 QALY i 17 802 \$ CAD na pacjenta z rakiem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (tj. strategia oparta na kontynuacji obecnej praktyki klinicznej). Natomiast w grupie pacjentów z prawidłowo zdiagnozowanym guzem pierwotnym, wyniki modelu wahały się od 0,74 LY; 0,45 QALY i 14 278 \$ CAD u pacjentów z pierwotnym guzem wątrobowokomórkowym do 4,35 LY; 3,37 QALY i 69 400 \$ CAD dla u pacjentów z pierwotnym nowotworem zarodkowym jąder. Ogólnie model przewidywał 1,42 LY, 0,87 QALY i 28 609 \$ CAD dla strategii opartej na 2000-GEP. W porównaniu ze strategią opartą na kontynuacji obecnej praktyki klinicznej, strategia oparta na 2000-GEP doprowadziła do wzrostu o 0,28 LY i 0,24 QALY na osobę oraz wzrostu kosztu o 10 807 \$ CAD na osobę, z czego 4 400 \$ CAD to koszt samego testu, w rezultacie ICER wynosił 37 774 \$ CAD za uzyskanie LY i 44 151 \$ CAD za uzyskanie QALY. <p>Wyniki efektywności kosztów</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Strategia</th> <th rowspan="2">Pierwotne umiejscowienie guza</th> <th colspan="2">Efektywność</th> <th rowspan="2">Koszt</th> </tr> <tr> <th>LY</th> <th>QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kontynuacja obecnej praktyki klinicznej + 2000-GEP gdy guz pierwotny pozostaje nierozpoznany lub jest nieprawidłowo zdiagnozowany</td> <td>Nieznanym pierwotny</td> <td>1,13</td> <td>0,63</td> <td>17 802 \$ CAD</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">2000-GEP GEP tylko wtedy, gdy guz pierwotny został prawidłowo zidentyfikowany</td> <td>Piersi</td> <td>1,79</td> <td>1,08</td> <td>30 874 \$ CAD</td> </tr> <tr> <td>Jelita grubego</td> <td>2,00</td> <td>1,40</td> <td>38 978 \$ CAD</td> </tr> <tr> <td>Żołądka</td> <td>1,09</td> <td>0,73</td> <td>26 985 \$ CAD</td> </tr> <tr> <td>Wątrobowokomórkowy</td> <td>0,74</td> <td>0,45</td> <td>14 278 \$ CAD</td> </tr> </tbody> </table> | Strategia | Pierwotne umiejscowienie guza | Efektywność | | Koszt | LY | QALY | Kontynuacja obecnej praktyki klinicznej + 2000-GEP gdy guz pierwotny pozostaje nierozpoznany lub jest nieprawidłowo zdiagnozowany | Nieznanym pierwotny | 1,13 | 0,63 | 17 802 \$ CAD | 2000-GEP GEP tylko wtedy, gdy guz pierwotny został prawidłowo zidentyfikowany | Piersi | 1,79 | 1,08 | 30 874 \$ CAD | Jelita grubego | 2,00 | 1,40 | 38 978 \$ CAD | Żołądka | 1,09 | 0,73 | 26 985 \$ CAD | Wątrobowokomórkowy | 0,74 | 0,45 | 14 278 \$ CAD |
| Strategia | Pierwotne umiejscowienie guza | Efektywność | | | | Koszt | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | LY | QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kontynuacja obecnej praktyki klinicznej + 2000-GEP gdy guz pierwotny pozostaje nierozpoznany lub jest nieprawidłowo zdiagnozowany | Nieznanym pierwotny | 1,13 | 0,63 | 17 802 \$ CAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2000-GEP GEP tylko wtedy, gdy guz pierwotny został prawidłowo zidentyfikowany | Piersi | 1,79 | 1,08 | 30 874 \$ CAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Jelita grubego | 2,00 | 1,40 | 38 978 \$ CAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Żołądka | 1,09 | 0,73 | 26 985 \$ CAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Wątrobowokomórkowy | 0,74 | 0,45 | 14 278 \$ CAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁴⁰ Hannouf, M. B., Winquist, E., Mahmud, S. M., Brackstone, M., Sarma, S., Rodrigues, G., ... & Zaric, G. S. (2017). Cost-effectiveness of using a gene expression profiling test to aid in identifying the primary tumour in patients with cancer of unknown primary. *The pharmacogenomics journal*, 17(3), 286.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | |
|--|----------|-----------------|---------------------------|------|------|---------------|
| kliniczna i patologiczna ocena diagnostyczna nie zapewnia diagnozy pierwotnego umiejscowienia guza dla pacjentów z rakiem nieznanego umiejscowienia pierwotnego. | | | Nerek | 1,51 | 1,02 | 34 157 \$ CAD |
| | | | Czerniak | 2,30 | 1,29 | 33 056 \$ CAD |
| | | | Chłoniak nieziarniczny | 3,05 | 2,41 | 68 662 \$ CAD |
| | | | Niedrobnokomórkowy płuca | 1,08 | 0,53 | 20 165 \$ CAD |
| | | | Jajnika | 1,86 | 1,31 | 50 000 \$ CAD |
| | | | Trzustki | 0,75 | 0,43 | 18 157 \$ CAD |
| | | | Prostaty | 2,62 | 1,78 | 40 942 \$ CAD |
| | | | Mięsak | 1,88 | 1,22 | 36 015 \$ CAD |
| | | | Komórek zarodkowych jąder | 4,35 | 3,37 | 69 400 \$ CAD |
| | | | Tarczycy | 3,77 | 2,97 | 40 200 \$ CAD |
| <p>Skróty: LY – lata życia; QALY – lata życia skorygowane o jakość</p> <p><u>Analiza wpływu na budżet</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oszacowano całkowity koszt włączenia testu 2000-GEP do standardowej praktyki w Kanadzie dla pacjentów z CUP, gdy obecna ocena diagnostyczna nie zapewniła diagnozy guza pierwotnego. Spodziewano się, że rocznie około 3 350 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem nieznanego umiejscowienia pierwotnego może kwalifikować się do testu 2000-GEP. Wynikający z tego całkowity roczny wpływ na budżet wyniósł 36,2 mln \$ CAD, z czego 14,7 mln \$ CAD pochodziło z samych testów 2000-GEP, a 21,5 mln \$ CAD było spowodowane zmianami w postępowaniu z rakiem nieznanego umiejscowienia pierwotnego po testach 2000-GEP. <p><u>Podsumowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Test 2000-GEP zapewnia dobry stosunek jakości do ceny u pacjentów z CUP dla których bieżąca kliniczna i patologiczna ocena diagnostyczna nie dostarcza diagnozy/informacji o pierwotnym umiejscowieniu guza. Weryfikacja kliniczna i oceny terenowe z wykorzystaniem wielu próbek biopsji guza w celu ustalenia dokładności i wpływu testu na decyzje diagnostyczne i przeżycie dla CUP powinny zostać zainicjowane w Kanadzie, tak aby zapewnić jego kliniczną użyteczność. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Potencjalne ostatnie zmiany w częstości występowania różnych guzów pierwotnych w populacji z rakiem nieznanego umiejscowienia pierwotnego mogą wpłynąć na opłacalność testu 2000-GEP. | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--|--------|---------------------------------------|--------|---------------------------|---------|---------------------------------------|--|------|--|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|-------|---------|-------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------|--------|---|-------|---|------|---|---|---|----------------|--------|-------|-------|------|-------|------|--------|--------|----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------|--------|---|-------|---|------|---|---|---|----------------|--------|-------|-------|------|-------|------|--------|--------|--------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------|--------|---|-------|---|------|---|---|---|----------------|--------|-------|-------|------|-------|------|--------|--------|--------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------|--------|---|-------|---|------|---|---|---|----------------|--------|--------|-------|------|-------|------|---------|--------|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Wyniki i koszty terapii podane w populacji z lat 2002–2011 niekoniecznie odzwierciedlają również możliwe korzyści i koszty nowszych terapii stosowanych w najnowszej praktyce klinicznej. Uogólnienie wyników tego badania na inne systemy opieki zdrowotnej może być ograniczone przez różnice w praktyce klinicznej i różne podejścia do ustalania cen i refundacji. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Bentley 2014³⁴¹</p> <p><u>Kraj:</u> USA</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bioTheranostics Inc.</p> <p><u>Cel:</u> oszacowanie skuteczności i kosztów stosowania testu 92-genowego w celu identyfikacji pierwotnego miejsca guza o nieznanym pochodzeniu oraz zbadanie zasadności stosowania testu w celu ujednoczenia procesu diagnostycznego i kosztów dla lekarzy, pacjentów i płatników.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów <p><u>Model:</u> analityczno-decyzyjny</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> brak</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika</p> <p><u>Koszty:</u> USD (\$), 2012 r. (zastosowano wskaźnik inflacji opieki medycznej z 2012 r.).</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> dożywni</p> <p><u>Populacja:</u> hipotetyczna kohorta pacjentów z rakiem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, przerzutowym</p> <p><u>Interwencja:</u> test molekularny 92-genowy</p> <p><u>Komparatory:</u> standardowa opieka</p> | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 4 oddzielne deterministyczne modele analityczno-decyzyjne, oceniające kohortę hipotetycznych pacjentów ze wstępną diagnozą. 1 model podstawowy i 3 dodatkowe różniły się założeniami dotyczącymi aktualnych standardowych metod diagnostycznych i oceniały korzyści i koszty wprowadzenia testu 92-genowego w ramach każdego modelu w porównaniu ze standardowymi metodami opieki. Wyniki nie zostały zdyskontowane ze względu na krótki czas przeżycia osób z rakiem przerzutowym (około 1 roku). Wszystkie modele obejmowały pacjentów z nowotworami: piersi, okrężnicy i odbytnicy, nerki i miedniczek nerkowych, wątroby i wewnątrzwątrobowym przewodem żółciowym, płuca i oskrzeli, jajnika, trzustki i prostaty. <u>Model podstawowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci poddawani różnym procedurom diagnostycznym | <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w modelu podstawowym diagnozowani z użyciem testu 91-genowego w porównaniu do standardowej opieki częściej byli leczeni prawidłowo (81% vs. 58%), rzadziej byli leczeni nieprawidłowo (5% vs. 29%) lub empirycznie (4% vs. 13%). W modelu wczesnym więcej pacjentów zostało zdiagnozowanych i leczonych prawidłowo w przypadku użycia testu 92-genowego niż w standardowej opiece (83% vs. 63%). W modelu późnym więcej pacjentów zostało zdiagnozowanych i leczonych prawidłowo w przypadku użycia testu 92-genowego niż w standardowej opiece (78% vs. 55%), ale mniej niż w modelu wczesnym (78% vs. 83%). <p>Wyniki analiz efektywności kosztów dla testu 91-genowego.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Koszty (\$)</th> <th colspan="2">Przeżycie (LY) (miesiące)</th> <th colspan="2">Przeżycie skorygowane o jakość (QALY)</th> <th colspan="2">ICER</th> </tr> <tr> <th>Horyzont dożywni o</th> <th>Zmiana</th> <th>Horyzont dożywni o</th> <th>Zmiana</th> <th>Horyzont dożywni o</th> <th>Zmiana</th> <th>\$/LY</th> <th>\$/QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">Model podstawowy</td> </tr> <tr> <td>Standardowa opieka</td> <td>72 080</td> <td>–</td> <td>14,64</td> <td>–</td> <td>9,20</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Test 92-genowy</td> <td>16 884</td> <td>4 804</td> <td>15,56</td> <td>0,92</td> <td>10,34</td> <td>1,15</td> <td>62 451</td> <td>50 273</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Model wczesny</td> </tr> <tr> <td>Standardowa opieka</td> <td>72 915</td> <td>–</td> <td>14,75</td> <td>–</td> <td>9,33</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Test 92-genowy</td> <td>78 388</td> <td>5 473</td> <td>15,60</td> <td>0,85</td> <td>10,35</td> <td>1,03</td> <td>77 501</td> <td>63 972</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Model późny</td> </tr> <tr> <td>Standardowa opieka</td> <td>69 915</td> <td>–</td> <td>14,56</td> <td>–</td> <td>9,09</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Test 92-genowy</td> <td>75 954</td> <td>6 038</td> <td>15,47</td> <td>0,91</td> <td>10,23</td> <td>1,14</td> <td>79 269</td> <td>63 796</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Model uproszczony</td> </tr> <tr> <td>Standardowa opieka</td> <td>53 353</td> <td>–</td> <td>13,13</td> <td>–</td> <td>7,22</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Test 92-genowy</td> <td>77 582</td> <td>24 229</td> <td>15,78</td> <td>2,65</td> <td>10,62</td> <td>3,40</td> <td>109 749</td> <td>85 584</td> </tr> </tbody> </table> | | Koszty (\$) | | Przeżycie (LY) (miesiące) | | Przeżycie skorygowane o jakość (QALY) | | ICER | | Horyzont dożywni o | Zmiana | Horyzont dożywni o | Zmiana | Horyzont dożywni o | Zmiana | \$/LY | \$/QALY | Model podstawowy | | | | | | | | | Standardowa opieka | 72 080 | – | 14,64 | – | 9,20 | – | – | – | Test 92-genowy | 16 884 | 4 804 | 15,56 | 0,92 | 10,34 | 1,15 | 62 451 | 50 273 | Model wczesny | | | | | | | | | Standardowa opieka | 72 915 | – | 14,75 | – | 9,33 | – | – | – | Test 92-genowy | 78 388 | 5 473 | 15,60 | 0,85 | 10,35 | 1,03 | 77 501 | 63 972 | Model późny | | | | | | | | | Standardowa opieka | 69 915 | – | 14,56 | – | 9,09 | – | – | – | Test 92-genowy | 75 954 | 6 038 | 15,47 | 0,91 | 10,23 | 1,14 | 79 269 | 63 796 | Model uproszczony | | | | | | | | | Standardowa opieka | 53 353 | – | 13,13 | – | 7,22 | – | – | – | Test 92-genowy | 77 582 | 24 229 | 15,78 | 2,65 | 10,62 | 3,40 | 109 749 | 85 584 |
| | Koszty (\$) | | Przeżycie (LY) (miesiące) | | Przeżycie skorygowane o jakość (QALY) | | ICER | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Horyzont dożywni o | Zmiana | Horyzont dożywni o | Zmiana | Horyzont dożywni o | Zmiana | \$/LY | \$/QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Model podstawowy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Standardowa opieka | 72 080 | – | 14,64 | – | 9,20 | – | – | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Test 92-genowy | 16 884 | 4 804 | 15,56 | 0,92 | 10,34 | 1,15 | 62 451 | 50 273 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Model wczesny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Standardowa opieka | 72 915 | – | 14,75 | – | 9,33 | – | – | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Test 92-genowy | 78 388 | 5 473 | 15,60 | 0,85 | 10,35 | 1,03 | 77 501 | 63 972 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Model późny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Standardowa opieka | 69 915 | – | 14,56 | – | 9,09 | – | – | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Test 92-genowy | 75 954 | 6 038 | 15,47 | 0,91 | 10,23 | 1,14 | 79 269 | 63 796 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Model uproszczony | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Standardowa opieka | 53 353 | – | 13,13 | – | 7,22 | – | – | – | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Test 92-genowy | 77 582 | 24 229 | 15,78 | 2,65 | 10,62 | 3,40 | 109 749 | 85 584 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁴¹ Bentley Tanya G. K. et al. (2014). Cost effectiveness of a 92-gene assay for the diagnosis of metastatic cancer. *Journal of Medical Economics* Vol. 17, No. 8, 2014, 527–537.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|---------|----------|--|---|
| | | <p>ostatecznie klasyfikowanych jako zdiagnozowanych (i odpowiednio leczonych) i niezdiagnozowanych .</p> <p>leczonych terapią specyficzną dla danej lokalizacji w przypadku podejrzenia pierwotnego miejsca lub leczonych z zastosowaniem empirycznej chemioterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modele alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> - 2 modele oceniały wyłączenie test 92-genowy we wczesnym i późnym procesie diagnostycznym. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Wczesny proces diagnostyczny</u>: zastosowanie testu 92-genowego przed pierwszym badaniem immunohistochemicznym (IHC) u pacjentów. ○ <u>Późny proces diagnostyczny</u>: zastosowanie testu 92-genowego po drugim badaniu immunohistochemicznym (IHC) u pacjentów jeszcze nie zdiagnozowanych. - <u>Model klinicznie uproszczony</u>: zastosowanie testu 92-genowego i wdrożenie natychmiastowego leczenia w oparciu o wynik testu z empirycznym | <p><u>Model podstawowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie testu 92-genowego zwiększyło przeżycie skorygowane o jakość o 1,15 miesiąca (10,34 vs. 9,20 miesiąca) i przeżycie nieskorygowane o jakość o 0,92 miesiąca (15,56 vs. 14,64 miesiąca). • Zastosowanie testu 92-genowego spowodowało zwiększenie kosztów diagnostycznych i leczenia o 4 804 \$ (76 884 \$ w porównaniu z 72 080 \$). • ICER wyniósł 50 273 \$/QALY i 62 451 \$/LY. <p><u>Model wczesny</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oczekiwana długość życia wzrosła przy zastosowaniu testu 92-genowego. • Zastosowanie testu 92-genowego spowodowało zwiększenie kosztów całkowitych. • ICER wyniósł 63 972 \$/QALY. <p><u>Model późny</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oczekiwana długość życia wzrosła przy zastosowaniu testu 92-genowego. • Zastosowanie testu 92-genowego spowodowało zwiększenie kosztów całkowitych. • ICER wyniósł 63 796 \$/QALY (porównywalny do modelu wczesnego). <p><u>Model uproszczony</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie skorygowane o jakość wzrosło o 3,4 mies. • ICER wyniósł 85 584 \$/QALY (najwyższa wartość). <p><u>Analiza wrażliwości</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W jednokierunkowych analizach wrażliwości modelu podstawowego ICER był najbardziej wrażliwy na koszty leczenia empirycznego i testu 92-genowego. • Wartość ICER nigdy nie przekroczyła 62 812 \$ przy jakichkolwiek zmianach parametrów • W probabilistycznych analizach wrażliwości, przy progu społecznej gotowości do zapłaty wynoszącym 100 000 \$/QALY, test 92-genowy jest opłacalny w 98,8% przypadków. <p><u>Podsumowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Włączenie testu 92-genowego do procesu diagnostycznego przyczyni się do jego ujednoczenia, poprawi dokładność leczenia i wyniki kliniczne oraz zoptymalizuje alokację zasobów. <p><u>Ograniczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostępności danych i wynikające z tego uproszczenia modelowania. |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---------------|--------------------------|---------------|---------------------------------------|--|----------|----------|-------------|---|----------|----------|------------|---|----------|----------|---------|--|--|--|--|------------------------------|------|-------|------|----------------------------|-------|-------|------|----------------------------------|--|--|--|---------------------|--------|--------|-------|-------------------------------|-------|-------|-----|-------------------------------|-------|-------|---|--------------|-------|-----|-----|------------|---|-----|-----|------------------------|---|----|----|-----------------------------------|---|-----|-----|--------------|---|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | | <p>podjęciem do chemioterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> ICER obliczono jako stosunek przyrostu kosztów do przyrostu QALY i LY. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Hornberger 2013³⁴² Kraj: USA Źródła finansowania: Pathwork Diagnostics, Inc. Cel: Ocena efektywności kosztów stosowania testu GEP u pacjentów z nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym w porównaniu ze standardowymi schematami diagnostyki i leczenia.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów <p><u>Model:</u> Monte Carlo metodą indywidualnego pobierania próbek, wykorzystując dane z retrospektywnego, obserwacyjnego badania pacjentów, których lekarz otrzymał wyniki testu GEP TOO, aby pomóc zdiagnozować miejsce w tkance złośliwej pacjenta i przeprowadzić właściwą terapię</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3% <u>Perspektywa:</u> płatnika <u>Koszty:</u> 2011 r. USD (\$) <u>Horizont czasowy:</u> czas życia pacjenta <u>Populacja:</u> 107 pacjentów, z nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, z przerzutami. <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Test GEP TOO (<i>GEP tissue of origin</i>) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Za standardową opiekę uznano leczenie oparte na podstawie wywiadu i badania fizykalnego, badań obrazowych, wybranych badań krwi oraz testów IHC. Przed i po otrzymaniu wyników testu GEP TOO lekarze podejmowali decyzje o zastosowaniu chemioterapii. Dwóch niezależnych badaczy dokonało klasyfikacji schematów chemioterapii jako: „zgodne z wytycznymi” i „niezgodne z wytycznymi” na podstawie wytycznych NCCN i UptoDate oraz zgodnie z ostateczną diagnozą lekarza. W analizie obliczono ICER dla QALY jako stosunek różnicy kosztów opieki poniesionych w trakcie trwania życia i QALY uzyskanych po diagnozie opartej na wynikach testu GEP TOO vs. diagnozie opartej na wynikach uzyskanych po standardowej opiece. Koszt zestawu testowego GEP TOO: 4 400 USD \$. Średnia redukcja kosztów, dla płatnika, wynikająca ze skierowania pacjentów pod opiekę hospicyjną wynosi | <p>Rozkład parametrów i kosztów w terapii standardowej i uwzględniającej test GEP TOO.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Standardowa opieka n (%)</th> <th>GEP TOO n (%)</th> <th>Zmiana stosowanej chemioterapii n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schemat chemioterapii zgodny z wytycznymi dla ostatecznego rozpoznania tkankowego (GCR CT)</td> <td>45 (42%)</td> <td>70 (65%)</td> <td>+ 35 (+23%)</td> </tr> <tr> <td>Schemat chemioterapii niezgodny z wytycznymi (Non-GCR CT)</td> <td>30 (28%)</td> <td>14 (13%)</td> <td>-16 (-15%)</td> </tr> <tr> <td>Brak chemioterapii, najlepsza opieka podtrzymująca (No CT, BSC)</td> <td>32 (30%)</td> <td>23 (21%)</td> <td>-9 (9%)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">Mediana przeżycia całkowitego (miesiące)</th> </tr> <tr> <td>Niekorygowana o jakość życia</td> <td>15,9</td> <td>19,46</td> <td>3,55</td> </tr> <tr> <td>Skorygowana o jakość życia</td> <td>10,64</td> <td>13,29</td> <td>2,65</td> </tr> <tr> <th colspan="4">Koszty/pacjenta (2011 r. USD \$)</th> </tr> <tr> <td>Chemioterapia: leki</td> <td>10 426</td> <td>17 255</td> <td>6 829</td> </tr> <tr> <td>Chemioterapia: koszty podania</td> <td>3 379</td> <td>3 569</td> <td>191</td> </tr> <tr> <td>Immunohistochemia* (Test IHC)</td> <td>1 190</td> <td>1 190</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Radioterapia</td> <td>1 476</td> <td>777</td> <td>699</td> </tr> <tr> <td>Operacje**</td> <td>-</td> <td>461</td> <td>461</td> </tr> <tr> <td>Dalsze postępowanie***</td> <td>-</td> <td>32</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Skierowanie do opieki hospicyjnej</td> <td>-</td> <td>853</td> <td>853</td> </tr> <tr> <td>Test GEP TOO</td> <td>-</td> <td>4 400</td> <td>4 400</td> </tr> <tr> <td>RAZEM</td> <td>16 471</td> <td>26 831</td> <td>10 360</td> </tr> </tbody> </table> | Punkt końcowy | Standardowa opieka n (%) | GEP TOO n (%) | Zmiana stosowanej chemioterapii n (%) | Schemat chemioterapii zgodny z wytycznymi dla ostatecznego rozpoznania tkankowego (GCR CT) | 45 (42%) | 70 (65%) | + 35 (+23%) | Schemat chemioterapii niezgodny z wytycznymi (Non-GCR CT) | 30 (28%) | 14 (13%) | -16 (-15%) | Brak chemioterapii, najlepsza opieka podtrzymująca (No CT, BSC) | 32 (30%) | 23 (21%) | -9 (9%) | Mediana przeżycia całkowitego (miesiące) | | | | Niekorygowana o jakość życia | 15,9 | 19,46 | 3,55 | Skorygowana o jakość życia | 10,64 | 13,29 | 2,65 | Koszty/pacjenta (2011 r. USD \$) | | | | Chemioterapia: leki | 10 426 | 17 255 | 6 829 | Chemioterapia: koszty podania | 3 379 | 3 569 | 191 | Immunohistochemia* (Test IHC) | 1 190 | 1 190 | 0 | Radioterapia | 1 476 | 777 | 699 | Operacje** | - | 461 | 461 | Dalsze postępowanie*** | - | 32 | 32 | Skierowanie do opieki hospicyjnej | - | 853 | 853 | Test GEP TOO | - | 4 400 | 4 400 | RAZEM | 16 471 | 26 831 | 10 360 |
| Punkt końcowy | Standardowa opieka n (%) | GEP TOO n (%) | Zmiana stosowanej chemioterapii n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Schemat chemioterapii zgodny z wytycznymi dla ostatecznego rozpoznania tkankowego (GCR CT) | 45 (42%) | 70 (65%) | + 35 (+23%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Schemat chemioterapii niezgodny z wytycznymi (Non-GCR CT) | 30 (28%) | 14 (13%) | -16 (-15%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Brak chemioterapii, najlepsza opieka podtrzymująca (No CT, BSC) | 32 (30%) | 23 (21%) | -9 (9%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mediana przeżycia całkowitego (miesiące) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niekorygowana o jakość życia | 15,9 | 19,46 | 3,55 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Skorygowana o jakość życia | 10,64 | 13,29 | 2,65 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszty/pacjenta (2011 r. USD \$) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Chemioterapia: leki | 10 426 | 17 255 | 6 829 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Chemioterapia: koszty podania | 3 379 | 3 569 | 191 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Immunohistochemia* (Test IHC) | 1 190 | 1 190 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Radioterapia | 1 476 | 777 | 699 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Operacje** | - | 461 | 461 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dalsze postępowanie*** | - | 32 | 32 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Skierowanie do opieki hospicyjnej | - | 853 | 853 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Test GEP TOO | - | 4 400 | 4 400 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RAZEM | 16 471 | 26 831 | 10 360 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁴² Hornberger J. et al. (2013). Cost-Effectiveness of Gene-Expression Profiling for Tumor-Site Origin. *Value in Health* 16 (2013):45-56.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|---------|----------|---|---|
| | | <p>11-79% w przypadku każdego skierowania.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oszczędności dla płatników wynikające ze skierowania pacjentów do opieki hospicyjnej uwzględnione w tym modelu wynosiły 6520 USD \$ (46%, średnia ważona). W modelu pominięto koszt wizyt ambulatoryjnych – test GEP TOO nie zmienia znacząco dotychczasowego schematu wizyt. W modelu postawiono hipotezę, że podawanie bardziej skutecznych schematów chemioterapii opóźnia postęp choroby i zmniejsza chorobowość. W badaniu uczestniczyło 107 pacjentów, w tym 57% stanowiły kobiety. Średni wiek pacjenta wynosił 64 lat (+/-12), 50% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych. Pacjenci w większości rasy białej (89%). U 91 pacjentów (86%) określono status sprawności przy użyciu skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), zgodnie z którą 81% uzyskało wyn k 2 lub mniej. | <p>KOSZT/QALY 46 858</p> <p><i>GCR CT – schemat chemioterapii zgodny z wytycznymi dla ostatecznego rozpoznania tkankowego; Non-GCR CT – schemat chemioterapii niezgodny z wytycznymi; CHT – chemioterapia, BSC – najlepsza opieka podtrzymująca</i> <i>* użycie IC może się zmienić z użyciem testu GEP TOO.</i> <i>** nowe operacje</i> <i>*** dodatkowe badania krwi lub zdjęcia RTG</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie testu GEP TOO spowodowało istotne zmiany w zalecanych schematach chemioterapii. Dodatkowe informacje otrzymane po zastosowaniu testu GEP TOO spowodowały wzrost zaleceń stosowania schematów zgodnych z wytycznymi u 23% pacjentów i zmniejszenie liczby zaleceń niezgodnych z wytycznymi u 15% pacjentów. Wyniki testów GEP TOO zwiększyły odsetek pacjentów, u których lekarze zlecili stosowanie chemioterapii o 9% (przed GEP: 70%, po GEP 79%). Po wykonaniu testu GEP TOO lekarze zlecili dodatkowe badania (krwi lub zdjęcia RTG) 18 pacjentom, 14 pacjentów skierowano do hospicjum, u 5 pacjentów zlecono dodatkową operację. Radioterapię zlecono u mniejszej liczby pacjentów (19 pacjentów mniej). Mediana całkowitego przeżycia po zastosowaniu testu GEP TOO wzrosła o 3,55 miesiąca (95% CI: 3,17-3,91), przyjmując wartość 19,46 miesiąca (przy standardowej opiece wynosiła 15,9 miesiąca). Przeżycie całkowite skorygowane o jakość życia wzrosło o 2,65 (95% CI: 1,50-4,28) przyjmując wartość 13,29 (standardowa opieka: 10,64). Koszt chemioterapii (leki + koszt podania) wzrósł z 13 805 \$ (w opiece standardowej) do 20 825 USD (po badaniu GEP). Zastosowanie testu GEP TOO wiązało się ze wzrostem średnich kosztów: chemioterapii, operacji, dodatkowych badań (krwi i obrazowych) oraz zmniejszeniem kosztów radioterapii i opieki hospicyjnej (średnie koszty w przeliczeniu na pacjenta). Średnie koszty na pacjenta związane ze zmianą leczenia wzrosły z 16 471 \$ do 26 831 \$ (w tym 4 400 \$ koszt testu GEP TOO). Różnica netto kosztów na pacjenta wyniosła 10 360 \$ (95% CI: 2 982-19 192 \$). Wartość ICER: 46 858 \$ (95% CI: 13 351-104 269 \$). <p><u>Analiza wrażliwości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała użyteczność stosowania schematów chemioterapii zgodnych z wytycznymi, koszt chemioterapii z użyciem testu GEP TOO oraz wariację prób skorygowanych o jakość życia jest kluczowym czynnikiem wpływającym na efektywność kosztową testu GEP. <p><u>Podsumowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Na podstawie wyników testów GEP TOO, lekarze zalecali schematy chemioterapii zgodne z wytycznymi dodatkowo dla 1/4 pacjentów. Szacunkowy koszt za 1 QALY uzyskany dzięki testom GEP TOO wynosi mniej niż 50 000 \$ co sugeruje, że test jest opłacalną interwencją stosowaną w leczeniu nowotworów trudnych do zdiagnozowania z przerzutami. Przewiduje się, że zmiana wzorców leczenia, zainicjowana po otrzymaniu wyników testu GEP TOO, znacznie zwiększy całkowite przeżycie i QALY u pacjentów, u których zostanie wykonany test. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|---------------------------|-------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------|-------|---------------------------|-------|---------|---|---|---|---|---|---|-------|---------|----|-------|--------|-------|--------------------|------------------------------------|-------|---------|-----|----|--------|-------|--------------------|---|--------|---------|-----|-------|---------|---|--------------|---------------------------|--------|---------|-----|-------|---------|---|--------------|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Analiza oparta na badaniu obserwacyjnym, które obarczone jest ryzykiem związanym z wiarygodnością wewnętrzną badania. Pominięto wybrane elementy mające potencjalny wpływ na koszty np. potencjalne oszczędności wynikające z opóźnienia wystąpienia progresji choroby i stosowania terapii drugiej linii, na jakość życia, np. zmniejszenie niepewności pacjenta co do diagnozy, zwiększenie zaufania do wartości zleconych terapii oraz wzrost jakości życia w związku ze skierowaniem do hospicjum lub zleceniem radioterapii. Brak uwzględnienia efektów stosowania testu GEP TOO na terapię w tym na koszty i jakość życia. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Govers 2013³⁴³</p> <p><u>Kraj:</u> Holandia</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności kosztów pięciu strategii diagnozowania i leczenia raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (OSCC) we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego cT1-2N0.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności kosztów <p><u>Koszty</u> wykazywane w € z 2011 r.</p> <p><u>Model:</u> drzewo decyzyjne oraz Model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 4% i 1,5% (efekty zdrowotne)</p> <p><u>Perspektywa:</u> publicznej opieki zdrowotnej</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> 5 lat</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z klinicznym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej we wczesnym stadium, OSCC T1-2N0. Hipotetyczna kohorta. <p><u>Interwencja:</u> 5 strategii:</p> <ul style="list-style-type: none"> usunięcie wybranych węzłów chłonnych szyi (END); czujne wyczekiwanie (<i>watchful waiting, WW</i>); użycie testu profilowania ekspresji genów (<i>gene expression profiling, GEP</i>), a następnie usunięcie węzłów chłonnych szyi (ND) lub czujne wyczekiwanie (WW); biopsja węzła wartowniczego (<i>sentinel lymph node, SLN</i>), a następnie usunięcie węzłów | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Radioterapia adjuwantowa guza pierwotnego (który może obejmować część sąsiednich węzłów chłonnych) nie była wyraźnie uwzględniona w modelu, ponieważ założono, że zachodzi niezależnie od różnych strategii dotyczących szyi. Koszty GEP uzyskano od Agendia BV (Amsterdam, Holandia). Zastosowano próg gotowości do zapłaty (<i>willingness-to-pay, WTP</i>) w wysokości 80 000 € za uzyskanie QALY, zgodnie z zaleceniami Dutch Council for Public Health and Care. | <p><u>Analiza podstawowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Strategia czujnego wyczekiwania (WW) była najmniej skuteczną strategią z oczekiwanym QALY 3,43, podczas gdy biopsja węzła wartowniczego (SLN) była najskuteczniejszą strategią z oczekiwanym QALY 3,63. Strategia czujnego wyczekiwania (WW) była również najmniej kosztowną strategią ze średnim kosztem wynoszącym 8 003 € na pacjenta. Strategia użycia testu profilowania ekspresji genów + biopsja węzła wartowniczego (GEP+SLN) była najdroższą strategią (11 515 €). <p><u>Analiza inkrementalna</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strategia</th> <th>Koszt y (€)</th> <th>Efekt y (QAL Y)</th> <th>Komparat or</th> <th>Koszty inkremental ne (€)</th> <th>Efekty inkremental ne (QAL Y)</th> <th>ICER (€/QAL Y)</th> <th>Wynik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Czujne wyczekiwani e (WW)</td> <td>8 003</td> <td>3,429 6</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Usunięcie wybranych węzłów chłonnych szyi (END)</td> <td>9 180</td> <td>3,610 8</td> <td>WW</td> <td>1 177</td> <td>0,1812</td> <td>6 493</td> <td>Efektywny kosztowo</td> </tr> <tr> <td>Biopsja węzła wartownicze go (SLN)</td> <td>9 241</td> <td>3,629 1</td> <td>END</td> <td>61</td> <td>0,0183</td> <td>3 356</td> <td>Efektywny kosztowo</td> </tr> <tr> <td>Użycie testu profilowania ekspresji genów (GEP)</td> <td>11 335</td> <td>3,606 8</td> <td>SLN</td> <td>2 094</td> <td>-0,0223</td> <td>-</td> <td>Zdominowa ny</td> </tr> <tr> <td>Użycie testu profilowania</td> <td>11 515</td> <td>3,611 4</td> <td>SLN</td> <td>2 274</td> <td>-0,0177</td> <td>-</td> <td>Zdominowa ny</td> </tr> </tbody> </table> | Strategia | Koszt y (€) | Efekt y (QAL Y) | Komparat or | Koszty inkremental ne (€) | Efekty inkremental ne (QAL Y) | ICER (€/QAL Y) | Wynik | Czujne wyczekiwani e (WW) | 8 003 | 3,429 6 | - | - | - | - | - | Usunięcie wybranych węzłów chłonnych szyi (END) | 9 180 | 3,610 8 | WW | 1 177 | 0,1812 | 6 493 | Efektywny kosztowo | Biopsja węzła wartownicze go (SLN) | 9 241 | 3,629 1 | END | 61 | 0,0183 | 3 356 | Efektywny kosztowo | Użycie testu profilowania ekspresji genów (GEP) | 11 335 | 3,606 8 | SLN | 2 094 | -0,0223 | - | Zdominowa ny | Użycie testu profilowania | 11 515 | 3,611 4 | SLN | 2 274 | -0,0177 | - | Zdominowa ny |
| Strategia | Koszt y (€) | Efekt y (QAL Y) | Komparat or | Koszty inkremental ne (€) | Efekty inkremental ne (QAL Y) | ICER (€/QAL Y) | Wynik | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Czujne wyczekiwani e (WW) | 8 003 | 3,429 6 | - | - | - | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Usunięcie wybranych węzłów chłonnych szyi (END) | 9 180 | 3,610 8 | WW | 1 177 | 0,1812 | 6 493 | Efektywny kosztowo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Biopsja węzła wartownicze go (SLN) | 9 241 | 3,629 1 | END | 61 | 0,0183 | 3 356 | Efektywny kosztowo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Użycie testu profilowania ekspresji genów (GEP) | 11 335 | 3,606 8 | SLN | 2 094 | -0,0223 | - | Zdominowa ny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Użycie testu profilowania | 11 515 | 3,611 4 | SLN | 2 274 | -0,0177 | - | Zdominowa ny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁴³ Govers, T. M., Takes, R. P., Karakullukcu, B., Hannink, G., Merckx, M. A., Grutters, J. P., & Rovers, M. M. (2013). Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: a modeling study of the cost-effectiveness. *Oral oncology*, 49(8), 771-777.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------|---|-----------------------------|---------------|------------------------|--|--|--|--|--|-----------|------------|---------------|--------------------------|-----------------------------|---------------|-------|---|-------|--------|---|---|---|---|--------------------------------|-------|--------|--------|---------|--------|------------------------|---|-------|--------|----|--------|-------|--------------------|---|--------|--------|-------|--------|---------|-------------|-------------------------------------|--------|--------|-------|--------|-----------|------------------------|
| | <p>chłonnych szyi (ND) lub czujne wyczekiwanie(WW);</p> <ul style="list-style-type: none"> • użycie testu profilowania ekspresji genów (GEP) biopsja węzła wartowniczego (SLN) (dla dodatniego wyn ku GEP), a następnie usunięcie węzłów chłonnych szyi (ND) lub czujne wyczekiwanie (WW); <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • porównanie między sobą poszczególnych 5 strategii | | <p>ekspresji genów (GEP)+ Biopsja węzła wartowniczego (SLN)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Biopsja węzła wartowniczego (SLN) była najbardziej opłacalną strategią w analizie inkrementalnej. • Koszty strategii biopsji węzła wartowniczego (SLN) były nieco wyższe niż w przypadku strategii usunięcia wybranych węzłów chłonnych szyi (END), odpowiednio 9 241 € w porównaniu 9 180 €, podczas gdy odpowiednio QALY wynosiły 3,63 i 3,61. Wartość ICER wynosiła 3 356 € za każde uzyskane QALY. • Strategia biopsji węzła wartowniczego (SLN) okazała się średnio bardziej efektywna niż czujne wyczekiwanie (WW) i nieco bardziej efektywna niż inne strategie. Dodatkowa efektywność strategii SLN wyniosła około 0,2 QALY w porównaniu z WW i około 0,02 QALY w porównaniu z innymi strategiami w ciągu pierwszych 5 lat. Jest to równoważne z wydłużeniem pełnego zdrowia o 2,5 miesiąca w porównaniu z WW i dodatkowym 1 tygodniem pełnego zdrowia w porównaniu z innymi strategiami. • Nieznacznie wyższa skuteczność biopsji węzła wartowniczego (SLN) w porównaniu z usunięciem wybranych węzłów chłonnych szyi (END) oraz nieco wyższe koszty SLN, spowodowały korzystny inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej dla strategii SLN. <p>Inkrementalne współczynniki efektywności kosztów (ICER) w porównaniu ze strategią usunięcia wybranych węzłów chłonnych szyi (END).</p> <table border="1" data-bbox="1128 831 2033 1409"> <thead> <tr> <th>Strategia</th> <th>Koszty (€)</th> <th>Efekty (QALY)</th> <th>Koszty inkrementalne (€)</th> <th>Efekty inkrementalne (QALY)</th> <th>ICER (€/QALY)</th> <th>Wynik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Usunięcie wybranych węzłów chłonnych szyi (END)</td> <td>9 180</td> <td>3,6108</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Czujne/uważne oczekiwanie (WW)</td> <td>8 003</td> <td>3,4296</td> <td>-1 177</td> <td>-0,1812</td> <td>-6 439</td> <td>Nie efektywne kosztowo</td> </tr> <tr> <td>Procedura (biopsja) węzła wartowniczego (SLN)</td> <td>9 241</td> <td>3,6291</td> <td>61</td> <td>0,0183</td> <td>3 356</td> <td>Efektywne kosztowo</td> </tr> <tr> <td>Użycie testu profilowania ekspresji genów (GEP)</td> <td>11 335</td> <td>3,6068</td> <td>2 155</td> <td>-0,004</td> <td>412 933</td> <td>Zdominowany</td> </tr> <tr> <td>Użycie testu profilowania ekspresji</td> <td>11 515</td> <td>3,6114</td> <td>2 335</td> <td>0,0006</td> <td>3 892 287</td> <td>Nie efektywne kosztowo</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | | | Strategia | Koszty (€) | Efekty (QALY) | Koszty inkrementalne (€) | Efekty inkrementalne (QALY) | ICER (€/QALY) | Wynik | Usunięcie wybranych węzłów chłonnych szyi (END) | 9 180 | 3,6108 | - | - | - | - | Czujne/uważne oczekiwanie (WW) | 8 003 | 3,4296 | -1 177 | -0,1812 | -6 439 | Nie efektywne kosztowo | Procedura (biopsja) węzła wartowniczego (SLN) | 9 241 | 3,6291 | 61 | 0,0183 | 3 356 | Efektywne kosztowo | Użycie testu profilowania ekspresji genów (GEP) | 11 335 | 3,6068 | 2 155 | -0,004 | 412 933 | Zdominowany | Użycie testu profilowania ekspresji | 11 515 | 3,6114 | 2 335 | 0,0006 | 3 892 287 | Nie efektywne kosztowo |
| Strategia | Koszty (€) | Efekty (QALY) | Koszty inkrementalne (€) | Efekty inkrementalne (QALY) | ICER (€/QALY) | Wynik | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Usunięcie wybranych węzłów chłonnych szyi (END) | 9 180 | 3,6108 | - | - | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Czujne/uważne oczekiwanie (WW) | 8 003 | 3,4296 | -1 177 | -0,1812 | -6 439 | Nie efektywne kosztowo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Procedura (biopsja) węzła wartowniczego (SLN) | 9 241 | 3,6291 | 61 | 0,0183 | 3 356 | Efektywne kosztowo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Użycie testu profilowania ekspresji genów (GEP) | 11 335 | 3,6068 | 2 155 | -0,004 | 412 933 | Zdominowany | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Użycie testu profilowania ekspresji | 11 515 | 3,6114 | 2 335 | 0,0006 | 3 892 287 | Nie efektywne kosztowo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|---------|----------|-----------------|---|--|--|--|--|--|
| | | | genów (GEP)+ Procedura (biopsja) węzła wartowniczego (SLN) | | | | | |
| | | | <p><u>Deterministyczna analiza wrażliwości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że zmiany w dokładności diagnostycznej, kosztach i wskaźniku regionalnych niepowodzeń (<i>regional failure rate</i>) po usunięciu węzłów chłonnych (ND) nie miały znaczącego wpływu na wyniki, przy założeniu realistycznych zmian dla tych parametrów. • Wyniki analizy wykazały, że wyniki są wrażliwe na zmiany odsetka utajonych przerzutów i jakości życia. Biopsja węzła wartowniczego (SLN) była najbardziej efektywną kosztowo strategią, gdy modelowano odsetek utajonych przerzutów między ok. 11% a 53%. Kiedy modelowano wartości procentowe powyżej 54%, usunięcie wybranych węzłów chłonnych szyi (END) było najbardziej efektywną kosztowo strategią, a przy odsetkach 11% lub niższych czujne wyczekiwanie (WW) było najbardziej efektywne kosztowo. • Przy progu gotowości do zapłaty (WTP) 80 000 € za QALY procedura biopsji węzła wartowniczego (SLN) i usunięcie wybranych węzłów chłonnych szyi (END) były efektywne kosztowo odpowiednio w 66% i 33% symulacji. • Przy progu gotowości do zapłaty (WTP) 7 500 €/QALY, procedura biopsji węzła wartowniczego (SLN) wydawała się najbardziej efektywną kosztowo strategią. • Przy progu gotowości do zapłaty (WTP) 7 500 €/QALY lub mniej, strategia czujnego/uważnego oczekiwania (WW) miała największe prawdopodobieństwo efektywności kosztowej. • Analiza oczekiwanej wartości doskonałej informacji (<i>expected value of perfect information, EVPI</i>), wykazała 997 € na pacjenta. <p><u>Podsumowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedura biopsji węzła wartowniczego (SLN), po której następuje usunięcie węzłów chłonnych szyi (ND) lub czujne wyczekiwanie (WW) wydaje się być najbardziej efektywną kosztowo strategią diagnozowania i leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego. • Model stanowi podstawę przyszłych badań diagnostycznych i terapeutycznych w dziedzinie testu 2000-GEP dla pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego i pokazuje, że dalsze informacje na temat jakości życia w tej populacji są wysoce wartościowe. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty monitorowania nie zostały uwzględnione w analizie, ponieważ nie założono, że nie różnią się one pomiędzy strategiami. • Analiza wrażliwości wykazała, że odsetek przerzutów utajonych miał pewien wpływ na wynik. • Ponieważ wartości użyteczności nie były dostępne dla wszystkich stanów zdrowia, przyjęto kilka założeń dotyczących wartości (nie) użyteczności (niepełnosprawności/ niezdolności) w różnych stanach zdrowia. • Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że jakość życia ma wpływ na wynik u pacjentów i optymalną strategię. Wykazano, że stosunkowo większa różnica w jakości życia na korzyść związana jest ze strategią GEP + SLN (strategia 5), lub jeśli różnica jest bardzo duża, sama WW stanie się najbardziej opłacalną strategią. | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|--|------------------------|------------------------|--------------------|------------------------------|-------|----|----|--|--------------------|------|----|---------|------------------------------|-----|----|---------|---------------------------|------|---|--------|--------------------------|------|----|---------|--------------------------|------|----|---------|--------------------------|------|----|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Horyzont czasowy wynosił 5 lat (podejście zachowawcze). Przeżycie po regionalnym niepowodzeniu przyjęto niezależnie od początkowego leczenia. Dane wejściowe dla modelu oparte były na sytuacji w Holandii przy użyciu kosztów z jednego centrum, przy czym koszty mogą się różnić w zależności od miejsca, więc pojawia się wątpliwość czy koszty te obowiązują w innych centrach i krajach. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rak tarczycy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Shapiro 2017³⁴⁴</p> <p><u>Kraj:</u> USA</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Cel:</u> przewidywanie efektywności kosztów wdrożenia rutynowych testów klasyfikatora ekspresji genów (<i>gene expression classifier, GEC</i>) dla guzków tarczycy z nieokreślonym wynikiem cytologii aspiracji cienkoigłowej</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności kosztów <p><u>Koszty:</u> w \$ z 2016 r.</p> <p><u>Model:</u> Model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> brak</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika zewnętrznego</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 2 lata</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorta symulowana (n=96) Pacjenci z guzkami tarczycy z atypią o nieokreślonym znaczeniu/zmiana pęcherzykowa o nieokreślonym znaczeniu/guz pęcherzykowy lub podejrzenie guza, które były badane za pomocą ultradźwiękowej aspiracji cienkoigłowej (<i>fine needle aspiration, FNA</i>) z analizą cytopatologiczną <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Klasyfikator ekspresji genów (<i>gene expression classifier, GEC</i>) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Standardowe leczenie wg wytycznych American Thyroid Association (ATA) (kohorta rzeczywista n=96, retrospektywna) | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rzeczywista kohorta (n=96) pacjenci z guzkami tarczycy stopnia III (zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (FLUS) lub atypia o nieokreślonym znaczeniu (AUS)) i IV (nowotwór pęcherzykowy lub podejrzenie nowotworu pęcherzykowego) wg klasyfikacji Bethesda, u których FNA i badanie cytopatologiczne Pacjenci zostali wykluczeni z badania, jeśli mieli inne nowotwory głowy i szyi ponieważ często miały one wpływ na postępowanie, które otrzymywali w odniesieniu do tarczycy. Symulowana kohorta (n=96) obejmowała tę samą liczbę guzków o nieokreślonych zmianach, które w ciągu 2 lat przeszły test molekularny (MT) GEC po 1 nieokreślonym wyniku FNA. Jeśli wynik testu GEC był podejrzany, wykonano test BRAF. Pacjenci z wynikiem dodatnim BRAF przechodzili całkowitą tyreoidektomię (całkowite usunięcie tarczycy). Jeśli wynik testu BRAF był ujemny, pacjenci przechodzili do lobektomii diagnostycznej tarczycy lub | <ul style="list-style-type: none"> W ramieniu rzeczywistej kohorty (leczonej standardowo) początkowe postępowanie z 96 pacjentami, wyglądało następująco: 40 guzków (41,7%) nie poddano zabiegowi chirurgicznemu, 56 (58,3%) poddano zabiegowi chirurgicznemu. Ogólny wskaźnik złośliwości wszystkich guzków w ramieniu kohorty rzeczywistej (leczonej standardowo) wynosił 15,6%, a tych, którzy przeszli operację 25%. 62 pacjentów (64,6%) przeszło operację w ramieniu rzeczywistej kohorty (leczonej standardowo) w porównaniu z 53,9 (56,1%) w ramieniu symulowanej kohorty (z wykorzystaniem testu klasyfikatora ekspresji genów), co odpowiadało zmniejszeniu liczby pacjentów poddawanych operacji o 13,1%. W ramieniu kohorty rzeczywistej (standardowego leczenia) 41 (42,7%) guzków przeszło diagnostyczną lobektomię, a 6 (6,25%) przechodziło całkowitą tyreoidektomię, w przeciwieństwie do odpowiednio 40,3 (42,0%) i 10,4 (10,8%) w ramieniu kohorty symulowanej (z zastosowaniem testu klasyfikatora ekspresji genów). Piętnaście (15,6%) guzków w ramieniu rzeczywistej kohorty (standardowej opieki) leczono całkowitą tyreoidektomią w porównaniu z 13,6 (14,2%) w ramieniu symulowanej kohorty (z użyciem testu GEC). Koszty związane z USG, biopsją aspiracyjną cienkoigłową (FNA) i wstępną operacją dowolnego rodzaju zmniejszyły się w kohorcie z zastosowaniem testu GEC; jednak koszty całkowitej tyreoidektomii wzrosły. Zgodnie z parametrami podstawowymi koszt strategii leczenia 1 guzka w ciągu 2 lat wyniósł 7 697 \$ w kohorcie rzeczywistej (standardowej opiece) w porównaniu do 10 096 \$ w kohorcie symulowanej (z zastosowaniem testu GEC), co daje różnicę 2 399 \$. <p>Porównanie testów molekularnych i standardowej opieki przy podstawowych parametrach*</p> <table border="1" data-bbox="1131 1024 2033 1316"> <thead> <tr> <th>Procedura/Postępowanie</th> <th>Testowanie molekularne</th> <th>Standardowa opieka</th> <th>Różnica kosztów na guzek, \$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Guzki</td> <td>96</td> <td>96</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ultradźwięki (USG)</td> <td>43,3</td> <td>94</td> <td>-247,71</td> </tr> <tr> <td>Aspiracja cienkoigłowa (FNA)</td> <td>1,2</td> <td>50</td> <td>-245,40</td> </tr> <tr> <td>Zakończona tyreoidektomia</td> <td>10,4</td> <td>6</td> <td>503,40</td> </tr> <tr> <td>Lobektomia diagnostyczna</td> <td>40,3</td> <td>47</td> <td>-639,82</td> </tr> <tr> <td>Całkowita tyreoidektomia</td> <td>13,6</td> <td>15</td> <td>-171,52</td> </tr> <tr> <td>Guzki poddawane operacji</td> <td>53,9</td> <td>62</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Procedura/Postępowanie | Testowanie molekularne | Standardowa opieka | Różnica kosztów na guzek, \$ | Guzki | 96 | 96 | | Ultradźwięki (USG) | 43,3 | 94 | -247,71 | Aspiracja cienkoigłowa (FNA) | 1,2 | 50 | -245,40 | Zakończona tyreoidektomia | 10,4 | 6 | 503,40 | Lobektomia diagnostyczna | 40,3 | 47 | -639,82 | Całkowita tyreoidektomia | 13,6 | 15 | -171,52 | Guzki poddawane operacji | 53,9 | 62 | |
| Procedura/Postępowanie | Testowanie molekularne | Standardowa opieka | Różnica kosztów na guzek, \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Guzki | 96 | 96 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ultradźwięki (USG) | 43,3 | 94 | -247,71 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aspiracja cienkoigłowa (FNA) | 1,2 | 50 | -245,40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zakończona tyreoidektomia | 10,4 | 6 | 503,40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lobektomia diagnostyczna | 40,3 | 47 | -639,82 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Całkowita tyreoidektomia | 13,6 | 15 | -171,52 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Guzki poddawane operacji | 53,9 | 62 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁴⁴ Shapiro, S., Pharaon, M., & Kellermeyer, B. (2017). Cost-effectiveness of gene expression classifier testing of indeterminate thyroid nodules utilizing a real cohort comparator. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 157(4), 596-601.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|---|------|----|--|------------------|----|---|-------|--|--------|-------|-------|--|--|--|
| | | <p>do całkowitej tyreoidektomii. Założono, że odsetek pacjentów, u których wykonano całkowitą tyreoidektomię, był taki sam jak odsetek pacjentów w kohorcie rzeczywistej, którzy przeszli całkowitą tyreoidektomię zamiast lobektomii diagnostycznej. Jeśli wyniki testu GEC był ujemny, obserwowano pacjenta poprzez kontrole USG co roku.</p> <ul style="list-style-type: none"> Koszty procedur obejmowały refundację operacji, znieczulenia oraz koszty szpitalne. Koszty procedur radiograficznych lub patologicznych obejmowały ocenę radiologa i patologa. | <table border="1"> <tr> <td>Ca kowite/suma operacji</td> <td>64,3</td> <td>68</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Test molekularny</td> <td>96</td> <td>0</td> <td>3 200</td> </tr> <tr> <td>Dwuletni koszt postępowania/strategii na guzek, \$</td> <td>10 096</td> <td>7 697</td> <td>2 399</td> </tr> </table> | Ca kowite/suma operacji | 64,3 | 68 | | Test molekularny | 96 | 0 | 3 200 | Dwuletni koszt postępowania/strategii na guzek, \$ | 10 096 | 7 697 | 2 399 | | | |
| Ca kowite/suma operacji | 64,3 | 68 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Test molekularny | 96 | 0 | 3 200 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dwuletni koszt postępowania/strategii na guzek, \$ | 10 096 | 7 697 | 2 399 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Labourier 2016³⁴⁵</p> <p><u>Kraj:</u> USA</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p> <p><u>Cel:</u> przewidzenie wpływu badań molekularnych na koszty opieki zdrowotnej i wyniki zdrowotne oraz lepsze zrozumienie, w jaki sposób</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności kosztów i użyteczności kosztów <p><u>Koszty:</u> USD \$ z 2014 r.</p> <p><u>Model:</u> Model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> brak</p> <p><u>Perspektywa:</u> amerykańskiego płatnika (Medicare)</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> 1 rok</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z pojedynczymi guzkami tarczycy o wielkości ≥ 1 cm i atypii o nieokreślonym znaczeniu (<i>atypia of undetermined significance, AUS</i>)/ zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślonej (<i>follicular</i> | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Model uwzględniał wszystkie koszty diagnostyczne, kontroli i koszty chirurgiczne przez okres do 1 roku po wstępnej diagnozie, w tym następstwa i zdarzenia niepożądane związane z zabiegiem chirurgicznym. W ramieniu standardowej opieki (StC) pacjenci byli leczeni bez badań molekularnych zgodnie z wytycznymi American Thyroid Association 2015 (ATA) z 2015 r. | <p>* Wartości są prezentowane jako liczby (chyba że zaznaczono inaczej). Ramię do badań molekularnych opiera się na symulowanej kohorcie; dlatego wartości są ustawione na 1 miejsce po przecinku, w przeciwieństwie do okrągłych liczb dla grupy standardowej opieki.</p> <ul style="list-style-type: none"> Przy podstawowych parametrach obliczono inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej na 27 805 \$ za redukcję 1 pacjenta poddawanego operacji. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie uwzględniono zastosowania śródoperacyjnego zamrożonego odcinka, ponieważ nie wykazano, że jest on pomocny w przypadku guzków nieokreślonego typu w badaniu cytologicznym. Badanie jednośrodkowe. Chociaż uwzględniono możliwość całkowitej tyreoidektomii zamiast lobektomii diagnostycznej w przypadku guzków podejrzanych w teście GEC i przy BRAF-ujemnym, nie pozwolono pacjentom całkowicie zrezygnować z operacji pomimo mniejszego ryzyka. W drzewie decyzyjnym wszystkie guzki, dla których diagnostyczna lobektomia wykazała zmiany rakowe, poddano całkowitej tyreoidektomii, zwłaszcza że większa liczba operacji w kohorcie symulowanej (z zastosowaniem testu GEC) była głównym czynnikiem zwiększającym inkrementalne koszty. Znaczna liczba guzków (n = 47) została wykluczona z powodu braku obserwacji. Możliwe jest, że guzki te miały charakter łagodniejszy niż te uwzględnione w badaniu, ponieważ ci pacjenci nie uważali za konieczne kontynuowania obserwacji, stając się w ten sposób źródłem błędu systematycznego. | <ul style="list-style-type: none"> W analizie podstawowej koszt wstępnej diagnozy i leczenia guzka atypii o nieokreślonym znaczeniu/zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślonej lub nowotworu pęcherzykowego/podejrzanej zmiany o nowotwór pęcherzykowy wyniósł 11 149 \$ na pacjenta przy braku badań molekularnych. Około połowa kosztów (5 784 \$ lub 52%) wynikała z niepotrzebnych zabiegów chirurgicznych i powiązanych zdarzeń niepożądanych. Zastosowanie klasyfikatora ekspresji genów (GEC) zmniejszyło odsetek operacji z 88% do 66% badanej populacji, odsetek niepotrzebnych operacji z 63% do 43%, a odsetek niepotrzebnych zdarzeń niepożądanych z 7,6% do 5,1%. Przy dodatkowym koszcie badań molekularnych całkowity koszt na pacjenta wzrósł od 1 008 \$ do 12 157 \$, co odpowiada ICER przypadającemu na uniknięcie niepotrzebnej operacji w wysokości 5 070 \$. Zastosowanie testu mutacji w połączeniu z testem miRNA (MMT) dodatkowo obniżyło odsetek niepotrzebnych operacji do 20% w badanej populacji i zmniejszyło odsetek dwuetapowej częściowej lobektomii tarczycy (lobektomia, a następnie tomografii komputerowej) z 23% do 6,7%. Całkowity koszt na pacjenta spadł do 9 765 \$, głównie z powodu znacznej redukcji kosztów operacji w porównaniu do standardowej opieki bez badań molekularnych (4 904 \$ na pacjenta lub 51%). Zastosowanie testu mutacji w połączeniu z testem miRNA (MMT) przyniosło oszczędności w wysokości -1 384 \$ na | | | | | | | | | | | | | | |

³⁴⁵ Labourier, E. (2016). Utility and cost-effectiveness of molecular testing in thyroid nodules with indeterminate cytology. *Clinical endocrinology*, 85(4), 624-631.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|--|-----|-----|-----|---|--|--|--|-----------------|-----------|-----------|----------|---------------|---------------|---|---|--------------------------|---|----------------|----------------|---------------------|---------------|---------------|---------------|----------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|----------------|---------------|---------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|--|--|--|--|--------------------|---|---------|------------|------------|---|---|------------|
| <p>podstawowe parametry kliniczne i charakterystyki wyników testów mogą przyczynić się do użyteczności i efektywności kosztów.</p> | <p><i>lesion of undetermined significance, FLUS)</i> lub nowotworu pęcherzykowego (<i>follicular neoplasm, FN</i>)/ podejrzaną zmianę o nowotwór pęcherzykowy (<i>suspicious for a follicular neoplasm, SFN</i>).</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> użycie klasyfikatora ekspresji genów (<i>gene expression classifier, GEC</i>) w połączeniu z Afirma BRAF lub testu mutacji w połączeniu z testem miRNA (MMT) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka bez badań molekularnych (StC) | <ul style="list-style-type: none"> Część pacjentów z atypią o nieokreślonym znaczeniu/zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślonej otrzymała powtarzaną aspirację cienkoigłową pod kontrolą USG i poddana częściowej lobektomii tarczycy, całkowitej lobektomii tarczycy lub obserwacji klinicznej zgodnie z wynikami cytologicznymi, podczas gdy wszyscy inni pacjenci otrzymali częściową lobektomię tarczycy. W grupie badań molekularnych wszyscy pacjenci zostali przebadani za pomocą klasyfikatora ekspresji genów (GEC) lub testu mutacji w połączeniu z testem miRNA (MMT) i przyjęto, że pacjenci z wynikami nie diagnostycznymi (niewystarczająca ilość próbek lub niepowodzenie testu) poddawani są częściowej lobektomii tarczycy. W ramieniu GEC wszyscy pacjenci z dodatnimi (podejrzanymi) wynikami GEC również otrzymali test Afirma BRAF bez dodatkowych kosztów. Wszyscy pacjenci Afirma BRAF-dodatni przeszli na całkowitą lobektomię tarczycy, a wszyscy pozostali z podejrzanymi wynikami przeszli na częściową lobektomię tarczycy. W ramieniu MMT pacjentów badano pod kątem mutacji w genach BRAF, HRAS, | <p>pacjenta i -3 170 \$ na uniknięcie niepotrzebnej operacji w stosunku do standardowej opieki bez badań molekularnych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Test mutacji w połączeniu z testem miRNA (MMT) był również dominujący w stosunku do klasyfikatora ekspresji genów (GEC) z inkrementalną oszczędnością kosztów w wysokości -5 652 \$ za uniknięcie niepotrzebnej operacji. Niezależnie od kosztu, klasyfikator ekspresji genów (GEC) zapobiegał jednej operacji na każde 4,6 przeprowadzonych testów i poprawnie zidentyfikował jeden łagodny guzek na każde 3,1 wykonanych testów. Test mutacji w połączeniu z testem miRNA (MMT) osiągał te same korzyści zdrowotne dla każdego odpowiednio 1,6 i 1,8 wykonanych testów. <p>Podsumowanie kosztów i wyników w zakresie efektywności kosztów</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>StC</th> <th>GEC</th> <th>MMT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Koszt [\$/oceniony przez pacjenta] (% całości)</td> </tr> <tr> <td>Całkowity koszt</td> <td>11 149 \$</td> <td>12 157 \$</td> <td>9 765 \$</td> </tr> <tr> <td>Powtórzeń FNA</td> <td>116 \$ (1,0%)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Testowania molekularnego</td> <td>-</td> <td>3 200 \$ (26%)</td> <td>3 980 \$ (41%)</td> </tr> <tr> <td>Klinicznej kontroli</td> <td>338 \$ (3,0%)</td> <td>348 \$ (2,9%)</td> <td>317 \$ (3,2%)</td> </tr> <tr> <td>Operacji</td> <td>9 570 \$ (86%)</td> <td>7 705 \$ (63%)</td> <td>4 666 \$ (48%)</td> </tr> <tr> <td>Zdarzeń niepożądanych</td> <td>1 126 \$ (10%)</td> <td>904 \$ (7,4%)</td> <td>802 \$ (8,2%)</td> </tr> <tr> <td>Niepotrzebne koszty*</td> <td>5 784 \$ (52%)</td> <td>3 941 \$ (32%)</td> <td>2 169 \$ (22%)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">ICER [\$/uniknięcie niepotrzebnej operacji]</td> </tr> <tr> <td>Molekularne vs StC</td> <td>-</td> <td>5 070\$</td> <td>- 3 271 \$</td> </tr> <tr> <td>MMT vs GEC</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>- 5 652 \$</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>StC, standardowa opieka; GEC, klasyfikator ekspresji genów; MMT, test mutacji i miRNA; ICER, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów.</i></p> <p><i>*Obejmuje koszt niepotrzebnych operacji i zdarzeń niepożądanych.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> W jednoczynnikowych analizach wrażliwości koszt badań molekularnych i kosztów zabiegów chirurgicznych był głównym czynnikiem wpływającym na zmienność wyników ICER w przypadku podstawowym. Strategia klasyfikatora ekspresji genów (GEC) była przede wszystkim wrażliwa na koszt testu GEC, swoistość testu, koszt częściowej lobektomii tarczycy i dwa parametry prawdopodobieństwa związane z zarządzaniem pacjentem. We wszystkich zmiennych stosowanie GEC zmniejszyło odsetek niepotrzebnych operacji o 24–39% w stosunku do standardowej opieki, z inkrementalnym kosztem od 987 \$ do 13 120 \$ za uniknięcie niepotrzebnej operacji. <p><u>Podsumowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przy szacowanej populacji 57 600 nowych przypadków rocznie z guzkami tarczycy AUS/FLUS lub nowotworu pęcherzykowego (FN)/podejrzaną zmianę o nowotwór pęcherzykowy (SFN), podstawowy model przewidywał, że całkowity koszt obecnej praktyki bez badań molekularnych wyniesie 642 mln \$. Dzięki testom molekularnym całkowity roczny koszt wzrósł do 700 mln \$ dla klasyfikatora ekspresji genów (GEC) (+9,0%) i spadł do 562 mln \$ dla testu mutacji w połączeniu z testem miRNA (MMT) (-12%). Względna różnica między dwiema strategiami molekularnymi (138 mln \$ lub 2 392 \$ na pacjenta) wynikała głównie ze zmian liczby niepotrzebnych pierwotnych operacji | | StC | GEC | MMT | Koszt [\$/oceniony przez pacjenta] (% całości) | | | | Całkowity koszt | 11 149 \$ | 12 157 \$ | 9 765 \$ | Powtórzeń FNA | 116 \$ (1,0%) | - | - | Testowania molekularnego | - | 3 200 \$ (26%) | 3 980 \$ (41%) | Klinicznej kontroli | 338 \$ (3,0%) | 348 \$ (2,9%) | 317 \$ (3,2%) | Operacji | 9 570 \$ (86%) | 7 705 \$ (63%) | 4 666 \$ (48%) | Zdarzeń niepożądanych | 1 126 \$ (10%) | 904 \$ (7,4%) | 802 \$ (8,2%) | Niepotrzebne koszty* | 5 784 \$ (52%) | 3 941 \$ (32%) | 2 169 \$ (22%) | ICER [\$/uniknięcie niepotrzebnej operacji] | | | | Molekularne vs StC | - | 5 070\$ | - 3 271 \$ | MMT vs GEC | - | - | - 5 652 \$ |
| | StC | GEC | MMT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt [\$/oceniony przez pacjenta] (% całości) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Całkowity koszt | 11 149 \$ | 12 157 \$ | 9 765 \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Powtórzeń FNA | 116 \$ (1,0%) | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Testowania molekularnego | - | 3 200 \$ (26%) | 3 980 \$ (41%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Klinicznej kontroli | 338 \$ (3,0%) | 348 \$ (2,9%) | 317 \$ (3,2%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Operacji | 9 570 \$ (86%) | 7 705 \$ (63%) | 4 666 \$ (48%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zdarzeń niepożądanych | 1 126 \$ (10%) | 904 \$ (7,4%) | 802 \$ (8,2%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niepotrzebne koszty* | 5 784 \$ (52%) | 3 941 \$ (32%) | 2 169 \$ (22%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ICER [\$/uniknięcie niepotrzebnej operacji] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Molekularne vs StC | - | 5 070\$ | - 3 271 \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MMT vs GEC | - | - | - 5 652 \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|----------------|-----------------|------------------------------|---------------------|----------|--------------------|---------------------------|-----------|--------------------|
| | | <p>KRAS i NRAS oraz transkryptów fuzyjnych PAX8 PPARG, RET-PTC1 i RET-PTC3. Wszyscy pacjenci z ujemnymi wynikami mutacji otrzymali Thyra- MIR Thyroid miRNA Classifier za dodatkową opłatą, a pacjenci z pozytywnymi wynikami (mutacja lub miRNA) przeszli na całkowitą lobektomię tarczycy.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku obu ramion molekularnych pacjentów z ujemnymi (łagodnymi) wynikami skierowano do badań klinicznych. <p>Przeprowadzono analizę wrażliwości.</p> | <p>wykonywanych na łagodnych guzkach od 36 180 operacji dla standardowej opieki do 24 732 dla klasyfikatora ekspresji genów (GEC) i 11 804 dla testu mutacji w połączeniu z testem miRNA (MMT).</p> <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania raka tarczycy jest krytycznym parametrem modelu, ponieważ różnice między instytucjami i praktykami patologicznymi mogą wpływać na wyniki kliniczne badań molekularnych. Na różnice w użyteczności kosztów między modelami wpływała swoistość pojedynczego testu. W przypadku każdej strategii molekularnej wskaźnik niepotrzebnych operacji wykonywanych na łagodnych guzkach był wprost proporcjonalny do swoistości testu, przy czym wyższa swoistość skutkowałą poprawą korzyści zdrowotnych. Model uwzględniał jedynie bezpośrednie koszty medyczne i nie obejmował kosztów nadzoru lub nawrotu raka tarczycy. Symulowana kohorta składała się wyłącznie z dorosłych pacjentów z pojedynczymi guzkami tarczycy o wielkości ≥ 1 cm. Wydajność i efektywność kosztów badań molekularnych w populacji pediatrycznej lub w przypadku chorób wielomodułowych pozostaje do ustalenia. Analizę przeprowadzono z perspektywy amerykańskiego systemu opieki zdrowotnej z wykorzystaniem szacunków kosztów Medicare. Wyniki mogą nie mieć zastosowania w innych krajach i we wszystkich praktykach klinicznych w USA. | | | | | | | | | |
| <p>Wu 2016³⁴⁶</p> <p><u>Kraj:</u> USA</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> H. H. Lee Research Award (Dr James Wu).</p> <p><u>Cel:</u> 1) Ocena efektywności kosztowej rutynowych testów GEC 2) ocena wpływu wskaźników złośliwości na efektywność kosztową</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności kosztów <p><u>Koszty:</u> w USD \$ z 2013 r.</p> <p><u>Model:</u> Model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3%</p> <p><u>Perspektywa:</u> ograniczona perspektywa społeczna, uwzględniająca tylko bezpośrednie koszty medyczne</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> 38 lat</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 45 lat z nieokreślonymi guzkami tarczycy o średnicy mniejszej niż 4 cm (Bethesda III i IV), bez historii narażenia na promieniowanie, nieobciążona historia rodzinna i bez wyraźnych klinicznych lub ultrasonograficznych cech nowotworów złośliwych. <p><u>Interwencja:</u></p> | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Współczynnik złośliwości nieokreślonych guzków tarczycy zdefiniowano jako liczbę histopatologicznie złośliwych zmian podzieloną przez całkowitą liczbę wszystkich badanych guzków tarczycy. Przyjmowano, że pacjenci, którzy nie zostali poddani resekcji chirurgicznej, mają łagodne zmiany i przeprowadzono interwałowe badania USG. Próg użyteczności ustalono na poziomie 100 000 \$/QALY. Założono, że całkowity koszt obserwacji łagodnych guzków był równy całkowitemu kosztowi pooperacyjnego nadzoru | <ul style="list-style-type: none"> Od sierpnia 2012 r. do lipca 2014 r. zlokalizowano w bazie 214 nieokreślonych guzków tarczycy, u 199 pacjentów zastosowano test GEC. Wyniki cytologii morfologicznej aspiratów biopsji cienkoigłowej (FNA) kategorii III Bethesda wykryto u 187 pacjentów (87,4%), a kategorii IV Bethesda u 27 pacjentów (12,6%). Wyniki testu GEC: 107 (50%) guzów podejrzanych 90 (42,5%) łagodnych, w 16 przypadkach (7,5%) brak wyn. ku. Wśród pacjentów z podejrzanym wynikiem testu GEC 81 (75,7%) przeszło operację, w tym 50 (61,7%) guzów było złośliwych. Spośród 26 pacjentów (24,3%), którzy nie przeszli operacji pomimo podejrzanego wyniku - GEC, u 7 zaniechano obserwacji, u 8 pacjentów zalecono obserwację, a pozostałych 11 pacjentów nie poddano operacji z powodu preferencji pacjenta. Wśród pacjentów z łagodnym wynikiem testu GEC 14 (15,5%) przeszło operację, a 2 z 14 guzów okazało się złośliwych (14,3%). Współczynnik złośliwości dla wszystkich nieokreślonych guzków wyniósł 24,3%. Czułość i swoistość testów (GEC) wyniosła 96% i 60%. Ujemna i dodatnia wartość predykcyjna testu GEC wyniosły odpowiednio 97,8% i 44,9%. <p>Zmienne modelu</p> <table border="1" data-bbox="1128 1177 2033 1310"> <thead> <tr> <th>Nazwa zmiennej</th> <th>Wartość indeksu</th> <th>Zakres symulacji Monte Carlo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lobektomia tarczycy</td> <td>8 667 \$</td> <td>4 333 \$-13 000 \$</td> </tr> <tr> <td>Zakończenie tyroidektomią</td> <td>11 010 \$</td> <td>5 505 \$-16 515 \$</td> </tr> </tbody> </table> | Nazwa zmiennej | Wartość indeksu | Zakres symulacji Monte Carlo | Lobektomia tarczycy | 8 667 \$ | 4 333 \$-13 000 \$ | Zakończenie tyroidektomią | 11 010 \$ | 5 505 \$-16 515 \$ |
| Nazwa zmiennej | Wartość indeksu | Zakres symulacji Monte Carlo | | | | | | | | | | |
| Lobektomia tarczycy | 8 667 \$ | 4 333 \$-13 000 \$ | | | | | | | | | | |
| Zakończenie tyroidektomią | 11 010 \$ | 5 505 \$-16 515 \$ | | | | | | | | | | |

³⁴⁶ Wu, J. X., Lam, R., Levin, M., Rao, J., Sullivan, P. S., & Yeh, M. W. (2016). Effect of malignancy rates on cost-effectiveness of routine gene expression classifier testing for indeterminate thyroid nodules. *Surgery*, 159(1), 118-129.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|-------------------------|-----------|--------------------|----------------------------|--------|---------------|---|--------|------------------|--|----------|-------------------|--|--------|------------------|---|----------|--------------------|-----------|----------|--------------------|--|
| rutynowych testów GEC. | <ul style="list-style-type: none"> Test ekspresji genów (<i>gene expression classifier, GEC</i>) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Standardowe postępowanie przy użyciu rutynowej cytologii morfologicznej | nad wyciętymi łagodnymi zmianami tarczycy. | <table border="1"> <tr> <td>Ca kowita tyroidektomia</td> <td>10 840 \$</td> <td>5 420 \$-16 260 \$</td> </tr> <tr> <td>Roczna podaż lewotyroksyny</td> <td>205 \$</td> <td>103 \$-308 \$</td> </tr> <tr> <td>Ograniczone czasowo powikłanie po lobektomii tarczycy</td> <td>826 \$</td> <td>413 \$- 1 239 \$</td> </tr> <tr> <td>Trwałe powikłanie po lobektomii tarczycy</td> <td>5 685 \$</td> <td>2 842 \$-8 527 \$</td> </tr> <tr> <td>Ograniczone czasowo powikłanie po zakończeniu lub ca kowitej tyroidektomii</td> <td>826 \$</td> <td>413 \$- 1 239 \$</td> </tr> <tr> <td>Trwałe powikłanie po zakończeniu lub ca kowitej tyroidektomii</td> <td>6 763 \$</td> <td>3 382 \$-10 145 \$</td> </tr> <tr> <td>Testy GEC</td> <td>3 500 \$</td> <td>1 750 \$- 5 250 \$</td> </tr> </table> | Ca kowita tyroidektomia | 10 840 \$ | 5 420 \$-16 260 \$ | Roczna podaż lewotyroksyny | 205 \$ | 103 \$-308 \$ | Ograniczone czasowo powikłanie po lobektomii tarczycy | 826 \$ | 413 \$- 1 239 \$ | Trwałe powikłanie po lobektomii tarczycy | 5 685 \$ | 2 842 \$-8 527 \$ | Ograniczone czasowo powikłanie po zakończeniu lub ca kowitej tyroidektomii | 826 \$ | 413 \$- 1 239 \$ | Trwałe powikłanie po zakończeniu lub ca kowitej tyroidektomii | 6 763 \$ | 3 382 \$-10 145 \$ | Testy GEC | 3 500 \$ | 1 750 \$- 5 250 \$ | |
| Ca kowita tyroidektomia | 10 840 \$ | 5 420 \$-16 260 \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Roczna podaż lewotyroksyny | 205 \$ | 103 \$-308 \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ograniczone czasowo powikłanie po lobektomii tarczycy | 826 \$ | 413 \$- 1 239 \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trwałe powikłanie po lobektomii tarczycy | 5 685 \$ | 2 842 \$-8 527 \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ograniczone czasowo powikłanie po zakończeniu lub ca kowitej tyroidektomii | 826 \$ | 413 \$- 1 239 \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trwałe powikłanie po zakończeniu lub ca kowitej tyroidektomii | 6 763 \$ | 3 382 \$-10 145 \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Testy GEC | 3 500 \$ | 1 750 \$- 5 250 \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Oczekiwany koszt standardowego postępowania bez testów GEC wyniósł 11 119 \$ i przyniósł 22,15 QALY. Dla porównania, postępowanie zgodnie z testem GEC kosztowało 1 197 \$ więcej i przyniosło 0,01 dodatkowych QALY. Chociaż rutynowy test klasyfikacji ekspresji genów (GEC) był bardziej efektywną strategią, inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) wynosił 119 700 \$/QALY, nieco powyżej progu 100 000 \$/QALY. W związku z tym, stosując założenia podstawowe, preferowaną strategią leczenia było standardowe postępowanie. Gdy model zastosowano osobno do guzków III i IV stopnia, test GEC był bardziej efektywny, ale bardziej kosztowny niż standardowe postępowanie, a wartości ICER dla rutynowych testów GEC wynosiły odpowiednio 94 000 \$/QALY i 241 500 \$/QALY. <p><u>Wyniki analizy wrażliwości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza wrażliwości wykazała, że 3 zmienne modelowe mają największy potencjalny wpływ na wyniki modelu: (1) swoistość testu GEC, (2) chorobowość nowotworów złośliwych oraz (3) odsetek nieokreślonych guzków tarczycy w strategii z obserwacją podczas standardowego postępowania. Rutynowe testy GEC stały się preferowaną strategią postępowania, gdy swoistość testów GEC przekroczyła 71,3%. Również były preferowaną opcją, gdy wskaźnik złośliwości nieokreślonych guzków spadł poniżej 9,2%. Wreszcie, rutynowe testy GEC stały się preferowaną strategią leczenia, gdy wskaźnik obserwacji guzów nieokreślonych cytologicznie w grupie poddanej postępowaniu standardowemu spadł poniżej 15,4%. W odniesieniu do kosztów jednokierunkowa analiza wrażliwości zidentyfikowała 2 koszty, które mogą niezależnie zmienić wynik modelu: koszt testu GEC i koszt lobektomii tarczycy. Rutynowe testy klasyfikacji ekspresji genów (GEC) stały się preferowaną strategią leczenia, gdy koszt testów GEC spadł poniżej 2 640 \$ lub gdy koszt lobektomii tarczycy przekroczył 12 160 \$. Dwa czynniki HRQoL niezależnie wpływały na zmianę wyniku: HRQoL związane z lobektomią tarczycy i HRQoL związane z ograniczonym czasowo powikłaniem po lobektomii tarczycy. Rutynowe testy GEC stały się preferowaną strategią leczenia, gdy HRQoL po lobektomii tarczycy spadł poniżej 0,98 lub gdy HRQoL związany z ograniczonym czasowo powikłaniem po lobektomii tarczycy spadł poniżej 0,82. W dwukierunkowej analizie wrażliwości, przy współczynnikach złośliwości wynoszących 10, 15, 20, 25, 30 i 35% rutynowe testy GEC stały się efektywne kosztowo, gdy koszt testów klasyfikacji ekspresji genów (GEC) spadł odpowiednio poniżej 3 453 \$, 3 167 \$, 2 881 \$, 2 595 \$, 309 \$ lub 2 023 \$. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|-----------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------|---|--|--|--|--|--|--|----------------------|--|--------------------------------|---|-----------------------------|---|---|-------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|--------|--|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że standardowe postępowanie było preferowaną strategią w porównaniu z rutynowymi testami klasyfikacji ekspresji genów (GEC) w 53,2% z 10 000 symulacji Monte Carlo. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Decyzja o ponownym wycięciu lub obserwacji guzka tarczycy jest złożoną decyzją medyczną, której nie można w pełni uchwycić uproszczonym drzewie decyzyjnym, a w badaniu założono, że wszyscy pacjenci z podejrzanymi guzkami tarczycy po teście GEC przeszli operację, początkowo obserwowano wszystkie łagodne guzki tarczycy zidentyfikowane przez GEC, a następnie wszyscy pacjenci z fałszywie ujemnymi GEC zostali później zidentyfikowani jako chorzy na chorobę złośliwą i odpowiednio leczeni. • Model został skonstruowany tak, aby najlepiej pasował do rzeczywistej praktyki w konkretnej instytucji i może nie odzwierciedlać praktyki gdzie indziej. • Chociaż uznaje się, że zalecane jest powtórzenie biopsji guzków Bethesda III stopnia zamiast testów GEC zgodnie z wytycznymi American Thyroid Association 2009, nie zostało to jednak rutynowo przeprowadzone w ośrodku badania, nawet przed przyjęciem testów klasyfikacji ekspresji genów (GEC), co zwiększyłoby koszt dodatkowej procedury aspiracji cienkoigłowej (FNA) do standardowego postępowania guzkami Bethesda III stopnia o ok. 253 \$. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Lee 2014³⁴⁷</p> <p>Kraj: USA, Kanada</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Cel:</u> ocena opłacalności strategii łączącej badanie ekspresji genów i badanie mutacji genu wykorzystywanej w diagnostyce guzków tarczycy z atypią o nieokreślonym znaczeniu (AUS).</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów <p><u>Model:</u> mikrosymulacje</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3% dla kosztów i efektów</p> <p><u>Perspektywa:</u> amerykańskiego płatnika (Medicare) i kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia</p> <p><u>Koszty:</u> USD (\$) lub CAD \$</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> długość cyklu: 1 rok</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci niskiego ryzyka, z guzkami tarczycy z atypią o nieokreślonym znaczeniu (1 000 000 pacjentów w modelu). Średni wiek pacjentów: 54,4 lat (SD: 21,3), 19% mężczyzn • Pacjenci bez głównych czynników ryzyka raka tarczycy (tj. brak w historii choroby napromieniowania szyi, brak choroby | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu oceniono 5 strategii: <p>1. Rutynowe stosowanie testów GEC</p> <p>Pacjenci z ujemnym wynikiem poddawani ścisłej obserwacji zgodnie z wytycznymi American Thyroid Association (ATA). Pacjenci z wynikiem fałszywie ujemnym (zmiana złośliwa fałszywie zdiagnozowana jako łagodna) narażeni na ryzyko późniejszego postawienia właściwej diagnozy (zwiększone ryzyko nawrotu i umieralności</p> | <p>Wyniki analizy koszty-efektywność z perspektywy płatnika USA i Kanadyjskiego</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Średnia długość życia, lata (95% CI)</th> <th>Średni koszt (95% CI)^a</th> <th>Koszt inkrementalny (ICER) (95% CI)</th> <th>Średnie QALY (95% CI)</th> <th>Inkrementalne QALY (ICUR) (95% CI)</th> <th>ICER, \$/QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;">Perspektywa płatnika USA (2013 USD \$)</td> </tr> <tr> <td>Standardowa praktyka</td> <td>27,64^b (95% CI: 27,24–28,04)</td> <td>22 385 (95% CI: 22 178–22 593)</td> <td>-</td> <td>17,11 (95% CI: 16,94–17,27)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Rutynowe stosowanie GEC</td> <td>27,41 (95% CI: 27,02–27,82)</td> <td>22 586 (22 331–22 846)</td> <td>+201 (95% CI: 56–348)</td> <td>17,23 (95% CI: 17,06–17,39)</td> <td>+0,12 (95% CI: 0,01–0,23)</td> <td>16 750</td> </tr> <tr> <td>Rutynowe stosowanie GEC + selektywne stosowanie GMP</td> <td>27,53 (95% CI: 27,13–27,93)</td> <td>20 506 (95% CI: 20 287–20 732)</td> <td>-2080 (95% CI: (-2285)–(-1875))</td> <td>17,28 (95% CI: 17,12–17,45)</td> <td>+0,03 (95% CI: (-0,05)–0,12)</td> <td>mniej kosztowny i bardziej skuteczny (dominujący)^{c,d}</td> </tr> </tbody> </table> | | Średnia długość życia, lata (95% CI) | Średni koszt (95% CI) ^a | Koszt inkrementalny (ICER) (95% CI) | Średnie QALY (95% CI) | Inkrementalne QALY (ICUR) (95% CI) | ICER, \$/QALY | Perspektywa płatnika USA (2013 USD \$) | | | | | | | Standardowa praktyka | 27,64 ^b (95% CI: 27,24–28,04) | 22 385 (95% CI: 22 178–22 593) | - | 17,11 (95% CI: 16,94–17,27) | - | - | Rutynowe stosowanie GEC | 27,41 (95% CI: 27,02–27,82) | 22 586 (22 331–22 846) | +201 (95% CI: 56–348) | 17,23 (95% CI: 17,06–17,39) | +0,12 (95% CI: 0,01–0,23) | 16 750 | Rutynowe stosowanie GEC + selektywne stosowanie GMP | 27,53 (95% CI: 27,13–27,93) | 20 506 (95% CI: 20 287–20 732) | -2080 (95% CI: (-2285)–(-1875)) | 17,28 (95% CI: 17,12–17,45) | +0,03 (95% CI: (-0,05)–0,12) | mniej kosztowny i bardziej skuteczny (dominujący) ^{c,d} |
| | Średnia długość życia, lata (95% CI) | Średni koszt (95% CI) ^a | Koszt inkrementalny (ICER) (95% CI) | Średnie QALY (95% CI) | Inkrementalne QALY (ICUR) (95% CI) | ICER, \$/QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Perspektywa płatnika USA (2013 USD \$) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Standardowa praktyka | 27,64 ^b (95% CI: 27,24–28,04) | 22 385 (95% CI: 22 178–22 593) | - | 17,11 (95% CI: 16,94–17,27) | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rutynowe stosowanie GEC | 27,41 (95% CI: 27,02–27,82) | 22 586 (22 331–22 846) | +201 (95% CI: 56–348) | 17,23 (95% CI: 17,06–17,39) | +0,12 (95% CI: 0,01–0,23) | 16 750 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rutynowe stosowanie GEC + selektywne stosowanie GMP | 27,53 (95% CI: 27,13–27,93) | 20 506 (95% CI: 20 287–20 732) | -2080 (95% CI: (-2285)–(-1875)) | 17,28 (95% CI: 17,12–17,45) | +0,03 (95% CI: (-0,05)–0,12) | mniej kosztowny i bardziej skuteczny (dominujący) ^{c,d} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁴⁷ Lee L., How J., Tabah R., Mitmaker E., (2014). Cost-Effectiveness of Molecular Testing for Thyroid Nodules With Atypia of Undetermined Significance Cytology. *W: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, August 2014, 99(8):2674–2682

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|-----------------------------|---------------------------------|--|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|---|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|---|--|--|--|--|--|--|----------------------|--|--------------------------------|---|-----------------------------|---|---|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------|--|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|
| | <p>nowotworowej w rodzinie, guzki <4 cm, węzły chłonne ujemne (LN-) z atypią o nieokreślonym znaczeniu (AUS) zgodnie z kategorią rozpoznania w badaniu cytologicznym tarczycy (biopsja cienkoigłowa) wg klasyfikacji Bethesda</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • klasyfikator ekspresji genów mRNA 142 (gene expression classifier, GEC) i panel mutacji genów (gene mutation panel, GMP) BRAF, RAS, RET-PTC I PAX-8-PPAR 5 strategii: 1) rutynowy GEC; 2) rutynowy GEC + wybiórczo GMP; 3) rutynowy GMP; 4) rutynowy GEC + selektywny GEC; 5) standardowa praktyka <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowa praktyka | <p>z powodu nowotworu). Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu zostają poddani standardowemu postępowaniu (tj. diagnostyczna lobektomia tarczycy, następnie całkowita tyroidektomia).</p> <p>2. Rutynowe stosowanie testów GEC+ selektywne stosowanie testów GMP</p> <p>Jeśli uzyskano ujemny wynik GEC, pacjenci objęci ścisłą obserwacją kliniczną (zgodnie ze strategią nr 1). Jeśli wynik GEC dodatni – wówczas zasadne jest zastosowanie testu GMP. Pacjenci z dodatnim GMP poddani całkowitej tyroidektomii, a pacjenci z ujemnym GMP – diagnostyczna lobektomia, a następnie całkowita tyroidektomia w przypadku złośliwych guzków.</p> <p>3. Rutynowe stosowanie testów GMP</p> <p>Pacjenci z dodatnim GMP poddawani bezpośrednio całkowitej tyroidektomii, a pacjenci z</p> | <table border="1"> <tr> <td>Rutynowe stosowanie GMP</td> <td>27,65 (95% CI: 27,24–28,05)</td> <td>21 588 (95% CI: 21 396–21 776)</td> <td>+1082 (95% CI: 780–1383)</td> <td>17,12 (95% CI: 16,97–17,29)</td> <td>-0,26 (95% CI: (-0,36)–(-0,15))</td> <td>bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany)</td> </tr> <tr> <td>Rutynowe stosowanie GMP + selektywne stosowanie GEC</td> <td>27,45 (95% CI: 27,05–27,84)</td> <td>21 267 (95% CI: 21 040–21 491)</td> <td>-320 (95% CI: (-562)–(-78))</td> <td>17,09 (95% CI: 16,93–17,25)</td> <td>+0,10 (95% CI: (-0,01)–0,22)</td> <td>bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Perspektywa kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia (2013, CAD \$)</td> </tr> <tr> <td>Standardowa praktyka</td> <td>28,52^e (95% CI: 28,11–28,93)</td> <td>11 050 (95% CI: 10 942–11 157)</td> <td>-</td> <td>17,18 (95% CI: 17,02–17,35)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Rutynowe stosowanie GEC</td> <td>28,57 (95% CI: 28,15–28,98)</td> <td>13 814 (95% CI: 13 685–13 941)</td> <td>+2764 (95% CI: 2692, 2835)</td> <td>17,25 (95% CI: 17,09–17,41)</td> <td>+0,07 (95% CI: (-0,04)–0,19)</td> <td>39485</td> </tr> <tr> <td>Rutynowe stosowanie GEC + selektywne stosowanie GMP</td> <td>28,78 (95% CI: 28,37–29,20)</td> <td>13 453 (95% CI: 13 335–13 573)</td> <td>-360 (95% CI: (-464)–(-257))</td> <td>17,28 (95% CI: 17,2, 17,45)</td> <td>+0,05 (95% CI: (-0,03)–0,14)</td> <td>24 030^c; mniej kosztowny i bardziej skuteczny (dominujący)^d</td> </tr> <tr> <td>Rutynowe stosowanie GMP</td> <td>28,28 (95% CI: 27,87–28,69)</td> <td>11 851 (95% CI: 11 738–11 963)</td> <td>-1602 (95% CI: (-1786)–(-1418))</td> <td>17,02 (95% CI: 16,86–17,19)</td> <td>-0,15 (95% CI: (-0,26)–(-0,04))</td> <td>bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany)</td> </tr> <tr> <td>Rutynowy GMP + selektywny GEC</td> <td>28,44 (95% CI: 28,03–28,86)</td> <td>13 640 (95% CI: 13 519–13 756)</td> <td>+1788 (95% CI: 1644–1933)</td> <td>17,12 (95% CI: 16,96–17,29)</td> <td>-0,04 (95% CI: (-0,15)–0,07)</td> <td>bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany)</td> </tr> </table> | Rutynowe stosowanie GMP | 27,65 (95% CI: 27,24–28,05) | 21 588 (95% CI: 21 396–21 776) | +1082 (95% CI: 780–1383) | 17,12 (95% CI: 16,97–17,29) | -0,26 (95% CI: (-0,36)–(-0,15)) | bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany) | Rutynowe stosowanie GMP + selektywne stosowanie GEC | 27,45 (95% CI: 27,05–27,84) | 21 267 (95% CI: 21 040–21 491) | -320 (95% CI: (-562)–(-78)) | 17,09 (95% CI: 16,93–17,25) | +0,10 (95% CI: (-0,01)–0,22) | bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany) | Perspektywa kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia (2013, CAD \$) | | | | | | | Standardowa praktyka | 28,52 ^e (95% CI: 28,11–28,93) | 11 050 (95% CI: 10 942–11 157) | - | 17,18 (95% CI: 17,02–17,35) | - | - | Rutynowe stosowanie GEC | 28,57 (95% CI: 28,15–28,98) | 13 814 (95% CI: 13 685–13 941) | +2764 (95% CI: 2692, 2835) | 17,25 (95% CI: 17,09–17,41) | +0,07 (95% CI: (-0,04)–0,19) | 39485 | Rutynowe stosowanie GEC + selektywne stosowanie GMP | 28,78 (95% CI: 28,37–29,20) | 13 453 (95% CI: 13 335–13 573) | -360 (95% CI: (-464)–(-257)) | 17,28 (95% CI: 17,2, 17,45) | +0,05 (95% CI: (-0,03)–0,14) | 24 030 ^c ; mniej kosztowny i bardziej skuteczny (dominujący) ^d | Rutynowe stosowanie GMP | 28,28 (95% CI: 27,87–28,69) | 11 851 (95% CI: 11 738–11 963) | -1602 (95% CI: (-1786)–(-1418)) | 17,02 (95% CI: 16,86–17,19) | -0,15 (95% CI: (-0,26)–(-0,04)) | bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany) | Rutynowy GMP + selektywny GEC | 28,44 (95% CI: 28,03–28,86) | 13 640 (95% CI: 13 519–13 756) | +1788 (95% CI: 1644–1933) | 17,12 (95% CI: 16,96–17,29) | -0,04 (95% CI: (-0,15)–0,07) | bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany) |
| Rutynowe stosowanie GMP | 27,65 (95% CI: 27,24–28,05) | 21 588 (95% CI: 21 396–21 776) | +1082 (95% CI: 780–1383) | 17,12 (95% CI: 16,97–17,29) | -0,26 (95% CI: (-0,36)–(-0,15)) | bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rutynowe stosowanie GMP + selektywne stosowanie GEC | 27,45 (95% CI: 27,05–27,84) | 21 267 (95% CI: 21 040–21 491) | -320 (95% CI: (-562)–(-78)) | 17,09 (95% CI: 16,93–17,25) | +0,10 (95% CI: (-0,01)–0,22) | bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Perspektywa kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia (2013, CAD \$) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Standardowa praktyka | 28,52 ^e (95% CI: 28,11–28,93) | 11 050 (95% CI: 10 942–11 157) | - | 17,18 (95% CI: 17,02–17,35) | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rutynowe stosowanie GEC | 28,57 (95% CI: 28,15–28,98) | 13 814 (95% CI: 13 685–13 941) | +2764 (95% CI: 2692, 2835) | 17,25 (95% CI: 17,09–17,41) | +0,07 (95% CI: (-0,04)–0,19) | 39485 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rutynowe stosowanie GEC + selektywne stosowanie GMP | 28,78 (95% CI: 28,37–29,20) | 13 453 (95% CI: 13 335–13 573) | -360 (95% CI: (-464)–(-257)) | 17,28 (95% CI: 17,2, 17,45) | +0,05 (95% CI: (-0,03)–0,14) | 24 030 ^c ; mniej kosztowny i bardziej skuteczny (dominujący) ^d | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rutynowe stosowanie GMP | 28,28 (95% CI: 27,87–28,69) | 11 851 (95% CI: 11 738–11 963) | -1602 (95% CI: (-1786)–(-1418)) | 17,02 (95% CI: 16,86–17,19) | -0,15 (95% CI: (-0,26)–(-0,04)) | bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rutynowy GMP + selektywny GEC | 28,44 (95% CI: 28,03–28,86) | 13 640 (95% CI: 13 519–13 756) | +1788 (95% CI: 1644–1933) | 17,12 (95% CI: 16,96–17,29) | -0,04 (95% CI: (-0,15)–0,07) | bardziej kosztowny i/lub mniej skuteczny (zdominowany) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>^a CI dla średnich kosztów uzyskanych z szacunków bootstrapped. Inne elementy CI są oparte na rozkładzie normalnym</p> <p>^b Wartość p 0,552 dla różnic w oczekiwanej długości życia między strategiami z perspektywy USA</p> <p>^c w porównaniu do standardowej praktyki</p> <p>^d w porównaniu do rutynowej strategii GEC</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|---------|----------|---|--|
| | | <p>ujemnym GMP poddawani standardowej procedurze zgodnie z wytycznymi ATA (lobektomia diagnostyczna, następnie całkowita tyroidektomia w przypadku złośliwych guzków).</p> <p>4. Rutynowe stosowanie testów GMP + selektywne stosowanie testów GEC</p> <p>Pacjenci z dodatnim wynikiem GMP poddawani całkowitej tyroidektomii (jak w strategii 3). Jeśli wynik GMP ujemny, wówczas stosowanie GEC, a następnie postępowanie zgodnie ze strategią 1.</p> <p>5. Standardowa praktyka</p> <p>Wykonanie diagnostycznej lobektomii u wszystkich pacjentów z guzkami tarczycy AUS, a następnie całkowite usunięcie tarczycy, jeśli występuje podejrzenie złośliwych guzków, zgodnie z wytycznymi the American Thyroid Association (ATA).</p> <p>(GEC = badanie ekspresji genów przy użyciu klasyfikatora)</p> | <p>° Wartość $p < 0,895$ dla różnic w oczekiwanej długości życia między strategiami z perspektywy Kanady</p> <ul style="list-style-type: none"> Z perspektywy płatnika USA rutynowe stosowanie GEC z selektywnym stosowaniem GMP przynosi najniższe koszty i najwięcej QALY, w porównaniu do pozostałych czterech strategii. Z perspektywy płatnika kanadyjskiego rutynowe stosowanie GEC z selektywnym stosowaniem GMP jest mniej kosztowne i bardziej skuteczne niż rutynowe stosowanie wyłącznie GEC, ale wiąże się z dodatkowymi kosztami w wysokości 24 030 CAN/QALY, w porównaniu ze standardową praktyką. Stosowanie strategii opartej wyłącznie na GEC było najbardziej kosztowne zarówno z perspektywy USA jak i kanadyjskiej. Zarówno z perspektywy USA jak i kanadyjskiej rutynowe stosowanie GMP i rutynowe stosowanie GMP z selektywnym stosowaniem GEC były droższe i mniej skuteczne. Nie było różnicy w oczekiwanej długości życia między strategiami. Występowały minimalne różnice wartości QALY między strategiami. <p><u>Analiza wrażliwości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki w zakresie opłacalności były najbardziej wrażliwe na zmiany kosztów GEC i GMP. <p><u>Podsumowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W USA najbardziej opłacalną strategią jest rutynowe stosowanie GEC i selektywne stosowanie GMP. W Kanadzie standardowa strategia wydaje się być najbardziej opłacalna. Wyniki opłacalności są silnie skorelowane z kosztem GEC, kosztem, diagnostycznej lobektomii tarczycy i prawdopodobieństwem złośliwości guzków. Występują różnice między analizami wykonanymi z perspektywy płatnika USA i kanadyjskiego. <ul style="list-style-type: none"> w USA uzyskano oszczędności kosztów z powodu wysokiego kosztu lobektomii tarczycy w stosunku do kosztu markerów molekularnych w Kanadzie niski koszt operacji w stosunku do markerów molekularnych spowodował wyższe koszty związane z ich użyciem. Korzystne wyniki w zakresie opłacalności są uzyskiwane przy obecnych cenach w USA, ale cena obu testów będzie musiała być niższa w Kanadzie, zanim diagnostyka markerów molekularnych stanie się opłacalna. Koszty diagnostyki molekularnej powinny zostać obniżone celem zwiększenia opłacalności jej stosowania poza USA. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dane wejściowe dla parametrów modelu oparte są na danych z badań i mają swoje ograniczenia. Charakterystyka wydajności diagnostycznej GEC i GMP została oparta na dwóch badaniach. Istnieje prawdopodobieństwo, że wydajność diagnostyczna testów może ulec zmianie w miarę przeprowadzania większej liczby badań walidacyjnych. Część danych wejściowych do modelu uzyskano głównie z jednoosobowych badań obserwacyjnych. Wyniki tego badania mogą nie być adekwatne we wszystkich warunkach praktyki, ponieważ pokazują, że opłacalność konkurencyjnych strategii była bardzo wrażliwa na zmiany kosztów ważnych parametrów. |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--|--|----------------------|------------|------|---|--|--|--|----------------------------------|---------|------|------|--------------------|---------|------|------|---------|-------|------|------|------|--|-----------|-----------|--|--|--|--|----------------------------------|--------|------|------|--------------------|---------|------|------|---------|---------|------|------|------|--|------------|------------|---|--|--|--|----------------------------------|---------|------|------|--------------------|---------|------|------|---------|-------|------|------|
| | | ekspresji genu 142 mRNA; GMP = badania mutacji genów przy użyciu panelu mutacji genów BRAF, RAS, RET-PTC, PAX8-PPAR) <ul style="list-style-type: none"> Koszty GEC i GMP pozyskano od producentów w USD (Koszty obejmowały opłaty lekarskie) <u>Koszty w USA</u> (2013, \$ USD) GEC: 3500 GMP: 850 <u>Koszty w Kanadzie</u> (2013, \$CAN) GEC: 4340 GMP: 1054 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rak płuca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Roth 2014³⁴⁸ Kraj: USA Źródła finansowania: Life Technologies Corporation Cel: ocena efektywności kosztów 14-genowego testu molekularnego stosowanego do oceny ryzyka śmiertelności u pacjentów we wczesnym stadium niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po operacji | <u>Informacje o badaniu:</u> <ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności kosztów <u>Model:</u> drzewo decyzyjne i model Markowa <u>Dyskontowanie:</u> 3% dla kosztów i wyników <u>Perspektywa:</u> płatnika <u>Koszty:</u> dolary amerykańskie (USD), z 2013 r. <u>Horyzont czasowy:</u> czas od podania chemioterapii adjuwantowej do śmierci <u>Populacja:</u> <ul style="list-style-type: none"> 67-letni pacjenci z całkowicie usuniętym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium I/II 433 pacjentów w stadium I 222 pacjentów w stadium II <u>Interwencja:</u> 14-genowy test molekularny | <u>Charakterystyka badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> Model porównuje wyniki zdrowotne dla kohorty w dwóch strategiach: <ul style="list-style-type: none"> I: strategia oparta na ocenie ryzyka przy użyciu 14-genowego testu molekularnego – ocena predykcji przeżycia (OS) pacjentów niskiego, średniego lub wysokiego ryzyka, dalsze leczenie zależne jest od ryzyka pacjenta (tj. u pacjentów wysokiego ryzyka zaleca się stosowanie chemioterapii adjuwantowej). II: strategia standardowa oparta na wytycznych – decyzje dotyczące chemioterapii adjuwantowej podejmowane są wyłącznie na podstawie czynników kliniczno-patologicznych | Wyniki analizy w poszczególnych scenariuszach <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszt całkowity (\$)</th> <th>Lata życia</th> <th>QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Podstawowy scenariusz: umiarkowanie przewidywalna korzyść z chemioterapii według grup ryzyka</td> </tr> <tr> <td>14-genowa strategia oceny ryzyka</td> <td>117 972</td> <td>6,81</td> <td>3,76</td> </tr> <tr> <td>Standardowa opieka</td> <td>116 163</td> <td>6,66</td> <td>3,68</td> </tr> <tr> <td>Różnica</td> <td>1 810</td> <td>0,15</td> <td>0,08</td> </tr> <tr> <td>ICER</td> <td></td> <td>11 952 \$</td> <td>23 154 \$</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Scenariusz alternatywny 1: silnie predykcjonalna korzyść z chemioterapii według grup ryzyka</td> </tr> <tr> <td>14-genowa strategia oceny ryzyka</td> <td>98 300</td> <td>7,57</td> <td>4,18</td> </tr> <tr> <td>Standardowa opieka</td> <td>111 546</td> <td>6,83</td> <td>3,78</td> </tr> <tr> <td>Różnica</td> <td>-13 246</td> <td>0,15</td> <td>0,40</td> </tr> <tr> <td>ICER</td> <td></td> <td>Dominujący</td> <td>Dominujący</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Scenariusz alternatywny 2: niepredykcjonalna korzyść (takie same korzyści dla wszystkich grup)</td> </tr> <tr> <td>14-genowa strategia oceny ryzyka</td> <td>119 924</td> <td>6,73</td> <td>3,72</td> </tr> <tr> <td>Standardowa opieka</td> <td>116 323</td> <td>6,65</td> <td>3,68</td> </tr> <tr> <td>Różnica</td> <td>3 601</td> <td>0,08</td> <td>0,04</td> </tr> </tbody> </table> | | Koszt całkowity (\$) | Lata życia | QALY | Podstawowy scenariusz: umiarkowanie przewidywalna korzyść z chemioterapii według grup ryzyka | | | | 14-genowa strategia oceny ryzyka | 117 972 | 6,81 | 3,76 | Standardowa opieka | 116 163 | 6,66 | 3,68 | Różnica | 1 810 | 0,15 | 0,08 | ICER | | 11 952 \$ | 23 154 \$ | Scenariusz alternatywny 1: silnie predykcjonalna korzyść z chemioterapii według grup ryzyka | | | | 14-genowa strategia oceny ryzyka | 98 300 | 7,57 | 4,18 | Standardowa opieka | 111 546 | 6,83 | 3,78 | Różnica | -13 246 | 0,15 | 0,40 | ICER | | Dominujący | Dominujący | Scenariusz alternatywny 2: niepredykcjonalna korzyść (takie same korzyści dla wszystkich grup) | | | | 14-genowa strategia oceny ryzyka | 119 924 | 6,73 | 3,72 | Standardowa opieka | 116 323 | 6,65 | 3,68 | Różnica | 3 601 | 0,08 | 0,04 |
| | Koszt całkowity (\$) | Lata życia | QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Podstawowy scenariusz: umiarkowanie przewidywalna korzyść z chemioterapii według grup ryzyka | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14-genowa strategia oceny ryzyka | 117 972 | 6,81 | 3,76 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Standardowa opieka | 116 163 | 6,66 | 3,68 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Różnica | 1 810 | 0,15 | 0,08 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ICER | | 11 952 \$ | 23 154 \$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Scenariusz alternatywny 1: silnie predykcjonalna korzyść z chemioterapii według grup ryzyka | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14-genowa strategia oceny ryzyka | 98 300 | 7,57 | 4,18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Standardowa opieka | 111 546 | 6,83 | 3,78 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Różnica | -13 246 | 0,15 | 0,40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ICER | | Dominujący | Dominujący | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Scenariusz alternatywny 2: niepredykcjonalna korzyść (takie same korzyści dla wszystkich grup) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14-genowa strategia oceny ryzyka | 119 924 | 6,73 | 3,72 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Standardowa opieka | 116 323 | 6,65 | 3,68 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Różnica | 3 601 | 0,08 | 0,04 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁴⁸ Roth A. Joshua (2014). Cost-Effectiveness of a 14-Gen Risk Score Assay to Target Adjuvant Chemotherapy in Early Stage Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist* 2014; 19: 466–476.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|---------|--|--|---|------|--|-----------|-----------|--|
| | <p><u>Komparatory:</u> standardowa strategia leczenia oparta na wytycznych</p> | <p>(np. stadium zaawansowania, wielkość guza, histologia). Kohorta jest obserwowana pod kątem nawrotów choroby i umieralności do śmierci.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obliczono wyniki dla 14-genowego testu oceniającego ryzyko oraz standardowej praktyki przy użyciu średnich ważonych wyników z podgrup zaawansowania i ryzyka choroby. • Zalecenie lekarzy, na podstawie czynników kliniczno-patologicznych stosowania chemioterapii adjuwantowej u 120 pacjentów, następnie kolejne zalecenie na podstawie wyników testu 14-genowego. • Na koszt całkowity składały się koszty: testu molekularnego (w strategii z wykorzystaniem testu), chemioterapii, obserwacji, nawrotów choroby, zdarzeń niepożądanych. • Oceniono opłacalność 14-genowego testu oceny ryzyka przy progach gotowości do zapłaty w zakresie od 50 000 do 200 000 USD za QALY. Zakres ten odzwierciedla domniemaną gotowość do zapłaty za leczenie raka w USA i jest zgodny z wartościami stosowanymi we wcześniejszych analizach. • Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="1126 169 1397 204">ICER</td> <td data-bbox="1397 169 1823 204"></td> <td data-bbox="1823 169 2013 204">44 305 \$</td> <td data-bbox="2013 169 2047 204">92 074 \$</td> </tr> </table> | ICER | | 44 305 \$ | 92 074 \$ | |
| ICER | | 44 305 \$ | 92 074 \$ | | | | | |
| | | | <p><u>Wyniki – scenariusz podstawowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 14-genowa strategia oceny ryzyka zwiększyła oczekiwaną długość życia (6,81) i QALY (3,76) w stosunku do standardowej opieki (długość życia: 6,66; QALY: 3,68) przy wyższym koszcie całkowitym. • Koszty całkowite dla 14-genowej strategii wynosiły 118 000 \$, a dla standardowej opieki 116 200 \$. • ICER wyniósł 23 154 \$ za dodatkowe QALY. <p><u>Wyniki – stratyfikowane</u></p> <p>Pacjenci w I stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14-genowa strategia oceny ryzyka zwiększyła oczekiwaną długość życia (7,56) i QALY (4,18) w stosunku do standardowej opieki (długość życia: 7,41; QALY: 4,11) • Koszty całkowite dla 14-genowej strategii wynosiły 98 200 \$, a dla standardowej opieki 96 100 \$. • ICER w grupie pacjentów w stadium I wyniósł 29 200 \$ za dodatkowe QALY. <p>Pacjenci w II stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14-genowa strategia oceny ryzyka zwiększyła oczekiwaną długość życia (5,22) i QALY (2,86) w stosunku do standardowej opieki (długość życia: 5,07; QALY: 2,78). • Koszty całkowite dla 14-genowej strategii wynosiły 159 900 \$, a dla standardowej opieki 158 800 \$. • ICER w grupie pacjentów w II stadium wyniósł 12 200 \$ za dodatkowe QALY. <p><u>Korzyści z chemioterapii w scenariuszach alternatywnych:</u></p> <p>Silnie predykcyjna korzyść z chemioterapii wg grup ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14-genowa strategia oceny ryzyka zwiększyła oczekiwaną długość życia (7,57) i QALY (4,18) w stosunku do standardowej opieki (długość życia: 6,83; QALY: 3,78). • Koszty całkowite dla 14-genowej strategii wynosiły 98 300 \$, a dla standardowej opieki 111 546 \$. • 14-genowa strategia oceny ryzyka obniżyła koszty opieki w perspektywie całego życia i zwiększyła QALY (strategia dominująca). <p><u>Niepredykcyjne korzyści z chemioterapii wg grupy ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 14-genowa strategia oceny ryzyka zwiększyła oczekiwaną długość życia (6,73) i QALY (3,72) w stosunku do standardowej opieki (długość życia: 6,65; QALY: 3,68). • Koszty całkowite dla 14-genowej strategii wynosiły 119 900 \$, a dla standardowej opieki 116 300 \$. • ICER wyniósł 92 100 \$ za dodatkowe QALY. • W analizie wrażliwości QALY i koszty były najbardziej wrażliwe na: <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek pacjentów wysokiego ryzyka otrzymujących chemioterapię; ○ współczynnik ryzyka (HR) nawrotu w gr. wysokiego ryzyka; ○ odsetek pacjentów w II stopniu otrzymujących chemioterapię w ramach standardowej strategii leczenia. | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|--|--|---|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Koszty całkowite i ICER były umiarkowanie wrażliwe na koszt 14-genowego testu oceny ryzyka 14-genowa strategia oceny ryzyka była opłacalna przy progach gotowości do zapłaty wyższych niż 40 000 \$ na QALY. <p><u>Podsumowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 14-genowa ocena ryzyka dostarcza informacji o ryzyku umieralności i potencjalnie umożliwia lekarzom ograniczenie stosowania standardowych środków cytotoksycznych do pacjentów, którzy mogą uzyskać największe korzyści z leczenia. Przy domniemanej gotowości do płacenia w USA 14-genowy test oceny ryzyka jest opłacalną alternatywą dla standardowej praktyki opartej na wytycznych dotyczącej stosowania chemioterapii adjuwantowej u pacjentów we wczesnym stadium NDRP. Zdolność predykcyjna testu ma duży wpływ na efektywność kosztową, w tym w scenariuszu gdzie wyniki (korzyści) są zależne od poziomu ryzyka (prognoza przeżycia ogólnego) test jest wysoce opłacalny, natomiast w scenariuszu, gdzie założono, że pacjenci odnoszą takie same korzyści bez względu na ryzyko w jakim się znajdują, też okazał się nieznacznie opłacalny. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak bezpośrednich dowodów na predykcyjne działanie 14-genowej oceny ryzyka w celu ustalenia stosowania chemioterapii. Brak danych dla 14-genowego testu oceny ryzyka na temat odsetka nawrotów niezbędnych do oszacowania wskaźnika przeżycia wolnego od choroby według statusu ryzyka. Decyzje dotyczące wyboru schematu leczenia po zastosowaniu 14-genowego testu podejmowane były przez lekarzy stosujących wcześniej test, dlatego decyzje podejmowane przez lekarzy nowo stosujących test mogą być inne. |
| Rak piersi | | | |
| <p>Harnan 2019³⁴⁹ (część ekonomiczna)</p> <p><u>Kraj:</u> Wielka Brytania</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Program The National Institute for Health Research Health Technology Assessment.</p> <p><u>Cel:</u></p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badanie wtórne oraz analiza efektywności kosztów <p><u>Koszty:</u> funty brytyjskie (£) z 2015/2016 r.</p> <p><u>Model:</u> Model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3,5% rocznie</p> <p><u>Perspektywa:</u> UK NHS (National Health Service) i PSS (Personal Social Services) – płatnika publicznego</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> dożywotni</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety we wczesnym stadium raka piersi z dodatnim | <ul style="list-style-type: none"> Model obejmował koszty związane z testowaniem profilowania nowotworu (tylko w grupie interwencyjnej), nabyciem i podawaniem chemioterapii adjuwantowej i związaną z nią toksycznością, terapią hormonalną (wszyscy pacjenci), rutynowymi wizytami kontrolnymi i testami, dodatkowymi terapiami (kwasem zoledronowym i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)), leczenia miejscowego nawrotu | <p>Model podstawowy sugerował następujące wyniki.</p> <p>Oncotype DX</p> <ul style="list-style-type: none"> W podgrupie pacjentów LN0 z Nottingham Prognostic Index $\leq 3,4$ przewidziano, że ICER dla Oncotype DX w porównaniu z obecną praktyką wyniesie 122 725 £ na każdy uzyskane QALY. W podgrupie pacjentów LN0 z NPI > 3,4 i podgrupie zajętych węzłów od jednego do trzech (LN1–3) przewidziano, że Oncotype DX skutkuje 0,07 mniej QALY przy dodatkowym koszcie 687 £ na pacjenta w porównaniu z obecną praktyką. <p>IHC4 plus czynniki kliniczne</p> <ul style="list-style-type: none"> W podgrupie pacjentów z LN0 z NPI $\leq 3,4$ przewidywano, że ICER dla IHC4 + C w porównaniu z obecną praktyką wyniesie 2 654 £ za każde uzyskane QALY. W podgrupie pacjentów LN0 z NPI > 3,4 i podgrupie LN1–3 oczekuje się, że IHC4 + C będzie dominujący w stosunku do obecnej praktyki. <p>Prosigna</p> |

³⁴⁹ Harnan, S., Tappenden, P., Cooper, K., Stevens, J., Bessey, A., Rafia, R., ... & Brown, J. (2019). Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|--|---|--|---|
| <p>ocena efektywności kosztów testów (Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict, immunohistochemia 4 (IHC4)) w porównaniu z narzędziami klinicznymi, które pomogą w zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej we wczesnym stadium raka piersi</p> | <p>receptorem estrogenowym (ER +), ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-) i bez zajęcia lub z zajęciem do 3 węzłów chłonnych (LN0-3)</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku Oncotype DX, Prosigna, IHC4 + C i EPCLin przedstawiono analizy dla trzech odrębnych podgrup pacjentów: <ol style="list-style-type: none"> bez zajęcia węzłów chłonnych (LN0) Nottingham Prognostic Index (NPI) ≤ 3,4 (klinicznie niskie ryzyko) bez zajęcia węzłów chłonnych (LN0) Nottingham Prognostic Index (NPI) > 3,4 (klinicznie średnie ryzyko) z zajęciem od 1 do 3 węzłów chłonnych (LN1-3) (klinicznie wysokie ryzyko) <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oncotype DX (punkty odcięcia: niski, <18; średni, 18-30; wysoki, ≥ 31) Prosigna (punkty odcięcia dla: pacjentów bez zajęcia węzłów chłonnych (LN0): niski, 0-40; średni, 41-60; wysoki, 61-100) (punkty odcięcia dla zajęcia węzłów chłonnych (LN +): niski, 0-15; średni, 16-40; wysoki, 41-100) IHC4+C (immunohistochemia 4 plus czynniki kliniczne) (punkty odcięcia: niski, <10%; średni, 10-20%; wysoki, > 20%) EPCLin (punkt odcięcia: 3,3) MammaPrint (punkt odcięcia zgodnie z próbą MINDACT⁴) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecna praktyka (w tym połączenie narzędzi prognozowania ryzyka i wytycznych diagnostycznych) | <p>i leczenia odległych przerzutów.</p> <ul style="list-style-type: none"> Model obejmuje zarówno kobiety przed menopauzą, jak i po menopauzie. Jednak badanie TransATAC dotyczyło tylko kobiet po menopauzie. Z powodu ograniczeń dowodów konkurencyjne testy nie były porównywane inkrementalnie ze sobą | <ul style="list-style-type: none"> W podgrupie pacjentów z LN0 o wartości NPI ≤ 3,4 wartość ICER dla produktu Prosigna w porównaniu z obecną praktyką wynosiło 91 028 £ na zyskane QALY. W podgrupie pacjentów LN0 z NPI > 3,4 i podgrupie LN1-3 wartości ICER dla produktu Prosigna w porównaniu z obecną praktyką wynosiły odpowiednio 26 058 £ i 28 731 £ za zyskane QALY. <p>EndoPredict Clinical</p> <ul style="list-style-type: none"> W podgrupie pacjentów z LN0 o wartości NPI ≤ 3,4 wartość ICER dla EPCLin w porównaniu z obecną praktyką wynosiła 147 419 £ na zyskane QALY. W podgrupie pacjentów z LN0 z NPI > 3,4 wartość ICER dla EPCLin w porównaniu z obecną praktyką wynosiła 46 788 £ za zyskane QALY. W podgrupie LN1-3 wartość ICER dla EPCLin w porównaniu z obecną praktyką wynosiła 21 458 £ za każde uzyskane QALY. <p>MammaPrint</p> <ul style="list-style-type: none"> W całej populacji MINDACT wskaźnik ICER dla MammaPrint w porównaniu z obecną praktyką wynosił 131 482 £ za każde uzyskane QALY. W podgrupie wysokiego ryzyka zmodyfikowanego Adjuvant! Online (mAOL) – MammaPrint został zdominowany obecną praktyką. W podgrupie zmodyfikowanego Adjuvant! Online (mAOL) niskiego ryzyka wskaźnik ICER dla MammaPrint w porównaniu z obecną praktyką wynosił 414 202 £ za uzyskane QALY. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Z wyjątkiem Oncotype DX w podgrupie pacjentów z LN0 z NPI > 3,4 (klinicznie ryzyko pośrednie), dowody dotyczące prawdopodobieństwa chemioterapii przed i po badaniu podlegają znacznej niepewności. Może wpływać to na wnioski dotyczące efektywności kosztów wszystkich testów. Nie ma pewności, czy Oncotype DX i MammaPrint przewidują korzyści z chemioterapii. Analiza MammaPrint opiera się na innym źródle danych niż źródło wykorzystane w pozostałych czterech testach. <p>Badanie TransATAC, które zastosowano do oszacowania klasyfikacji ryzyka testu i prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od odległych przerzutów, było badaniem pochodnym dla IHC4. Z tego powodu istnieje możliwość przeszacowania wyników prognostycznych dla tego testu.</p> |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|-----------------------------------|--------------------------|---------------|----------------|------------|---|----|------------|----|----|----------------|---|----|-------------|---|----|---|---|----|--|--|--|--|--|--|-------------------|---------------|------|------------|---------------|----------------|---|--|--|--|--|--|---------------|----|---------|------------------|-----------|---|-----------|----|-----|------------------|---------------|---|------------|--------------|----------|-----------------|------------|------------------------------|------------|--------------|---------|--------------------|-----------|--|------------|--------|----------|------------------|---------|--|------------|--------|----------|------------------|------------|------------------------------|------------------|---------------------------------|-----|--------------------|---|---|-------------------|--|--|--|--|--|-------------|--------|----------|-----------------|---------------------|------------------------------|-------------|--------|-----|----------------------------|------------|--------------------------------|---------------|--------------|--------|-----------------|------------|---|--------------|--------|-----|-----------------|----------------|-----------------------------------|--------------|--------|--------|-----------------|--------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> W przypadku MammaPrint bieżąca praktyka oparta jest na zmodyfikowanym Adjuvant! Online | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Blok 2018³⁵⁰ (część ekonomiczna)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie określono</p> <p><u>Cel:</u> ocena ekonomiczna czterech testów profilowania ekspresji genów (MammaPrint, Oncotype DX, PAM50/Prosigna i Endopredict)</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny; przeszukano bazy: PubMed, Embase, Web of Science I Cochrane analizy ekonomiczne: 5 estymacji kosztów (minimalizacji kosztów) (CMAs), 1 estymacja lat życia bez QALY (efektywności kosztów) i 38 estymacji QALY (użyteczności kosztów) <p><u>Populacja:</u> pacjenci z wczesnym nowotworem piersi (z przerzutami/bez przerzutów)</p> <p><u>Interwencja:</u> 4 testy GEP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mammaprint OncotypeDX PAM50/Prosigna Endopredict. <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Porównanie bezpośrednie; Standardowa opieka, najlepsza praktyka, narzędzie Adjuvant! Online. | <p><u>Włączone badania:</u> Analiza ekonomiczna: n=44</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Badania (n)</th> <th>Pacjenci (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Ocena ekonomiczna</td> </tr> <tr> <td>Mammaprint</td> <td>7</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>OncotypeDX</td> <td>32</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>PAM50/Prosigna</td> <td>-</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Endopredict</td> <td>1</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Bezpośrednie porównanie między testami (MammaPrint vs. Oncotype DX)</td> <td>4</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> | Test | Badania (n) | Pacjenci (N) | Ocena ekonomiczna | | | Mammaprint | 7 | bd | OncotypeDX | 32 | bd | PAM50/Prosigna | - | bd | Endopredict | 1 | bd | Bezpośrednie porównanie między testami (MammaPrint vs. Oncotype DX) | 4 | bd | <p>Analiza ekonomiczna</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Autor/rok badania</th> <th>Populacja (N)</th> <th>Kraj</th> <th>Komparator</th> <th>Koszt za QALY</th> <th>Ogólny wniosek</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">MammaPrint w porównaniu do badań niegenomowych</td> </tr> <tr> <td>Bonastre 2014</td> <td>N0</td> <td>Francja</td> <td>Adjuvant! Online</td> <td>134 000 €</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Chen 2010</td> <td>N0</td> <td>USA</td> <td>Adjuvant! Online</td> <td>10 000 \$ USD</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Exner 2014</td> <td>N0 HR+ HER2-</td> <td>Holandia</td> <td>Standard opieki</td> <td>Dominujący</td> <td>-3779 € (wartość dominująca)</td> </tr> <tr> <td>Kondo 2012</td> <td>N0 ER+ HER2-</td> <td>Japonia</td> <td>Najlepsza praktyka</td> <td>\$ 43 044</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Retèl 2010</td> <td>N0 ER+</td> <td>Holandia</td> <td>Adjuvant! Online</td> <td>4 614 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Retèl 2013</td> <td>N0 ER+</td> <td>Holandia</td> <td>Adjuvant! Online</td> <td>Dominujący</td> <td>-2401 € (wartość dominująca)</td> </tr> <tr> <td>Oestreicher 2005</td> <td>N≥0 stadium ≤II przed menopauzą</td> <td>USA</td> <td>Najlepsza praktyka</td> <td>13 724 \$ USD na korzyść „najlepszej praktyki (BP)”</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="6">OncotypeDX</td> </tr> <tr> <td>Bacchi 2010</td> <td>N0 ER+</td> <td>Brazylia</td> <td>Standard opieki</td> <td>Oszczędność kosztów</td> <td>Oszczędność kosztów (\$-794)</td> </tr> <tr> <td>Cosler 2009</td> <td>N0 ER+</td> <td>USA</td> <td>Chemioterapia + tamoksifen</td> <td>Dominujący</td> <td>-2256 USD (wartość dominująca)</td> </tr> <tr> <td>Davidson 2013</td> <td>N0 ER+ HER2-</td> <td>Kanada</td> <td>Standard opieki</td> <td>6630 CAD\$</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Epstein 2015</td> <td>N0 ER+</td> <td>USA</td> <td>Standard opieki</td> <td>Wzrost kosztów</td> <td>Zwiększenie kosztów (1367 \$ USD)</td> </tr> <tr> <td>Hannouf 2012</td> <td>N0 HR+</td> <td>Kanada</td> <td>Standard opieki</td> <td>48 493 CAD\$</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | Autor/rok badania | Populacja (N) | Kraj | Komparator | Koszt za QALY | Ogólny wniosek | MammaPrint w porównaniu do badań niegenomowych | | | | | | Bonastre 2014 | N0 | Francja | Adjuvant! Online | 134 000 € | - | Chen 2010 | N0 | USA | Adjuvant! Online | 10 000 \$ USD | - | Exner 2014 | N0 HR+ HER2- | Holandia | Standard opieki | Dominujący | -3779 € (wartość dominująca) | Kondo 2012 | N0 ER+ HER2- | Japonia | Najlepsza praktyka | \$ 43 044 | | Retèl 2010 | N0 ER+ | Holandia | Adjuvant! Online | 4 614 € | | Retèl 2013 | N0 ER+ | Holandia | Adjuvant! Online | Dominujący | -2401 € (wartość dominująca) | Oestreicher 2005 | N≥0 stadium ≤II przed menopauzą | USA | Najlepsza praktyka | 13 724 \$ USD na korzyść „najlepszej praktyki (BP)” | - | OncotypeDX | | | | | | Bacchi 2010 | N0 ER+ | Brazylia | Standard opieki | Oszczędność kosztów | Oszczędność kosztów (\$-794) | Cosler 2009 | N0 ER+ | USA | Chemioterapia + tamoksifen | Dominujący | -2256 USD (wartość dominująca) | Davidson 2013 | N0 ER+ HER2- | Kanada | Standard opieki | 6630 CAD\$ | - | Epstein 2015 | N0 ER+ | USA | Standard opieki | Wzrost kosztów | Zwiększenie kosztów (1367 \$ USD) | Hannouf 2012 | N0 HR+ | Kanada | Standard opieki | 48 493 CAD\$ | - |
| | | | Test | Badania (n) | Pacjenci (N) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | Ocena ekonomiczna | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | Mammaprint | 7 | bd | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | OncotypeDX | 32 | bd | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | PAM50/Prosigna | - | bd | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | Endopredict | 1 | bd | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | Bezpośrednie porównanie między testami (MammaPrint vs. Oncotype DX) | 4 | bd | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | Autor/rok badania | Populacja (N) | Kraj | Komparator | Koszt za QALY | Ogólny wniosek | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | MammaPrint w porównaniu do badań niegenomowych | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bonastre 2014 | N0 | Francja | Adjuvant! Online | 134 000 € | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Chen 2010 | N0 | USA | Adjuvant! Online | 10 000 \$ USD | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Exner 2014 | N0 HR+ HER2- | Holandia | Standard opieki | Dominujący | -3779 € (wartość dominująca) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kondo 2012 | N0 ER+ HER2- | Japonia | Najlepsza praktyka | \$ 43 044 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Retèl 2010 | N0 ER+ | Holandia | Adjuvant! Online | 4 614 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Retèl 2013 | N0 ER+ | Holandia | Adjuvant! Online | Dominujący | -2401 € (wartość dominująca) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oestreicher 2005 | N≥0 stadium ≤II przed menopauzą | USA | Najlepsza praktyka | 13 724 \$ USD na korzyść „najlepszej praktyki (BP)” | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OncotypeDX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bacchi 2010 | N0 ER+ | Brazylia | Standard opieki | Oszczędność kosztów | Oszczędność kosztów (\$-794) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cosler 2009 | N0 ER+ | USA | Chemioterapia + tamoksifen | Dominujący | -2256 USD (wartość dominująca) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Davidson 2013 | N0 ER+ HER2- | Kanada | Standard opieki | 6630 CAD\$ | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Epstein 2015 | N0 ER+ | USA | Standard opieki | Wzrost kosztów | Zwiększenie kosztów (1367 \$ USD) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hannouf 2012 | N0 HR+ | Kanada | Standard opieki | 48 493 CAD\$ | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁵⁰ Blok, E. J., Bastiaannet, E., van den Hout, W. B., Liefers, G. J., Smit, V. T. H. B. M., Kroep, J. R., & van de Velde, C. J. H. (2018). Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer treatment reviews*, 62, 74-90.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|---------|----------|-----------------|---------------------|--------------|------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------------|
| | | | | | | | | |
| | | | Holt 2013 | N0-1 ER+ | UK | Standard opieki | 6232£ | |
| | | | Hornberger 2005 | N0 ER+ | USA | Standard opieki | Dominujący | -1160 \$ USD (wartość dominująca) |
| | | | Hornberger 2011 | N0 ER+ | USA | Najlepsza praktyka | Dominujący | -2028 \$ USD (wartość dominująca) |
| | | | Jahn 2015 | N0 HR+ HER2- | Austria | Adjuvant! Online | 5978 € | |
| | | | Katz 2015 | N0 HR+ HER2- | Francja | Standard opieki | Dominujący | -602 € (wartość dominująca). |
| | | | Klang 2010 | N0 ER+ | Izrael | Standard opieki | \$ 10 770 | - |
| | | | Kondo 2008 | N0 HR+ | Japonia | Najlepsza praktyka | \$ 30 137 | - |
| | | | Kondo 2011 | N0 ER+ | Japonia | Najlepsza praktyka | \$ 3848 | - |
| | | | Lamond 2012 | N0 ER+ | Kanada | Standard opieki | 9591 CAD\$ | - |
| | | | OHTAC 2010 | N0 HR+ HER2- | Kanada (Ontario) | Adjuvant! Online | 3206 CAD\$ | - |
| | | | Paulden 2013 | N0 HR+ HER2- | Kanada | Adjuvant! Online | 5734 CAD\$ | - |
| | | | Reed 2013 | N0 ER+ | USA | Adjuvant! Online | 10 788 \$ USD | - |
| | | | Smyth 2015 | N0 ER+ | Irlandia | Najlepsza praktyka | Oszczędność kosztów | Oszczędność kosztów (-1361 €) |
| | | | Su 2016 | N0 HR+ HER2- | USA | Standard opieki | Wzrost kosztów | Zwiększenie kosztów (400 \$ USD) |
| | | | Tsoi 2010 | N0 HR+ | Kanada | Adjuvant! Online | 63 064 CAD\$ | |
| | | | Vataire 2012 | N0 ER+ HER2- | Francja | Standard opieki | Dominujący | -1600 € (wartość dominująca) |
| | | | Ward 2013 | N0 ER+ HER2- | UK | Standard opieki | 29 502 £ | |
| | | | Yamauchi 2014 | N0 ER+ | Japonia | Standard opieki | \$ 6368 | |
| | | | Bargalló-Rocha 2015 | N3 HR+ HER2- | Meksyk | Standard opieki | \$ 1914 za LY | |
| | | | Blohmer 2013 | N3 HR+ HER2- | Niemcy | Standard opieki | Dominujący | -561 € (wartość dominująca) |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|---|----------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------|--------------------------|---|--|
| | | | Hall 2012 | N+ ER+ | UK | Chemioterapia | 5529 £ | |
| | | | Hannouf 2014 | N+ HR+ po menopauzie | Kanada | Standard opieki | 464 CAD\$ | |
| | | | Kip 2015 | N1 ER+ | Holandia | Standard opieki | 11 236 € | |
| | | | Kondo 2011 | N+ ER+ | Japonia | Najlepsza praktyka | \$ 49 059 | |
| | | | Lamond 2012 | N+ ER+ | Kanada | Standard opieki | 14 844 CAD\$ | |
| | | | Nerich 2014 | N1 ER+ HER2- | Francja | Standard opieki | Oszczędność kosztów | Oszczędność kosztów (-128 €) |
| | | | Vanderlaan 2011 | N+ ER+ HER2- | USA | Najlepsza praktyka | Dominujący | -384 \$ USD (wartość dominująca) |
| EndoPredict w porównaniu do badań niegenomowych | | | | | | | | |
| | | | Blank 2015 | N≥0 ER+ HER2- | Niemcy | Najlepsza praktyka | Dominujący | -3388 € (wartość dominująca) |
| Porównania bezpośrednie (head to head) | | | | | | | | |
| | | | Mislick 2014 | N0 ER+ | USA | Mammostrat vs OncotypeDX | 453 600 \$ USD (z korzyścią dla Mammostrat) | |
| | | | Retèl 2012 | N0 ER+ | Holandia | Mammaprint vs OncotypeDX | MammaPrint dominujący | -1475 € (Mammaprint dominującą interwencją) |
| | | | Seguí 2014 | N0 ER+ HER2- | Hiszpania | Mammaprint vs OncotypeDX | 1457 € (z korzyścią dla Mammaprint) | |
| | | | Yang 2012 | N0 ER+ | USA | Mammaprint vs OncotypeDX | MammaPrint dominujący | -6284 \$ USD (Mammaprint dominującą interwencją) |
| <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Testy genomowe okazały się być opłacalne w blisko 90% przeprowadzonych ocen (tj. 36 badań), gdzie próg za QALY wynosił 40 000 EUR. W porównaniu bezpośrednim testów wykazano wyższą korzyść dla testu. Mammaprint/Mammostrat. • Wykazano, że całkowite koszty na pacjenta w wyniku wdrożenia testów genomowych wzrosły o 449 €, przy poprawie wyników o 0,16 lat życia i 0,20 QALY. <p><u>Ograniczenia analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak jasnego podziału na podgrupy, które mogą najbardziej skorzystać z profilowania genowego. | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|--|--------------------|---------------------|-----------|------|--------------------|---------------------|---|--|--|--|--|--|--------------------------|--------|----------------------------------|-------------|------|------|---------------------------------|-------------|------------|-------|------|------------------|--------|----------------------------|-----------------------|-------|-------|-----------------------|--------------|-----------------|---------------------------|------|------|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Utrudnione porównanie włączonych do analizy badań ze względu na różne kryteria włączenia populacji do badania oraz zróżnicowany pomiar punktów końcowych. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>KCE 2018³⁵¹ <i>Belgian Health Care Knowledge Centre - KCE</i> Kraj: Belgia</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie określono (Działalność KCE – organizacji sporządzającej raport – finansowana jest ze środków NIHDI (National Institute for Health and Disability Insurance) – (75%) oraz Ministerstwa Zdrowia i Zabezpieczenia Społecznego (25%))</p> <p><u>Cel:</u> Uzupelnienie oceny klinicznej testu MammaPrint (ocena użyteczności klinicznej testu MammaPrint w podejmowaniu decyzji o zastosowaniu terapii uzupełniającej u kobiet z wczesnym rakiem piersi) o analizę koszt-efektywności produktu</p> | <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z wczesnym, inwazyjnym rakiem piersi, N0 lub N1,N2,N3; wielkość guza nowotworowego ≤ 5 cm. • Większość analiz ekonomicznych włączonych do opracowania bazuje na modelowaniu danych populacji kobiet z wczesnym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych (ER+) bez zajętych węzłów chłonnych (LN-), średni wiek populacji zróżnicowany (50-60 lat). <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pełne oceny ekonomiczne (badania porównujące koszty z punktami końcowymi) oraz przeglądy ocen ekonomicznych (wtórne oceny ekonomiczne) dotyczące analizy MammaPrint jako narzędzia prognostycznego do identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z chemioterapii uzupełniającej w leczeniu wczesnego raka piersi. Badania porównujące MP z standardowymi narzędziami do oceny klinicznej lub innymi testami GEP/IHC. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisowe analizy kosztów lub porównania kosztów nieuwzględniające porównania do skuteczności klinicznej, listy, artykuły wstępne, notatki, abstrakty bez publikacji pełnotekstowych, | <p><u>Włączone badania:</u> Analizy ekonomiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bonastre 2014 (CUA/CEA) • Chen 2010 (CUA/CEA) • Kondo 2012 (CUA/CEA) • Oestreicher 2005 (CUA) • Retel 2013 (CUA/CEA) • Retel 2012 (CUA/CEA) • Retel 2010 (CUA/CEA) • Segui 2014 (CUA/CEA) • Ward 2013 (CUA) • Yang 2012 (CUA) <p>CEA: Cost effectiveness analysis (analiza efektywności kosztów), CUA: Cost utility analysis (analiza użyteczności kosztów)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki porównania MammaPrint z Adjuvant! Online wykazują korzyści ze stosowania MammaPrint, jedynym wyjątkiem jest francuskie badanie Bonastre 2014, które uzyskało ICER w wysokości 87 950 €/QALY. Wynikało to z praktycznie równoważnych QALY uzyskanych w różnych częściach francuskiej oceny ekonomicznej, podczas gdy opcja MammaPrint okazała się znacznie droższa niż alternatywa Adjuvant! Online. • Pozostałe badania koncentrujące się na tym samym porównaniu dają stosunkowo niskie stawki ICER, od 1 557 €/QALY do 5 908 €/QALY (około 5 037 €/QALY), podczas gdy jedno badanie (Retel 2013) wykazało dominację MammaPrint (zarówno bardziej skuteczny, jak i tańszy niż Adjuvant! Online). • Pozostałe badania porównujące MammaPrint z innymi narzędziami prognostycznymi wykazały niespójne wyniki, przy czym jedno badanie dało ICER dla MammaPrint w porównaniu do St Gallen w wysokości 43 044 €/QALY (około 36 696 €/QALY), a kolejny stwierdził, że MammaPrint dominuje w porównaniu do tych samych zaleceń St Gallen. • W badaniu Oestreicher 2005 stwierdzono, że test GEP jest mniej skuteczny, ale tańszy niż standardowa praktyka (NIHCC) u mieszanym (LN- i LN+) kobiet przed menopauzą. • Badanie Ward 2013, które porównywało MammaPrint ze standardową praktyką (podejście mieszane, w tym Adjuvant! Online), wykazało wyższe wartości ICER, które różniły się w zależności od strategii testowania (testowanie wszystkich z MammaPrint w porównaniu z testowaniem tylko tych NPI> 3,4) i zastosowanymi danymi klinicznymi. Jednak ich ustalenia wydają się szczególnie niepewne w przypadku MammaPrint w porównaniu z innymi ocenami uwzględnionymi w tym przeglądzie. • Jedno badanie (Bonastre 2014) porównujące MammaPrint z chemioterapią dla wszystkich pacjentów wykazało dominację MammaPrint. • Trzy badania (Segui 2014, Retel 2012, Retel 2013) porównujące MammaPrint z Oncotype DX wykazały dominację MammaPrint. <p>Wyniki i ICERs dla MammaPrint (MP) we wczesnym stadium raka piersi</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Test/Komparator</th> <th>Populacja</th> <th>ICER</th> <th>Inkrementalne LYGs</th> <th>Inkrementalne QALYs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Porównanie ze standardową praktyką</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Bonastre 2014 Francja</td> <td>MP/AOL</td> <td><61 lat, wielkość guza<5cm, ER+;</td> <td>€87950/QALY</td> <td>0,01</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>MP/Chemioterapia dla wszystkich</td> <td>stopień 2-3</td> <td>Dominujący</td> <td>-0,02</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>Chen 2010 USA</td> <td>MP/AOL</td> <td>ER+, T1 lub T2, LN-, HER2-</td> <td>US\$5908 (€5040)/QALY</td> <td>0,143</td> <td>0,153</td> </tr> <tr> <td>Kondo 2012 Japonia</td> <td>MP/St Gallen</td> <td>LN-, ER+, HER2-</td> <td>US\$43 044 (€36 716)/QALY</td> <td>0,05</td> <td>0,06</td> </tr> </tbody> </table> | Badanie | Test/Komparator | Populacja | ICER | Inkrementalne LYGs | Inkrementalne QALYs | Porównanie ze standardową praktyką | | | | | | Bonastre 2014 Francja | MP/AOL | <61 lat, wielkość guza<5cm, ER+; | €87950/QALY | 0,01 | 0,02 | MP/Chemioterapia dla wszystkich | stopień 2-3 | Dominujący | -0,02 | 0,04 | Chen 2010 USA | MP/AOL | ER+, T1 lub T2, LN-, HER2- | US\$5908 (€5040)/QALY | 0,143 | 0,153 | Kondo 2012 Japonia | MP/St Gallen | LN-, ER+, HER2- | US\$43 044 (€36 716)/QALY | 0,05 | 0,06 |
| Badanie | Test/Komparator | Populacja | ICER | Inkrementalne LYGs | Inkrementalne QALYs | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Porównanie ze standardową praktyką | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bonastre 2014 Francja | MP/AOL | <61 lat, wielkość guza<5cm, ER+; | €87950/QALY | 0,01 | 0,02 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | MP/Chemioterapia dla wszystkich | stopień 2-3 | Dominujący | -0,02 | 0,04 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Chen 2010 USA | MP/AOL | ER+, T1 lub T2, LN-, HER2- | US\$5908 (€5040)/QALY | 0,143 | 0,153 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kondo 2012 Japonia | MP/St Gallen | LN-, ER+, HER2- | US\$43 044 (€36 716)/QALY | 0,05 | 0,06 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁵¹ San Miguel, L., Dubois, C., Gerkens, S., Harrison, J., Hulstaert, F. (2018). MammaPrint test for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).KCE Reports 298. D/2018/10.273/09.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|--|--|-----------------|--|-----------------------------------|--|--|---|--|
| w warunkach belgijskich ³⁵² . • Populacja z rakiem piersi regionalnie zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi. • Badania bez komparatora. <u>Interwencja:</u> • MammaPrint <u>Komparator:</u> • standardowe narzędzia do oceny klinicznej lub inne testy GEP/IHC • Adjuvant! Online (AOL)! • Nottingham Prognosis Index (NPI) • Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej: St Gallen, wytyczne the US National Institutes of Health (NIH) • leczenie chemioterapią adjuwantową zastosowane u wszystkich pacjentów • inne testy GEP: Oncotype DX | • Populacja z rakiem piersi regionalnie zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi. • Badania bez komparatora. <u>Interwencja:</u> • MammaPrint <u>Komparator:</u> • standardowe narzędzia do oceny klinicznej lub inne testy GEP/IHC • Adjuvant! Online (AOL)! • Nottingham Prognosis Index (NPI) • Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej: St Gallen, wytyczne the US National Institutes of Health (NIH) • leczenie chemioterapią adjuwantową zastosowane u wszystkich pacjentów • inne testy GEP: Oncotype DX | | Oestreicher 2005 USA | MP/NIH wytyczne | Przed menopauzą, T1-II, LN+51%, ER+77% | MP tańszy ale mniej efektywny | NA | -0,22 |
| | | | Retel 2013 Holandia | MP/AOL | Stopień II, ER+, LN- | MP dominujący | NA | 0,61 |
| | | | Retel 2010 Holandia | MP/St Gallen | LN-, ER+, HER2+/- | MP dominujący | -0,126 | 1,2 |
| | | | | MP/AOL | | €4614/QALY | 0,2 | 0,24 |
| | | | Segui 2014 Hiszpania | MP/AOL | 60-lat kobiety, LN-, ER+, HER2- | €1257/LY €1457/QALY | 0,863 | 0,745 |
| | | | Ward 2013 Wielka Brytania | MP (wszyscy)/standardowa praktyka | ER+, LN-, HER2- | GBP12 240-GBP53 058 (€13 821-€59 902)/QALY | NA | 0,29-0,08 |
| | | | | MP (NPI>3,4)/standardowa praktyka | | GBP6 053-GBP29 569 (€6 834-€ 33 369)/QALY | NA | 0,66-0,18 |
| | | | Porównanie pomiędzy testami | | | | | |
| | | | Retel 2012 Holandia | MP/Oncotype DX | ER+, LN- | MP dominujący | 0,14-0,40 zależny od źródła klinicznego | 0,08-0,31 zależnie od źródła klinicznego |
| | | | Segui 2014 Hiszpania | MP/Oncotype DX | 60 lat kobiety, LN-, ER+, HER2 | MP dominujący | 0,265 | 0,226 |
| | | | Yang 2012 USA | MP/Oncotype DX | ER+, LN- | MP dominujący | NA | 0,097 |
| | | | AOL: Adjuvant! Online, ER: Estrogen receptor, HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2, LN: Lymph node, LYG: life years gained, MP: MammaPrint, NPI: Nottingham Prognosis Index, QALYs: Quality Adjusted Life Years, WTP: willingness to pay • W 5 badaniach oszacowano QALY i wszystkie wykazały wzrost QALY dla użycia MammaPrint w porównaniu z Adjuvant! Online, a zakres wahał się od 0,02 QALY (Bonastre 2014) do 0,75 QALY (Segui 2014). • W 3 badaniach porównujących MammaPrint z innymi narzędziami, takimi jak St Gallen, wytyczne NIH lub „standardowa praktyka”, zdefiniowane jako połączenie różnych podejść, tylko badanie Oestreicher 2005 wykazało spadek QALY (utrata 0,22 QALY), jednak | | | | | |

³⁵² *Uzupełnienie raportu: National Health Care Institute (ZIN), the Netherlands. Final assessment report on MammaPrint - Added value of using the gene expression signature test MammaPrint for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer. Collaborative Assessment EUnetHTA. 2018; Report No.OTCA04.*

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--|--------------------|--|-----------|-------------------|--------------------|------|----------------------|-------------|-------------------|------|------|----------------------------------|------------------|--|----------|-------------------------------|----------|--|-----------------------|-------------|-------------------------------|------|------|-------------------|---------------------------|-------------|----------|------|------|----------------|
| | | | <p>populacja docelowa była nieco inna (i bardziej narażona na ryzyko nawrotu) niż populacja wykorzystana w innych ocenach. Czułość 95% byłaby potrzebna, aby MammaPrint oferował więcej QALY niż wytyczne NIH.</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu Bonastre 2014, w porównaniu z chemioterapią MammaPrint wykazało utratę - 0,02LYG dla MammaPrint w analizie populacji ER +. Dla inkrementalnych QALY wynik wyniósł 0,04 QALY dla MammaPrint w porównaniu z chemioterapią dla wszystkich w tej samej populacji ER +. W odniesieniu do porównań między testami, we wszystkich trzech ocenach odnotowano wzrost QALY z MammaPrint w porównaniu z Oncotype DX, w zakresie od 0,14 do 0,40 LYG i od 0,08 do 0,31 QALY. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Żadna ocena ekonomiczna nie była oparta na danych z badania MINDACT (RCT), wszystkie oceny bazowały na modelach łączących dane pochodzące z różnych źródeł, głównie analiz retrospektywnych. Żadna z analiz ekonomicznych nie opierała się na porównaniu: MammaPrint + Adjuvant!Online vs Adjuvant!Online Przyrost zyskanych lat życia (LYG) przy zastosowaniu MammaPrint w poszczególnych badaniach nie odzwierciedlał małych (nieistotnych) spadków w szacunkach czasu przeżycia wolnego od przerzutów (DMFS) raportowanych w badaniu MINDACT. Możliwa jest poprawa w zakresie jakości życia (QALY) w wyniku niezastosowania u pacjentów chemioterapii, szczególnie w krótkiej perspektywie czasowej. Źródła danych do oceny najważniejszego parametru – jakości życia (QoL) były relatywnie mało aktualne i zostały uzyskane, we wszystkich przypadkach, z badań o małych próbach. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>KCE 2015³⁵³ (część ekonomiczna) <i>Belgian Health Care Knowledge Centre - KCE</i></p> <p><u>Kraj:</u> Belgia</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie określono (działania KCE – organizacji sporządzającej raport – finansowane są ze</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u> przegląd systematyczny w ramach raportu HTA</p> <p><u>Model:</u> we wszystkich badaniach model Markowa lub drzewo decyzyjne</p> <p><u>Dyskontowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w 13 badaniach zastosowano 3% dla kosztów i wyników w 3 badaniach (UK) 3,5% w 5 badaniach (Kanada) 5% w 3 badaniach (Holandia) 4% dla kosztów i 1,5% dla wyników w 1 badaniu (Francja) 4%. <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety ze zdiagnozowanym wczesnym inwazyjnym rakiem piersi. | <p><u>Włączone badania – analiza ekonomiczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza użyteczności kosztów (n=11) Analiza użyteczności kosztów oraz analiza afektywności kosztów (n=16), w tym: <ul style="list-style-type: none"> GEP: 25 IHC: 2 badania W 18 badaniach oceniano efektywność kosztową Oncotype DX vs. standardowa praktyka W 5 badaniach oceniano MammaPrint vs. obecna praktyka | <p>Wyniki dla GEP lub rozszerzonych testów IHC we wczesnym raku piersi</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1126 842 1261 898">Autor</th> <th data-bbox="1261 842 1417 898">Test</th> <th data-bbox="1417 842 1559 898">Populacja</th> <th data-bbox="1559 842 1720 898">Inkrementalny LYG</th> <th data-bbox="1720 842 1883 898">Inkrementalny QALY</th> <th data-bbox="1883 842 2036 898">ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1126 898 1261 978">Blomher 2013, Niemcy</td> <td data-bbox="1261 898 1417 978">Oncotype DX</td> <td data-bbox="1417 898 1559 978">LN0-3, ER+, HER2–</td> <td data-bbox="1559 898 1720 978">0,07</td> <td data-bbox="1720 898 1883 978">0,07</td> <td data-bbox="1883 898 2036 978">Oncotype DX dominuje (dominates)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1126 978 1261 1145">Cosler 2009, USA</td> <td data-bbox="1261 978 1417 1145">Oncotype DX vs. Tamoksyfen Oncotype DX vs. Tamoksyfen + chemioterapia</td> <td data-bbox="1417 978 1559 1145">LN–, ER+</td> <td data-bbox="1559 978 1720 1145">2,2 Brak znaczących różnic</td> <td data-bbox="1720 978 1883 1145">NA NA</td> <td data-bbox="1883 978 2036 1145">Oncotype DX dominuje USD\$ 4 432/QALY</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1126 1145 1261 1225">Davidson 2013, Kanada</td> <td data-bbox="1261 1145 1417 1225">Oncotype DX</td> <td data-bbox="1417 1145 1559 1225">LN–, ER+, HER2–, stopień I-II</td> <td data-bbox="1559 1145 1720 1225">0,31</td> <td data-bbox="1720 1145 1883 1225">0,32</td> <td data-bbox="1883 1145 2036 1225">CAD\$ 6 630 /QALY</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1126 1225 1261 1305">Hall 2012 Wielka Brytania</td> <td data-bbox="1261 1225 1417 1305">Oncotype DX</td> <td data-bbox="1417 1225 1559 1305">LN+, ER+</td> <td data-bbox="1559 1225 1720 1305">0,15</td> <td data-bbox="1720 1225 1883 1305">0,16</td> <td data-bbox="1883 1225 2036 1305">GBP 5 529/QALY</td> </tr> </tbody> </table> | Autor | Test | Populacja | Inkrementalny LYG | Inkrementalny QALY | ICER | Blomher 2013, Niemcy | Oncotype DX | LN0-3, ER+, HER2– | 0,07 | 0,07 | Oncotype DX dominuje (dominates) | Cosler 2009, USA | Oncotype DX vs. Tamoksyfen Oncotype DX vs. Tamoksyfen + chemioterapia | LN–, ER+ | 2,2 Brak znaczących różnic | NA NA | Oncotype DX dominuje USD\$ 4 432/QALY | Davidson 2013, Kanada | Oncotype DX | LN–, ER+, HER2–, stopień I-II | 0,31 | 0,32 | CAD\$ 6 630 /QALY | Hall 2012 Wielka Brytania | Oncotype DX | LN+, ER+ | 0,15 | 0,16 | GBP 5 529/QALY |
| Autor | Test | Populacja | Inkrementalny LYG | Inkrementalny QALY | ICER | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blomher 2013, Niemcy | Oncotype DX | LN0-3, ER+, HER2– | 0,07 | 0,07 | Oncotype DX dominuje (dominates) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cosler 2009, USA | Oncotype DX vs. Tamoksyfen Oncotype DX vs. Tamoksyfen + chemioterapia | LN–, ER+ | 2,2 Brak znaczących różnic | NA NA | Oncotype DX dominuje USD\$ 4 432/QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Davidson 2013, Kanada | Oncotype DX | LN–, ER+, HER2–, stopień I-II | 0,31 | 0,32 | CAD\$ 6 630 /QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hall 2012 Wielka Brytania | Oncotype DX | LN+, ER+ | 0,15 | 0,16 | GBP 5 529/QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁵³ San Miguel, L., Vlayen, J., De Laet, C., (2015). *Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer – a Rapid Assessment. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 237. D/2015/10.273/13.*

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|---|--|--|----------------------------|---|--|---------------------------------|---------------------------------|---|
| <p>środków publicznych)³⁵⁴, Cel: ocena efektywności kosztowej wybranych testów GEP oraz IHC³⁵⁵ mających na celu podejmowanie decyzji dotyczącej chemioterapii uzupełniającej u kobiet z wczesnym rakiem piersi wraz z oceną różnych scenariuszy wpływu na budżet.</p> | <ul style="list-style-type: none"> Niektóre z analizowanych testów stosowane w subpopulacji: np. kobiety z wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi (stadium I, II lub III); z N0 lub N1, N2, N3; ER(-) lub ER(+); HER2(+) lub HER2(-) <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne, pełne analizy ekonomiczne (pierwotne lub wtórne), populacja obejmująca pacjentów z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Populacja z rakiem piersi w stopniu zaawansowania II-IV. Analizy opisowe kosztów lub porównania kosztów bez uwzględnienia skuteczności testu, listy, artykuły wstępne, notatki, abstrakty. <p><u>Perspektywa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 11 badań – płatnik trzeciej strony 12 badań – system ochrony zdrowia 3 badania – społeczna 1 badanie – systemu ochrony zdrowia i społeczna <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Testy GEP: Oncotype DX, PAM50, MapQuant DX, H/I (replaced by BCI), EndoPredict, Mammprint, Blueprint, Randox Breast Cancer Array Testy IHC: Mammostrat, NPI+, IHC4, uPA/PAI-1 <p><u>Komparator:</u></p> | <ul style="list-style-type: none"> W badaniu Ward 2013 Wie ka Brytania oceniono 4 modele oceniające opłacalność: <ul style="list-style-type: none"> dwóch testów GEP: Oncotype DX i MammaPrint, dwóch rozszerzonych testów IHC: Mammostrat i IHC4. | Hannouf 2012 Kanada | Oncotype DX | Przed menopauzą: ER+/PR+; LN- Po menopauzie: ER+/PR+, LN- | NA NA | 0,05 0,062 | Oncotype DX dominuje CAD \$ 60 000/QALY |
| | | | Hannouf 2014 Kanada | Oncotype DX | Po menopauzie, ER+/PR+, LN1-3 | NA | 0,08 | CAD \$ 464/QALY |
| | | | Holt 2013 Wilelka Brytania | Oncotype DX | ER+, LN- /LN+(1) | NA | 0,14 | GBP 6 232/QALY |
| | | | Hornberger 2011 USA | Oncotype DX | LN-, ER+ | NA | 0,16 | Oncotype DX dominuje |
| | | | Hornberger 2005 USA | Oncotype DX | LN-, ER+ | -0,0421 | 0,086 | Oncotype DX dominuje |
| | | | Klang 2010 Izrael | Oncotype DX | LN-, ER+ | NA | 0,17 | USD \$ 10 770/QALY |
| | | | Kondo 2011 Japonia | Oncotype DX | LN+/-, ER+, HER2 -/+ LN-, ER+, HER2 -/+ | NA NA | 0,47 0,63 | USD \$ 5 685/QALY USD \$ 3 848/QALY |
| | | | Kondo 2008 Japonia | Oncotype DX vs. St. Gallen Oncotype DX vs. NCCN | LN-, ER+ | 0,221 0,083 | 0,237 0,097 | USD \$ 10 774/QALY US \$ 26 065/QALY |
| | | | Lamond 2012 Kanada | Oncotype DX | LN-, ER+ LN+, ER+ | NA NA | 0,27 0,06 | CAD \$ 9 591/QALY CAD \$ 14 844/QALY |
| | | | Paulden 2013 Kanada | Oncotype DX (wysokie ryzyko AO) Oncotype DX (średnie ryzyko AO) Oncotype DX (niskie ryzyko AO) Oncotype DX (wszyscy) | LN-, ER+, HER2- | 0,269 0,164 0,096 0,53 | 0,213 0,13 0,084 0,429 | CAD \$ 1 111/QALY CAD \$ 2526/QALY CAD \$ 22 440/QALY |

³⁵⁴ Działalność KCE finansowana jest ze środków NIHDI (National Institute for Health and Disability Insurance) – (75%) oraz Ministerstwa Zdrowia i Zabezpieczenia Społecznego (25%).

³⁵⁵ IHC – (ang. Immunohistochemistr) Immunohistochemia

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|--|-------------------------------|-----------------|-----------------------------------|--|---|--------------|------------------------|--|
| aktualna praktyka kliniczna zgodnie z wytycznymi belgjskimi i międzynarodowymi (w tym inne narzędzia prognostyczne oparte o ocenę parametrów patologicznych takich jak, rozmiar guza, stopień i stan zajęcia węzłów chłonnych) | | | Reed 2013 USA | Oncotype DX | LN-, ER+ | 0,19 | 0,16 | USD \$ 10 788/QALY |
| | | | Tsoi 2010 Kanada | Oncotype DX | LN-, ER+, HER2 | 0,064 | 0,065 | CAD \$ 63 064/QALY |
| | | | Valderlaan 2011 USA | Oncotype DX | LN+(1-3), ER+, HER2- | NA | 0,127 | Oncotype DX dominuje |
| | | | Vataire 2012 Francja | Oncotype DX | LN-, ER+, HER2- | 0,15 | 0,14 | Oncotype DX dominuje |
| | | | Ward 2013 Wielka Brytania | Oncotype DX (wszyscy) Oncotype DX (NPI>3,4) | ER+, LN-, HER2- | NA NA | 0,08 0,22 | GBP 29 502/QALY GBP 9 774/QALY |
| | | | Ward 2013 Wielka Brytania | Mammostrat (wszyscy) Mammostrat (NPI>3,4) | ER+, LN-, HER2- | NA NA | 0,05 -0,05 | GBP 27 731/QALY Zdominowany |
| | | | Chen 2010 USA | MammaPrint | ER+/-, T1 lub T2, LN-, HER2- | 0,143 | 0,153 | USD \$ 5 908/QALY |
| | | | Kondo 2012 Japonia | MammaPrint | LN-, ER+, HER2- | 0,05 | 0,06 | USD \$ 43 044/QALY |
| | | | Oestreicher 2005 USA, Holandia | MammaPrint | Przed menopauzą, T1-II, LN+51%, ER+77% | NA | -0,22 | Mamma Print tańszy ale mniej efektywny |
| | | | Retel 2013 Holandia | MammaPrint | Stopień II, ER+, LN- | NA | 0,61 | MP dominuje |
| | | | Retel 2010 Holandia | MammaPrint vs. St. Gallen MammaPrint vs. AO | LN-, ER+, HER2+/- | -0,26 0,2 | 1,5 0,24 | MP dominuje € 4614/QALY |
| | | | Ward 2013 Wielka Brytania | MammaPrint (wszyscy) MammaPrint (NPI>3,4) | ER+, LN-, HER2- | NA NA | 0,29-0,08 0,66-0,18 | GBP 12 240- GBP 53 058/QALY GBP 6 053- GBP 29 569 |
| | | | Ward 2013 Wielka Brytania | IHC4 (wszyscy) IHC4 (NPI>3,4) | ER+, LN-, HER2- | NA NA | 0,04 0,13 | IHC4 dominuje IHC4 dominuje |
| | | | Porównanie między testami | | | | | |
| Mislick 2014 USA | Oncotype DX vs. Mammostrat | LN-, ER+ | 0,002 | 0,005 | Droższy, daje podobne wyniki | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|---|----------|-----------------|---------------------------------|--|--------------------|---|--|--------------------------|
| | | | Ward 2013 Wielka Brytania | Oncotype DX vs. IHC4 (wszyscy) Oncotype DX vs. IHC4 (NPI>3,4) | ER+, LN-, HER2- | NA NA | 0,04 0,09 | GBP 64 111 GBP 31 125 |
| | | | Retel 2012 Holandia | MammaPrint vs. Oncotype DX | ER+, LN- | 0,14–0,40 w zależności od źródła klinicznego | 0,08–0,031 w zależności od źródła klinicznego | Mamma Print dominuje |
| | | | Yang 2012 USA | MammaPrint vs. Oncotype DX | ER+, LN- | NA | 0,097 | Mamma Print dominuje |
| <p><u>Wyniki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 12 badaniach oprócz QALY oceniono również LYG (zyskane lata życia). • Inkrementalne LYG wahały się 0,05 do 2,22, a mediana wzrostu wynosiła 0,16. • W 2 badaniach odnotowano spadek QALY w związku ze stosowaniem MammaPrint w porównaniu ze standardową praktyką. W pozostałych badaniach wzrost wartości QALY w granicach od 0,04 do 1,2. • Cztery badania oceniające populację LN+ wykazały niższe zyski QALY (0,06–0,16; mediana: 0,10) niż w populacji LN- (0,04–1,2; średnia: 0,15). • W analizach porównujących testy dwie z czterech ocen wskazywały, że zastosowanie Oncotype DX w porównaniu z Mammostrat wykazało dominację Mammostrat (tańsza i bardziej skuteczna), a w porównaniu do IHC4 wskazuje na wyższość stosowania IHC4. Pozostałe dwie analizy porównywały MammaPrint i Oncotype DX i wykazały dominację MammaPrint. • 7 z 24 badań wykazuje dominację testu GEP w porównaniu ze standardową praktyką (tańsze i bardziej skuteczne) i 1 badanie wykazujące dominację testu GEP u kobiet przed menopauzą. • 1 badanie wykazało, że test GEP jest mniej skuteczny i tańszy niż standardowa praktyka. • Większość badań wykazywała ICER poniżej 25 000 €, w 3 badaniach wahał się od 25 000 € do 50 000 €. <p><u>Podsumowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Testy GEP lub rozszerzone testy IHC mogą być opłacalne w porównaniu ze standardową praktyką. • 7 badań wskazuje, że testy GEP są dominujące (tańsze i bardziej skuteczne), a większość pozostałych badań wykazuje ICER <25 000 €. • Oceny ekonomiczne rozszerzonych testów IHC są ograniczone do dwóch badań na Mammostrat z niepewnymi wynikami i jednego na IHC4, z pozytywnymi wynikami przy porównaniu IHC4 ze standardową praktyką. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak badań klinicznych dotyczących długoterminowych skutków stosowania testów, co w konsekwencji skutkuje tym, iż wszystkie oceny w jednym modelu opierają się na danych wejściowych pochodzących z różnych źródeł. • Mała liczba badań porównujących MammaPrint ze standardową praktyką. | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|------------|--------------|------------------------|--------|--------------------|--|--|--|--|--|---------------------------------------|-----------|---------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-----------|------------|------|----------|---|------------------|------|----------------------|---|--------------------------------------|-----------|---------------|-------|---------------|--|---------------------|-------|---------------|--|-----------------------------------|-----------|------------|------------------------|--------------------------------|--|------------------|--------------|----------------------|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Założenia w dużej mierze nie podparte danymi z literatury. • Wyniki analizy zależne od ceny testu. • Ograniczone dowody dotyczące skuteczności testu utrudniają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Marrone 2015³⁵⁶ (część ekonomiczna)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności kosztów i wpływu na budżet stosowania testów Oncotype DX oraz MammaPrint w celu ukierunkowania decyzji dotyczących leczenia chemioterapią adjuwantową.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd przeglądów systematycznych • przeszukano bazy: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL • analizy efektywności kosztów i wpływu na budżet <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oncotype DX • MammaPrint <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obecna praktyka • wytyczne NCCN • wytyczne St. Gallen • Adjuvant! Online • wytyczne National Institutes of Health | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 przeglądów systematycznych, obejmujących łącznie 46 badań pierwotnych. <ul style="list-style-type: none"> ○ Smartt 2009: N=6 badań pierwotnych ○ OHTAC 2010: N=5 badań pierwotnych ○ Ward 2011: N=8 badań pierwotnych ○ Hornberger 2012: N=14 badań pierwotnych ○ Rouzier 2013: N=27 badań pierwotnych • W badaniu Marrone 2015 nie brano pod uwagę żadnego z cytowanych w przeglądzie Hornberger 2012 badań pierwotnych dotyczących analiz ekonomicznych, z uwagi na brak oceny jakości metodologicznej tych badań. | <p>Ocena ekonomiczna testów Oncotype DX oraz MammaPrint</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Autor, rok badania (badanie wtórne uwzględniające badanie pierwotne)</th> <th>Populacja</th> <th>Komparator</th> <th>Zyskane QALY</th> <th>ICER (za zyskane QALY)</th> <th>Koszty</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Oncotype DX</td> </tr> <tr> <td>Hornberger 2005 (Rouzier 2013) USA</td> <td>ER+ N-</td> <td>Wytyczne NCCN</td> <td>8,6 na 100 pacjentów</td> <td>Przewaga Oncotype DX</td> <td>Spadek kosztów o 2028 USD na pacjenta</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Lyman 2007 (Rouzier 2013) USA</td> <td rowspan="2">ER+ N-</td> <td>Tamoksyfen</td> <td>0,97</td> <td>4432 USD</td> <td>Wzrost kosztów bezpośrednich o 4272 USD</td> </tr> <tr> <td>Tamoksyfen + CHT</td> <td>1,71</td> <td>Przewaga Oncotype DX</td> <td>Spadek kosztów bezpośrednich o 2256 USD</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Kondo 2008 (Rouzier 2013) Japonia</td> <td rowspan="2">ER+ N-</td> <td>Wytyczne NCCN</td> <td>0,097</td> <td>2 997 495 JPY</td> <td>Wzrost kosztów bezpośrednich o 289 355 JPY</td> </tr> <tr> <td>Wytyczne St. Gallen</td> <td>0,237</td> <td>1 239 005 JPY</td> <td>Wzrost kosztów bezpośrednich o 293 211 JPY</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Cosler 2009 (Rouzier 2013) USA</td> <td rowspan="2">ER+ N-</td> <td>Tamoksyfen</td> <td>2,2 zyskane lata życia</td> <td>1 944 USD na zyskany rok życia</td> <td>Wzrost kosztów bezpośrednich o 4 272 USD</td> </tr> <tr> <td>Tamoksyfen + CHT</td> <td>Brak różnicy</td> <td>Przewaga Oncotype DX</td> <td>Spadek kosztów bezpośrednich o 2 256 USD</td> </tr> </tbody> </table> | Autor, rok badania (badanie wtórne uwzględniające badanie pierwotne) | Populacja | Komparator | Zyskane QALY | ICER (za zyskane QALY) | Koszty | Oncotype DX | | | | | | Hornberger 2005 (Rouzier 2013) USA | ER+ N- | Wytyczne NCCN | 8,6 na 100 pacjentów | Przewaga Oncotype DX | Spadek kosztów o 2028 USD na pacjenta | Lyman 2007 (Rouzier 2013) USA | ER+ N- | Tamoksyfen | 0,97 | 4432 USD | Wzrost kosztów bezpośrednich o 4272 USD | Tamoksyfen + CHT | 1,71 | Przewaga Oncotype DX | Spadek kosztów bezpośrednich o 2256 USD | Kondo 2008 (Rouzier 2013) Japonia | ER+ N- | Wytyczne NCCN | 0,097 | 2 997 495 JPY | Wzrost kosztów bezpośrednich o 289 355 JPY | Wytyczne St. Gallen | 0,237 | 1 239 005 JPY | Wzrost kosztów bezpośrednich o 293 211 JPY | Cosler 2009 (Rouzier 2013) USA | ER+ N- | Tamoksyfen | 2,2 zyskane lata życia | 1 944 USD na zyskany rok życia | Wzrost kosztów bezpośrednich o 4 272 USD | Tamoksyfen + CHT | Brak różnicy | Przewaga Oncotype DX | Spadek kosztów bezpośrednich o 2 256 USD |
| Autor, rok badania (badanie wtórne uwzględniające badanie pierwotne) | Populacja | Komparator | Zyskane QALY | ICER (za zyskane QALY) | Koszty | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hornberger 2005 (Rouzier 2013) USA | ER+ N- | Wytyczne NCCN | 8,6 na 100 pacjentów | Przewaga Oncotype DX | Spadek kosztów o 2028 USD na pacjenta | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lyman 2007 (Rouzier 2013) USA | ER+ N- | Tamoksyfen | 0,97 | 4432 USD | Wzrost kosztów bezpośrednich o 4272 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Tamoksyfen + CHT | 1,71 | Przewaga Oncotype DX | Spadek kosztów bezpośrednich o 2256 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kondo 2008 (Rouzier 2013) Japonia | ER+ N- | Wytyczne NCCN | 0,097 | 2 997 495 JPY | Wzrost kosztów bezpośrednich o 289 355 JPY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Wytyczne St. Gallen | 0,237 | 1 239 005 JPY | Wzrost kosztów bezpośrednich o 293 211 JPY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cosler 2009 (Rouzier 2013) USA | ER+ N- | Tamoksyfen | 2,2 zyskane lata życia | 1 944 USD na zyskany rok życia | Wzrost kosztów bezpośrednich o 4 272 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Tamoksyfen + CHT | Brak różnicy | Przewaga Oncotype DX | Spadek kosztów bezpośrednich o 2 256 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁵⁶ Marrone, M., Stewart, A., & Dotson, W. D. (2015). Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med*, 17(7), 519-532. doi:10.1038/gim.2014.140.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|---------|----------|-----------------|---|---|--|--|------------|--|
| | | | de Lima Lopes 2010* (Rouzier 2013) Singapur | ER+ N- | Aktualna praktyka | - | - | Spadek kosztów bezpośrednich 5 528 SGD |
| | | | Klang 2010 (Hornberger 2012, Rouzier 2013) Izrael | ER+ N- | Aktualna praktyka | 0,17 | 10 770 USD | Wzrost kosztów o 1 828 USD na pacjenta |
| | | | OHTAC 2010 (niezależny model efektywności kosztowej opracowany w ramach przeglądu) Kanada | ER+ N- HER2- 50 lat Holt ³⁵⁷ | Praktyka kliniczna | 13,34 | - | - |
| | | | | | Oncotype DX – AOL wysokie ryzyko | 13,03 | 518 CAD | - |
| | | | | | Oncotype DX – AOL pośrednie / wysokie ryzyko | 14,42 | 795 CAD | - |
| | | | O'Leary 2010 (Rouzier 2013) Australia | N+/- | Leczenie konwencjonalne | Zyskane w wyniku niestosowania chemioterapii 0,098 | 9 986 AUD | Wzrost kosztów bezpośrednich o 974 AUD |
| | | | Tsoi 2010 (Rouzier 2013) Kanada | ER+ N- HER2- | AOL | 0,065 | 63 054 CAD | Wzrost kosztów bezpośrednich o 4 102 CAD |

³⁵⁷ Analiza podstawowa dotyczyła kobiet w wieku 50 lat, podczas gdy analizy scenariuszy dotyczyły kobiet w wieku 35 lat i 65 lat.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|---------|----------|-----------------|---|-------------------------------|---|--|----------------------|---|
| | | | de Lima Lopes 2011* (Rouzier 2013) Singapur | ER+ N- | Aktualna praktyka | Zyskane w wyniku niestosowania chemioterapii 0,12 Zyskane dzięki uniknięciu nawrotów w przyszłości 0,15 | - | Spadek kosztów bezpośrednich o 5 138 SGD |
| | | | Holt 2011b (Rouzier 2013) Wielka Brytania | ER+ N0-3 | Aktualna praktyka | Zyskane w wyniku niestosowania chemioterapii 0,14 | 6 232 GBP | 888 GBP wzrost kosztów bezpośrednich |
| | | | Hornberger 2011 (Hornberger 2012, Rouzier 2013) USA | ER+ N- | Wytyczne NCCN | 0,162 | Przewaga Oncotype DX | >1 mln USD spadku kosztów w systemie ubezpieczeń zdrowotnych ³⁵⁸ |
| | | | Kondo 2011 (Rouzier 2013) | ER+ N-/+ | St. Gallen guidelines | 0,47 | 568 533 JPY | Wzrost kosztów bezpośrednich o 270 035 JPY |
| | | | Japonia | ER+ N- | | 0,63 | 384 828 JPY | Wzrost kosztów bezpośrednich 240 683 JPY |
| | | | (Ward 2011) (niezależny model efektywności kosztowej opracowany w ramach przeglądu) Wielka Brytania | ER+ N- HER2- <75 lat | Aktualna praktyka (na podstawie danych z rejestru nowotworów) | 13,54 | 26 940 GBP | - |

³⁵⁸ Oszacowano na podstawie danych jednego z 5 największych ubezpieczycieli zdrowotny w USA – Humana Inc.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|---------|----------|-----------------|--|--------------------|--------------------|---|----------------------|---|
| | | | Hassan 2011 (Rouzier 2013) Kanada | ER+ N- HER2- | - | - | - | 34,5 mln CAD oszczędności |
| | | | Lacey 2011a (Rouzier 2013) Irlandia | ER+ N- | Aktualna praktyka | Zyskane w wyniku niestosowania chemioterapii 0,12 | 9 462 EUR | Wzrost kosztów bezpośrednich o 1,139 EUR |
| | | | Lacey 2011b (Rouzier 2013) Irlandia | N- | Aktualna praktyka | - | - | 0,4% wzrost kosztów bezpośrednich |
| | | | Paulden 2011 (Rouzier 2013) Kanada | ER+ N- | Niskie ryzyko AOL | - | 29 000 CAD | - |
| | | | | | Wysokie ryzyko AOL | - | Przewaga Oncotype DX | - |
| | | | Ragaz 2011 (Rouzier 2013) Kanada i USA | ER+ N-/+ | - | - | - | 330,8 mln USD oszczędności w USA; 46,2 mln USD oszczędności w Kanadzie w wyniku niestosowania chemioterapii |
| | | | Vanderlaan 2011 (Rouzier 2013) USA | ER+ N1-3 | Aktualna praktyka | 0,127 | - | Spadek kosztów bezpośrednich o 384 USD |
| | | | Hall 2012 (Rouzier 2013) Wielka Brytania | ER+ N+ | Aktualna praktyka | 0,16 | 5 529 GBP | Wzrost kosztów bezpośrednich o 860 GBP |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|-------------------|----------|-----------------|------------------------------------|--------------------|--|-------|--|---|
| | | | Lamond 2012 (Rouzier 2013) | N-/+ | Aktualna praktyka | 0,18 | 10 316 CAD | Wzrost kosztów bezpośrednich o 1 852 CAD |
| | | | Kanada | N- | | 0,27 | 9 591 CAD | Wzrostu kosztów bezpośrednich o 2 585 CAD |
| | | | | N+ | | 0,06 | 14 844 CAD | Wzrostu kosztów bezpośrednich o 864 CAD |
| | | | Madaras 2012 (Rouzier 2013) | ER+ N- | Aktualna praktyka | - | 6 871 GBP zyskane w wyniku niestosowania chemioterapii | - |
| | | | Węgry | | | | | |
| | | | Wilson 2012 (Rouzier 2013) | ER+ N- HER2- | Aktualna praktyka | - | - | 666 844 GBP oszczędności, jeśli chemioterapia stosowana tylko u pacjentów wysokiego ryzyka w wyniku niestosowania chemioterapii |
| | | | Irlandia | | | | | |
| MammaPrint | | | | | | | | |
| | | | Oestreicher 2005 (Rouzier 2013) | ER+ N-/+ | Wytyczne National Institutes of Health | -0,21 | - | spadek kosztów bezpośrednich i pośrednich o 2 882 USD |
| | | | Holandia | | | | | |
| | | | Zarca 2009 (Rouzier 2013) | N1-2 | Aktualna praktyka | - | - | 9 043 EUR oszczędności na 100 pacjentów rocznie w wyniku niestosowania chemioterapii |
| | | | Francja | | | | | |
| | | | Chen 2010 (Rouzier 2013) | ER+ N- HER2- | Wytyczne St. Gallen | 0,23 | 6 167 USD | wzrost kosztów bezpośrednich o 1332 USD na pacjenta |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|---------|----------|-----------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------|---|--|
| | | | USA | ER- N- HER2- | | -0,098 | Interwencja (MammaPrint) zdominowana (Stosowanie interwencji ocenianej wiąże się z wyższymi kosztami i mniejszymi efektami zdrowotnymi. W przypadku interwencji zdominowanej nie wylicza się wskaźnika ICER). | Wzrost kosztów bezpośrednich o 1811 USD na pacjenta |
| | | | | Pacjenci ogółem | | 0,15 | 9 428 USD | Wzrostu kosztów bezpośrednich na pacjenta o 1440 USD |
| | | | | Rejestr SEER ³⁵⁹ | | 0,571 | 716 USD | Wzrostu kosztów bezpośrednich na pacjenta o 401 USD |
| | | | Retel 2010 (Rouzier 2013) | ER+ N- | Wytyczne St. Gallen | 1,20 | Przewaga MammaPrint | Spadek kosztów bezpośrednich o 7 430 EUR |
| | | | Holandia | | AOL | 0,24 | 4 614 EUR | Wzrost kosztów bezpośrednich o 1130 EUR |
| | | | Kondo 2012 (Rouzier 2013) | ER+ N- HER2- | Wytyczne St. Gallen | 0,048 zyskane lata | 4 820 813 JPY na zyskany rok życia | Wzrost kosztów społecznych o 231 385 JPY na pacjenta |
| | | | Japonia | | | | | |

³⁵⁹ Rejestr prowadzony na podstawie programu National Cancer Institute (NCI) w USA o nazwie: „Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)”

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|---|----------|-----------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-------------|-------------------|---|
| | | | Ward 2011 (niezależny model efektywności kosztowej opracowany w ramach przeglądu) Wielka Brytania | ER+ N- HER2- < 75 lat | Aktualna praktyka kliniczna | 13,47–13,78 | 12 240–53 058 GBP | – |
| <p> <i>AOL – Adjuvant! Online</i> <i>AUD – dolar australijski</i> <i>CAD – dolar kanadyjski</i> <i>CHT – chemioterapia</i> <i>ER – receptor estrogenowy</i> <i>ER-/+</i> – status receptora estrogenowego <i>EUR – euro</i> <i>GBP – funt brytyjski</i> <i>HER2-/+</i> – status receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 <i>HT – leczenie hormonalne</i> <i>ICER – Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów; koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego, w wyniku zastąpienia standardowego postępowania (komparatora) nową (oceniającą) technologią</i> <i>JPY – jen japoński</i> <i>N-/+</i> – status regionalnych węzłów chłonnych <i>PR-/+</i> – status receptora progesteronowego <i>SGD – dolar singapurski</i> <i>USD – dolar</i> </p> <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cztery przeglądy systematyczne oceniały opłacalność obu testów Oncotype DX i MammaPrint. • Niezależne modele efektywności kosztowej opracowane w dwóch włączonych przeglądach (Ward 2011 oraz OHTAC 2010) pokazały, że w kanadyjskich i brytyjskich placówkach opieki zdrowotnej większość dodatkowych kosztów poniesionych przez wprowadzenie testów Oncotype DX była związana z kosztem samego testu, a następnie kosztem dodatkowej chemioterapii. • Na podstawie analiz wrażliwości, odnotowano, że zastosowanie Adjuvant! Online do selekcji pacjentów może zapewnić oszczędność kosztów poprzez wykonanie testów GEP u tych pacjentów, u których rokowanie jest najbardziej niepewne i na których opiekę najprawdopodobniej wpłynie wynik testu GEP. Jednakże zmienność w wynikach efektywności kosztowej obu testów wskazuje na niepewną skuteczność kliniczną i użyteczność tych testów ilustruje leżącą u podstaw niepewność co do skuteczności klinicznej i ogólnej użyteczności tych testów. <p><u>Ograniczenie przeglądu:</u></p> | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|--|-------------|--|--------------------------|-----------------|-----------------|------------|------------|--------------------------------|------------|------------|---------------------------------|-----------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------------|-----------|------------|----------------|-----------|-----------------|-----------------|------------|-------------|----------------|-----------|-------------|--------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------|----------------------|------|----------------------|------------|--|--|--|------------|--|--|--|-----------|-----------|-------|------------|------------|-----------|-------|------------|------------|-----------|------|-----------|-----------------|----------------------|-------|----------------------|-------------|-----------|------|----------|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Aktualność uwzględnionych badań pierwotnych ograniczona wyszukiwaniem uwzględnionym we włączonych przeglądach (maj 2011 r./styczeń 2012 r.). Innym potencjalnym ograniczeniem jest to, że w publikacji analizowane są badania wtórne, nie badania pierwotne (ryzyko powielania utajonych błędów systematycznych). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Lamond 2013³⁶⁰ (część ekonomiczna)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Canadian Breast Cancer Foundation – Atlantic Chapter finansowało analizy ekonomiczne przedstawione w niniejszym przeglądzie</p> <p><u>Cel:</u> analiza opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających stosunek jakości do kosztów</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna: przegląd systematyczny z metaanalizą: przeszukano bazę Medline oraz przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe niesystematyczne publikacji ujętych w referencjach zidentyfikowanych badań w Medline <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z rakiem piersi hormonozależnym, bez zajęcia węzłów chłonnych <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 21-genowy test Oncotype DX <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> oparcie decyzji klinicznej o rekomendacje i wytyczne inne narzędzia do oceny ryzyka nawrotu (St. Gallen, NCCN, Adjuvant! Online) | <p><u>Liczba badań włączonych do przeglądu:</u></p> <p>Analiza ekonomiczna: n=8</p> <ul style="list-style-type: none"> Hornberger 2005 (USA), Lyman 2007 (USA), Hornberger 2011 (USA), Kondo 2008 (Japonia), Kondo 2011 (Japonia), Tsoi 2010 (Kanada), Lamond 2012 (Kanada), Klang 2010 (Izrael). <p><u>Charakterystyka badań:</u></p> <p>We wszystkich badaniach zastosowano analizę koszt-efektywności (CUA).</p> | <p>Zastosowanie chemioterapii adiuwantowej oraz koszty w analizie ekonomicznej dla testu Oncotype DX</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie rok</th> <th>Zmiana decyzji o prowadzeniu chemioterapii (przed wykonaniem testu vs po wykonaniu testu)(%)</th> <th>Koszt chemioterapii (\$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hornberger 2005</td> <td>Zmniejszenie 49</td> <td>15 123 USD</td> </tr> <tr> <td>Lyman 2007</td> <td>Zwiększenie 46-Zmniejszenie 54</td> <td>10 000 USD</td> </tr> <tr> <td>Kondo 2008</td> <td>Zmniejszenie 43-zmniejszenie 26</td> <td>2 983 USD</td> </tr> <tr> <td>Tsoi 2010</td> <td>Zwiększenie 2</td> <td>1 154 CAD</td> </tr> <tr> <td>Klang 2010</td> <td>Zmniejszenie 28</td> <td>6 031 USD</td> </tr> <tr> <td>Kondo 2011</td> <td>Zmniejszenie 7</td> <td>3 430 USD</td> </tr> <tr> <td>Hornberger 2011</td> <td>Zmniejszenie 27</td> <td>16 632 USD</td> </tr> <tr> <td>Lamond 2011</td> <td>Zmniejszenie 4</td> <td>6 189 CAD</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>US-dolar amerykański; CAD- dolar kanadyjski</i></p> <p>Podsumowanie wyników analiz ekonomicznych testu Oncotype DX</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie rok</th> <th>Inkrementalny koszt (\$)</th> <th>Inkrementalne QALY</th> <th>Koszt uzyskania QALY (\$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hornberger 2005</td> <td>zmniejszenie kosztów</td> <td>0,86</td> <td>zmniejszenie kosztów</td> </tr> <tr> <td>Lyman 2007</td> <td>4 272 USD - zmniejszenie kosztów (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście)</td> <td>0,97–1,71 (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście).</td> <td>4 432 USD - zmniejszenie kosztów (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście)</td> </tr> <tr> <td>Kondo 2008</td> <td>2 516–2 550 USD (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście).</td> <td>0,097–0,237 (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście).</td> <td>26 065–10 774 USD (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście).</td> </tr> <tr> <td>Tsoi 2010</td> <td>4 102 CAD</td> <td>0,065</td> <td>63 064 CAD</td> </tr> <tr> <td>Klang 2010</td> <td>1 828 USD</td> <td>0,170</td> <td>10 770 USD</td> </tr> <tr> <td>Kondo 2011</td> <td>2 407 USD</td> <td>0,63</td> <td>3 848 USD</td> </tr> <tr> <td>Hornberger 2011</td> <td>zmniejszenie kosztów</td> <td>0,162</td> <td>zmniejszenie kosztów</td> </tr> <tr> <td>Lamond 2011</td> <td>2 585 CAD</td> <td>0,27</td> <td>9591 CAD</td> </tr> </tbody> </table> | Badanie rok | Zmiana decyzji o prowadzeniu chemioterapii (przed wykonaniem testu vs po wykonaniu testu)(%) | Koszt chemioterapii (\$) | Hornberger 2005 | Zmniejszenie 49 | 15 123 USD | Lyman 2007 | Zwiększenie 46-Zmniejszenie 54 | 10 000 USD | Kondo 2008 | Zmniejszenie 43-zmniejszenie 26 | 2 983 USD | Tsoi 2010 | Zwiększenie 2 | 1 154 CAD | Klang 2010 | Zmniejszenie 28 | 6 031 USD | Kondo 2011 | Zmniejszenie 7 | 3 430 USD | Hornberger 2011 | Zmniejszenie 27 | 16 632 USD | Lamond 2011 | Zmniejszenie 4 | 6 189 CAD | Badanie rok | Inkrementalny koszt (\$) | Inkrementalne QALY | Koszt uzyskania QALY (\$) | Hornberger 2005 | zmniejszenie kosztów | 0,86 | zmniejszenie kosztów | Lyman 2007 | 4 272 USD - zmniejszenie kosztów (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście) | 0,97–1,71 (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście). | 4 432 USD - zmniejszenie kosztów (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście) | Kondo 2008 | 2 516–2 550 USD (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście). | 0,097–0,237 (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście). | 26 065–10 774 USD (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście). | Tsoi 2010 | 4 102 CAD | 0,065 | 63 064 CAD | Klang 2010 | 1 828 USD | 0,170 | 10 770 USD | Kondo 2011 | 2 407 USD | 0,63 | 3 848 USD | Hornberger 2011 | zmniejszenie kosztów | 0,162 | zmniejszenie kosztów | Lamond 2011 | 2 585 CAD | 0,27 | 9591 CAD |
| Badanie rok | Zmiana decyzji o prowadzeniu chemioterapii (przed wykonaniem testu vs po wykonaniu testu)(%) | Koszt chemioterapii (\$) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hornberger 2005 | Zmniejszenie 49 | 15 123 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lyman 2007 | Zwiększenie 46-Zmniejszenie 54 | 10 000 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kondo 2008 | Zmniejszenie 43-zmniejszenie 26 | 2 983 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tsoi 2010 | Zwiększenie 2 | 1 154 CAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Klang 2010 | Zmniejszenie 28 | 6 031 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kondo 2011 | Zmniejszenie 7 | 3 430 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hornberger 2011 | Zmniejszenie 27 | 16 632 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lamond 2011 | Zmniejszenie 4 | 6 189 CAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Badanie rok | Inkrementalny koszt (\$) | Inkrementalne QALY | Koszt uzyskania QALY (\$) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hornberger 2005 | zmniejszenie kosztów | 0,86 | zmniejszenie kosztów | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lyman 2007 | 4 272 USD - zmniejszenie kosztów (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście) | 0,97–1,71 (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście). | 4 432 USD - zmniejszenie kosztów (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kondo 2008 | 2 516–2 550 USD (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście). | 0,097–0,237 (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście). | 26 065–10 774 USD (Zastosowanie chemioterapii przed testem i po teście). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tsoi 2010 | 4 102 CAD | 0,065 | 63 064 CAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Klang 2010 | 1 828 USD | 0,170 | 10 770 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kondo 2011 | 2 407 USD | 0,63 | 3 848 USD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hornberger 2011 | zmniejszenie kosztów | 0,162 | zmniejszenie kosztów | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lamond 2011 | 2 585 CAD | 0,27 | 9591 CAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁶⁰ Lamond, N. W., Skedgel, C., & Younis, T. (2013). Is the 21-gene recurrence score a cost-effective assay in endocrine-sensitive node-negative breast cancer?. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research, 13(2), 243-250.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|---------|----------|-----------------|--|
| | | | <p><i>US-dolar amerykański; CAD- dolar kanadyjski</i></p> <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu Hornberger 2011 uwzględniono koszty Oncotype DX i rozkłady ryzyka wyniku nawrotu i przyjęto około 27% niższe wykorzystanie chemioterapii po testach Oncotype DX, Oszczędności w wyniku zastosowania testu Oncotype DX wyniosły 1160\$ USD i osiągnięto dodatkowe 0,162 QALY na pacjenta. Prawdopodobieństwo, że zastosowanie testu zapewni ostatecznie niższe koszty dla płatnika wyniosło 81%. • W jednokierunkowej analizie wrażliwości (Hornberger 2011)wyniki CUA były w większości wrażliwe na zakładaną korzyść z chemioterapii, wykorzystanie chemioterapii przed wynikiem nawrotu z Oncotype DX w grupie o niskim wyniku nawrotu i koszty leczenia podtrzymującego. • W publikacji Kondo 2011 strategia kierowana przez wynik nawrotu wiązała się z rosnącymi kosztami 2407 \$ USD i zyskami 0,63 QALY, a wynkowa CUA wynosiła 4341 \$ USD na QALY uzyskana z perspektywy społecznej. Wyniki CUA były odporne na zmiany w kluczowych parametrach modelu i były najbardziej wrażliwe na koszt testu Oncotype DX (wyniku nawrotu) i rokowania pacjentów z wysokim wynikiem nawrotu, którzy zostali uznani za pacjentów niskiego ryzyka według kryteriów St Gallena. • W publikacji Tsoi 2010 koszt chemioterapii w podstawowej analizie przypadku wynosił 1154 \$ CAD, co jest znacznie niższym kosztem niż w innych analizach ekonomicznych. Ponadto wynik nawrotu z testu Oncotype DX wiązał się z 2% bezwzględnym wzrostem wykorzystania chemioterapii, co jest sprzeczne z niższym wykorzystaniem chemioterapii obserwowanym w innych badaniach. Strategia kierowana przez wynik nawrotu wiązała się z inkrementalnym kosztem 4102 \$ CAD i zyskiem 0,064 QALY w CUA i 63,064 \$ CAD za QALY. • W publikacji Lamond 2011 wynik nawrotu z testu Oncotype DX skutkowało około 4% bezwzględnym zmniejszeniem chemioterapii. Strategia kierowana przez wynik nawrotu z Oncotype DX wiązała się z inkrementalnymi kosztami 2 585 \$ CAD i 0,27 przyrostem QALY, w CUA z 9591\$ CAD za uzyskanie QALY i 100% prawdopodobieństwem opłacalności przy 50 000 \$ CAD za osiągnięcie progu (<i>threshold</i>) QALY. • W publikacji Klang 2010 zaobserwowano duży spadek wykorzystania chemioterapii po wykonaniu testu Oncotype DX. Strategia kierowana przez wynik nawrotu z Oncotype DX wiązała się z kosztem inkrementalnym 1828 \$ US i 0,17 zyskanego QALY z CUA, 10 770 \$ US za osiągnięcie 1 QALY i 95% prawdopodobieństwo opłacalności przy 35 000 \$ US za uzyskanie progu QALY. Wyniki CUA najbardziej zależały od korzyści chemioterapii w grupie niskiego wyniku nawrotu z Oncotype DX i kosztów niepożądanych działań chemioterapii. • Wszystkie badania CUA przeprowadzone do tej pory, oparte na różnych modelach, o różnym stopniu jakości dowodów/założeń, sugerują, że Oncotype DX wiąże się z szacunkami CUA znacznie poniżej progu kosztów uzyskania QALY w różnych krajach.. • Stosunek użyteczności do kosztów zależy jest w głównej mierze od kosztu testu, kosztów chemioterapii, korzyści z chemioterapii w poszczególnych grupach ryzyka nawrotu i zmiany decyzji o chemioterapii po wykonaniu testu. • Wynik nawrotu z Oncotype DX wiąże się ze znacznymi kosztami początkowymi, ale ogólnie wydaje się zapewniać dobrą „opłacalność” (<i>value for money</i>), tj. korzystną efektywność kosztów w różnych jurysdykcjach. |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|--|------|------|-----------|--------|------------------|----|-----|----------|--|-------------|----|-----|----------|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Tylko trzy badania przedstawiały rzeczywiste dane i szacunki dot. stosowania Oncotype DX (Klang 2010, Hornberger 2011, Lamond 2011), natomiast pozostałe opierały się na hipotetycznym wpływie testu OncotypeDX na podejmowanie decyzji klinicznych. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki analiz ekonomicznych testu Oncotype DX nie powinny być uogólniane na wszystkie kraje, bez uwzględnienia częstości stosowania, wskaźników kosztów oraz zmian w leczeniu chemioterapią w wyniku zastosowania testu Oncotype DX. | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Rouzier 2013³⁶¹</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Genomic Health International</p> <p><u>Cel:</u> ocena ekonomicznego wpływu stosowania dostępnych testów wielogenowych i profilowania ekspresji białek w stosowaniu uzupełniającej terapii systemowej (chemioterapii adjuwantowej) w leczeniu raka piersi</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny badań z lat 2002–2012 <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analizy ekonomiczne: efektywności kosztów lub wpływu na budżet, oceniające testy wielogenowe i markery molekularne. Publikacje z lat 01.01.2002–01.07.2012 <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Badania opisane w innych publikacjach (2 badania) Brak uwzględnienia ceny testu profilowania genów w publikacji (1 badanie) <p><u>Źródła danych:</u> baza PubMed, Biblioteka Cochrane, towarzystwa kliniczne, organy HTA z Wielkiej Brytanii, Kanady, Australii i USA.</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium bez przerzutów, po operacji.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oncotype DX, MammaPrint <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa praktyka, Adjuvant!, St. Gallen, wytyczne NCCN | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Do przeglądu włączono 29 publikacji oceniających testy Oncotype DX (n=22) i MammaPrint (n=5), OncotypeDX vs MammaPrint (n=2). <p><u>Ocena jakości badań:</u> Narzędzie Quality of Health Economic Studies (QHES)</p> | <ul style="list-style-type: none"> Test Oncotype DX porównany z obecną praktyką: 18 analiz efektywności kosztów, 4 analizy wpływu na budżet Test MammaPrint porównany z obecną praktyką: 4 oceny efektywności kosztów, 1 badanie wpływu na budżet Oncotype DX porównany z MammaPrint: 2 badania <p><u>Charakterystyka badań:</u></p> <p>Ocena efektywności kosztów testu Oncotype DX</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Autor</th> <th>QHES</th> <th>Kraj</th> <th>Populacja</th> <th>Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hornberger, 2005</td> <td>89</td> <td>USA</td> <td>LN-, ER+</td> <td>Vs. wytyczne NCCN: Oncotype DX dominujący. Test zwiększa koszty, gdy <50% pacjentów otrzymujących chemioterapię zgodnie z NCCN ograniczy leczenie. Efektywność kosztowa rośnie wraz ze wzrostem kosztów chemioterapii.</td> </tr> <tr> <td>Lyman, 2007</td> <td>68</td> <td>USA</td> <td>LN-, ER+</td> <td>Vs. tamoksyfen: zyskano 4 432 USD /QALY. Przewaga testu nad tamoksyfenem: zyskanie dodatkowych lat życia dzięki stosowaniu chemioterapii u osób, które odnoszą korzyść z chemioterapii. Vs. tamoksyfen + chemioterapia: Oncotype DX dominujący. Przewaga testu nad tamoksyfenem + chemioterapią: oszczędności w wyniku uniknięcia chemioterapii. Wzrost korzyści wraz ze wzrostem kosztów chemioterapii.</td> </tr> </tbody> </table> | Autor | QHES | Kraj | Populacja | Wyniki | Hornberger, 2005 | 89 | USA | LN-, ER+ | Vs. wytyczne NCCN: Oncotype DX dominujący. Test zwiększa koszty, gdy <50% pacjentów otrzymujących chemioterapię zgodnie z NCCN ograniczy leczenie. Efektywność kosztowa rośnie wraz ze wzrostem kosztów chemioterapii. | Lyman, 2007 | 68 | USA | LN-, ER+ | Vs. tamoksyfen: zyskano 4 432 USD /QALY. Przewaga testu nad tamoksyfenem: zyskanie dodatkowych lat życia dzięki stosowaniu chemioterapii u osób, które odnoszą korzyść z chemioterapii. Vs. tamoksyfen + chemioterapia: Oncotype DX dominujący. Przewaga testu nad tamoksyfenem + chemioterapią: oszczędności w wyniku uniknięcia chemioterapii. Wzrost korzyści wraz ze wzrostem kosztów chemioterapii. |
| Autor | QHES | Kraj | Populacja | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | |
| Hornberger, 2005 | 89 | USA | LN-, ER+ | Vs. wytyczne NCCN: Oncotype DX dominujący. Test zwiększa koszty, gdy <50% pacjentów otrzymujących chemioterapię zgodnie z NCCN ograniczy leczenie. Efektywność kosztowa rośnie wraz ze wzrostem kosztów chemioterapii. | | | | | | | | | | | | | | |
| Lyman, 2007 | 68 | USA | LN-, ER+ | Vs. tamoksyfen: zyskano 4 432 USD /QALY. Przewaga testu nad tamoksyfenem: zyskanie dodatkowych lat życia dzięki stosowaniu chemioterapii u osób, które odnoszą korzyść z chemioterapii. Vs. tamoksyfen + chemioterapia: Oncotype DX dominujący. Przewaga testu nad tamoksyfenem + chemioterapią: oszczędności w wyniku uniknięcia chemioterapii. Wzrost korzyści wraz ze wzrostem kosztów chemioterapii. | | | | | | | | | | | | | | |

³⁶¹ Rouzier R., Pronzato P., Chereau E., et al. (2013). Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. W: *Breast Cancer Res Treat* (2013) 139:621–637.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | |
|---------|----------|-----------------|----------------------|-----|-----------|-----------------|--|
| | | | Kondo, 2008 | 92 | Japonia | LN-, LN+ | <p>Vs. NCCN: 2 997 495 JPY za QALY. Vs. St. Gallen: 1 239 055 za QALY.</p> <p>Wpływ na budżet: wzrost kosztów bezpośrednich o 2 638–3 225 mln JPY.</p> <p>Wyniki wrażliwe na cenę testu i częstość przepisywania chemioterapii w standardowej opiece.</p> <p>Wyższa opłacalność kosztowa w porównaniu do NCCN i St. Gallen wynika z lepszych wyników w zakresie nawrotów, nie z powodu uniknięcia chemioterapii.</p> |
| | | | Cosler i Lyman, 2009 | 68 | USA | LN-, ER+ | <p>Vs. tamoksyfen: 1 944 USD na zyskany rok życia.</p> <p>Przewaga testu nad tamoksyfenem: uzyskanie dodatkowych lat życia dzięki przepisaniu chemioterapii osobom, którym przyniesie korzyść.</p> <p>Vs. tamoksyfen + chemioterapia: Oncotype DX jest dominujący.</p> <p>Przewaga nad tamoksyfenem + chemioterapią dzięki oszczędnościom kosztów w wyniku uniknięcia chemioterapii. Korzyść wzrasta wraz ze wzrostem kosztów chemioterapii.</p> |
| | | | de Lima Lopes, 2010 | N/A | Singapur | LN-, ER+ | <p>Vs. Obecna praktyka: Oncotype DX zmniejsza koszty.</p> <p>Oszczędność kosztów głównie dzięki zmniejszeniu kosztów chemioterapii.</p> |
| | | | Klang, 2010 | 86 | Izrael | LN-, ER+ | <p>Vs. Standardowa opieka: 10 770 USD za QALY.</p> <p>Oszczędności wynikające z redukcji chemioterapii.</p> <p>Korzyści kliniczne: uniknięcie pogorszenia jakości życia związanego z zaprzestaniem stosowania chemioterapii u pacjentów, którym wcześniej przepisano chemioterapię oraz w związku z niższym ryzykiem nawrotu u pacjentów wcześniej nieleczonych chemioterapią.</p> |
| | | | O'Leary, 2010 | N/A | Australia | LN-, LN+ | <p>Vs. standardowa praktyka: 9 986 AUD za QALY.</p> <p>Oszczędności wynikają z uniknięcia kosztów chemioterapii.</p> <p>Korzyści: poprawa jakości życia związana z uniknięciem chemioterapii u osób, u których nie przyniosłaby korzyści oraz uniknięcie nawrotów u pacjentów przechodzących na chemioterapię.</p> |
| | | | Tsoi, 2010 | 90 | Kanada | LN-, ER+, HER2- | <p>Vs. Adjuwant!: 63 064 CAD za zyskane QALY.</p> <p>Test bardziej opłacalny u młodszych pacjentów.</p> <p>Różnica w kosztach spowodowana kosztem testu.</p> |
| | | | de Lima Lopes, 2011 | N/A | Singapur | LN-, ER+ | <p>Vs. Obecna praktyka: Oncotype DX wykazuje oszczędność kosztów i poprawę wyników klinicznych.</p> <p>Zmniejszenie kosztów w związku z obniżeniem wyda ków na chemioterapię.</p> |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | |
|---------|----------|-----------------|------------------|-----|-----------------|---|---|
| | | | | | | Korzyści kliniczne wynikające z uniknięcia nawrotów i uniknięcia obniżonej jakości życia podczas chemioterapii. | |
| | | | Hall, 2012 | 96 | Wielka Brytania | LN+, ER+ | <p>Vs. Obecna praktyka: 5 529 GBP za zyskane QALY.</p> <p>61% prawdopodobieństwo opłacalności przy progu gotowości do zapłaty 30 000 GBP.</p> <p>Oncotype DX bardziej opłacalne, przy droższych schematach chemioterapii.</p> <p>Oncotype DX jest dominujący, jeśli przyjmie się wyższy punkt odcięcia wyniku nawrotu, kiedy chemioterapia ma być stosowana.</p> <p>Oncotype DX zapewnia oszczędność kosztów, pod warunkiem zakwalifikowania 40% pacjentów do grupy niskiego ryzyka (uniknięcie chemioterapii).</p> |
| | | | Holt, 2011 | N/A | Wielka Brytania | LN+, ER+ | <p>Vs. Obecna praktyka kliniczna: 6 232 GBP za zyskane QALY.</p> <p>99,6% prawdopodobieństwo opłacalności przy progu gotowości do zapłaty 20 000 GBP za każdy uzyskany QALY.</p> <p>Test bardziej opłacalny u młodszych pacjentów.</p> <p>Test bardziej opłacalny w miarę wzrostu stosowania chemioterapii w standardowej opiece zdrowotnej.</p> |
| | | | Hornberger, 2011 | 92 | USA | LN-, ER+ | <p>Vs. Wytyczne NCCN: Oncotype DX jest dominujący.</p> <p>81% prawdopodobieństwa oszczędności kosztów.</p> <p>Oszczędności wynikają ze zmniejszenia kosztów leczenia podtrzymującego.</p> <p>Oszczędności rosną wraz ze wzrostem stosowania chemioterapii w standardowej opiece.</p> <p>Wzrost jakości życia związany z unikaniem chemioterapii u pacjentów niskiego ryzyka.</p> |
| | | | Kondo, 2011 | 93 | Japonia | LN-, ER+ LN- i LN+, ER+ | <p>Vs. z St. Gallen:</p> <p>Pacjenci LN-: 384 828 JPY za zyskane QALY.</p> <p>Wszyscy pacjenci: 568 533 JPY za zyskane QALY.</p> <p>Wzrost ICER u pacjentów LN+ ze względu na wyższy wskaźnik nawrotów.</p> <p>Korzyści kliniczne testu wynikające z identyfikacji pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia adjuwantowego mimo wysokiego ryzyka nawrotu.</p> |
| | | | Lacey, 2011 | N/A | Irlandia | LN-, ER+ | <p>Vs. Obecna praktyka: 9 462 € za zyskane QALY.</p> <p>74,2% prawdopodobieństwa opłacalności testu przy progu gotowości do zapłaty 20 000 € za każde QALY.</p> <p>Wyniki najbardziej wrażliwe na zmianę ceny testu.</p> |
| | | | Paulden, 2011 | N/A | Kanada | LN-, ER+ | <p>Niskie ryzyko Adjuwant!: 29 000 CAD za zyskane QALY.</p> |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----------------|--|---|--------|--|---|-------|------|------|-----------|--------|-------------------|----|----------|--|---|
| | | | | | | | <p>Wysokie ryzyko Adiuwant!: Oncotype DX jest strategią dominującą.</p> <p>Oncotype DX jest opłacalny u wszystkich pacjentów we wczesnym stadium raka piersi, niezależnie od ryzyka nawrotu określonego przez Adiuwant!.</p> | | | | | | | | | | |
| | | | Vanderlaan, 2011 | 85 | USA | LN1–3, ER+ | <p>Vs. Standardowa praktyka: Oncotype DX jest strategią dominującą.</p> <p>Oszczędności wynikają z mniejszych wydatków na chemioterapię.</p> <p>Koszt wzrósł, gdy koszty chemioterapii były o 25% niższe niż w przypadku podstawowym oraz, gdy test zmniejszył stosowanie chemioterapii tylko o 15%.</p> <p>QALE wzrosło w obu scenariuszach.</p> | | | | | | | | | | |
| | | | Lamond, 2012 | 94 | Kanada | LN– LN+ Kohorta mieszana (40% LN+) | <p>LN–: vs obecna praktyka: 9 591 CAD za zyskane QALY.</p> <p>LN+: 14 844 CAD za zyskane QALY.</p> <p>Mieszana kohorta: 10 316 CAD za zyskane QALY.</p> <p>Wyniki najbardziej wrażliwe na zastosowanie chemioterapii po teście.</p> | | | | | | | | | | |
| | | | Madaras, 2012 | N/A | Węgry | LN–, ER+ | <p>Vs. Obecna praktyka: 6 871 € za zyskane QALY.</p> <p>Efektywność kosztowa wzrasta, gdy stosuje się bardziej agresywne leczenie.</p> | | | | | | | | | | |
| <p>Ocena efektywności kosztów testu Oncotype DX vs. standardowa praktyka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki opublikowanych badań są spójne we wszystkich badanych krajach (w Australii, Kanadzie, na Węgrzech, w Irlandii, Izraelu, Japonii, Singapurze, Wielkiej Brytanii, USA). • Test Oncotype DX poprawił wyniki, zmniejszył odsetek pacjentów leczonych chemioterapią. • Testy są opłacalne z perspektywy płatnika zgodnie z powszechnie akceptowalnym progmem efektywności kosztowej. • W USA zastosowanie testu Oncotype DX przyczyniło się do poprawy wyników przy równoczesnym obniżeniu kosztów (strategia dominująca przy obecnej opiece standardowej) w związku z wysoką ceną chemioterapii w USA i częstym jej zalecaniem. • W 4 krajach (Izrael, Wielka Brytania, Irlandia, Kanada) Oncotype DX jest opłacany w porównaniu do standardowej opieki. • W analizach (de Lima Lopes 2010, de Lima Lopes 2011) przeprowadzonych z perspektywy społecznej wykazano, że Oncotype DX przynosi oszczędności. • Oncotype DX jest bardziej opłacalny u pacjentów z LN–, może być również opłacalny u pacjentów z LN+ oraz w kohortach pacjentów mieszanych (LN– i LN+). <p>Ocena efektywności kosztów testu MammaPrint</p> <table border="1" data-bbox="1128 1302 2036 1410"> <thead> <tr> <th data-bbox="1128 1302 1323 1337">Autor</th> <th data-bbox="1323 1302 1413 1337">QHES</th> <th data-bbox="1413 1302 1520 1337">Kraj</th> <th data-bbox="1520 1302 1709 1337">Populacja</th> <th data-bbox="1709 1302 2036 1337">Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1128 1337 1323 1410">Oestreicher, 2005</td> <td data-bbox="1323 1337 1413 1410">95</td> <td data-bbox="1413 1337 1520 1410">Holandia</td> <td data-bbox="1520 1337 1709 1410">LN– i LN+ (w przybliżeniu równe proporcje)</td> <td data-bbox="1709 1337 2036 1410">Vs. Wytyczne NIH: redukcja kosztów i skrócenie oczekiwanej</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | | Autor | QHES | Kraj | Populacja | Wyniki | Oestreicher, 2005 | 95 | Holandia | LN– i LN+ (w przybliżeniu równe proporcje) | Vs. Wytyczne NIH: redukcja kosztów i skrócenie oczekiwanej |
| Autor | QHES | Kraj | Populacja | Wyniki | | | | | | | | | | | | | |
| Oestreicher, 2005 | 95 | Holandia | LN– i LN+ (w przybliżeniu równe proporcje) | Vs. Wytyczne NIH: redukcja kosztów i skrócenie oczekiwanej | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | |
|---|----------|-----------------|--------------|----|----------|--|---|
| | | | | | | <p>długości życia skorygowanej o jakość. Wytyczne NIH zidentyfikowały 96% pacjentów z wysokim ryzykiem, a test MammaPrint 61% pacjentów zmniejszając wydatki na chemioterapię uzupełniającą.</p> | |
| | | | Chen, 2010 | 91 | USA | <p>LN-, ER+, HER2- LN-, ER-, HER- Populacja mieszana. Populacja rejestru SEER</p> | <p>Vs. St. Gallen Ogólna populacja: 9 428 USD \$za zyskane QALY. Pacjenci ER+: 6 167 USD \$ za zyskane QALY. Pacjenci ER-: test MammaPrint strategia dominująca. Populacja rejestru SEER: 716 USD \$ za zyskane QALY. Wyniki wrażliwe na odsetek pacjentów zaklasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka, wzrost liczby pacjentów wysokiego ryzyka zmniejszył opłacalność.</p> |
| | | | Rete`l, 2010 | 75 | Holandia | LN-, ER+ | <p>Vs. St. Gallen: MammaPrint jest strategią dominującą Vs. Adjuvant!: 4 614 € za zyskane QALY. Oszczędności wynikają z uniknięcia chemioterapii, co było częstsze niż w przypadku St. Gallen, w rezultacie jest to strategia dominująca.</p> |
| | | | Kondo, 2012 | 85 | Japonia | LN-, ER+, HER2- | <p>Vs. St. Gallen: 4 820 813 JPY za zyskany rok życia 3 873 922 JPY za zyskane QALY (próg gotowości do zapłaty z perspektywy społecznej wynosi 5 000 000 JPY (około 55 000 USD \$) na zysk QALY). Wyniki wrażliwe na zmiany założeń dot. rozkładu ryzyka i wskaźnik odległych nawrotów.</p> |
| <p>QALY (quality-adjusted life expectancy) – oczekiwana długość życia skorygowana o jakość QALY (quality-adjusted life year) – lata życia skorygowane o jakość JPY (Japanese Yen) – jen japoński AUD (Australian dollars) – Dolary australijskie CAD (Canadian dollars) – Dolary kanadyjskie</p> <p>Ocena efektywności MammaPrint vs. standardowa praktyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 badania oceniały opłacalność stosowania testu MammaPrint | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|----------|-----------------|---|---|------|------|-----------|--------|-------------|----|----------|--|---|------------|----|-----|----------|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Badanie MammaPrint jest opłacalne w całej populacji, wysoce opłacalne u pacjentów ER+, z jednoczesnym zmniejszeniem przeżycia i QALE u pacjentów z ER- w USA. Różnice wynikają z odsetka pacjentów w grupie wysokiego ryzyka (ER+: 52%, ER-:94%) (Chen 2010). • Test MammaPrint zmniejszył odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię, w grupie ER- o 6%, w grupie ER+ o 12% (Chen 2010). • Zmniejszenie stosowania chemioterapii u pacjentów z ER- spowodowało skrócenie oczekiwanej długości życia z powodu zwiększonego odsetka odległych nawrotów (Chen 2010). • Wyniki były wrażliwe na zmienność danych klinicznych (głównie odsetek pacjentów z ER-) oraz koszt chemioterapii i testu MammaPrint (Chen 2010). • Ze względu na ograniczone dane dotyczące zdolności prognostycznej testu przyjęto, że korzyści z chemioterapii u pacjentów niskiego i wysokiego ryzyka są podobne (Chen 2010). • W mieszanej populacji pacjentów z USA stosowanie testu MammaPrint przyczyniło się do zmniejszenia przeżycia, QALY i obniżenia kosztów w porównaniu do wytycznych klinicznych NIH (Oestreicher 2005). • Niższe wskaźniki przeżywalności w grupie w której zastosowano MammaPrint związane były z czułością testu. Autor badania wskazuje, że poprawa wyników klinicznych występuje przy czułości 95% i utrzymanej na tym samym poziomie swoistości. Ograniczenia badania: przypisanie pacjentów do grup niskiego/wysokiego ryzyka korzystających z MammaPrint na podstawie różnych badań (niskie szacunki swoistości i czułości w badaniu), w analizie nie rozróżniano pacjentów z ER+ i ER-. (Oestreicher 2005). • Holenderska analiza (Retel 2010): zwiększenie przeżywalności i QALY u pacjentów w strategii MammaPrint w porównaniu do leczenia zgodnie z wytycznymi St. Gallen i Adjuwant!. Stosowanie MammaPrint przyczynia się do obniżenia kosztów, w porównaniu do kosztów przy stosowaniu St. Gallen. Mniejsza liczba pacjentów otrzymywała chemioterapię nieprzynoszącą korzyści po zastosowaniu testu MammaPrint w porównaniu do St Gallen i Adjuwant! • W analizie Kondo 2012 zbadano opłacalność kryteriów MammaPrint w porównaniu z kryteriami St. Gallen z perspektywy społecznej. 10-letnie wyniki dla kohorty pacjentów z ER+, LN-, w wieku 55 lat z, wiązały się z poprawą QALE o 0,06 QALY i dodatkowym kosztem 231 385 JPY na pacjenta, prowadząc do ICER w wysokości ok.3,9 miliona JPY (43 000 USD) za każdy uzyskany QALY. Wyniki były wrażliwe na zmieniające się założenia dotyczące klasyfikacji ryzyka (niskie lub wysokie) i częstość odległych nawrotów. <p>Ocena efektywności kosztów testu MammaPrint vs. OncotypeDX</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1128 1145 1223 1177">Autor</th> <th data-bbox="1223 1145 1305 1177">QHES</th> <th data-bbox="1305 1145 1408 1177">Kraj</th> <th data-bbox="1408 1145 1700 1177">Populacja</th> <th data-bbox="1700 1145 2033 1177">Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1128 1177 1223 1305">Retel, 2012</td> <td data-bbox="1223 1177 1305 1305">66</td> <td data-bbox="1305 1177 1408 1305">Holandia</td> <td data-bbox="1408 1177 1700 1305">2 populacje na podstawie danych zebranych przez Thomassen i Fan.</td> <td data-bbox="1700 1177 2033 1305">Thomassen 2007: MammaPrint dominuje nad Oncotype DX. Fan 2006: MammaPrint dominuje nad Oncotype DX. Wysoka niepewność wyników.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 1305 1223 1406">Yang, 2012</td> <td data-bbox="1223 1305 1305 1406">72</td> <td data-bbox="1305 1305 1408 1406">USA</td> <td data-bbox="1408 1305 1700 1406">LN-, ER+</td> <td data-bbox="1700 1305 2033 1406">MammaPrint dominuje nad Oncotype DX. Czynniki wpływające na wynik nie zostały określone.</td> </tr> </tbody> </table> | Autor | QHES | Kraj | Populacja | Wyniki | Retel, 2012 | 66 | Holandia | 2 populacje na podstawie danych zebranych przez Thomassen i Fan. | Thomassen 2007: MammaPrint dominuje nad Oncotype DX. Fan 2006: MammaPrint dominuje nad Oncotype DX. Wysoka niepewność wyników. | Yang, 2012 | 72 | USA | LN-, ER+ | MammaPrint dominuje nad Oncotype DX. Czynniki wpływające na wynik nie zostały określone. |
| Autor | QHES | Kraj | Populacja | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | |
| Retel, 2012 | 66 | Holandia | 2 populacje na podstawie danych zebranych przez Thomassen i Fan. | Thomassen 2007: MammaPrint dominuje nad Oncotype DX. Fan 2006: MammaPrint dominuje nad Oncotype DX. Wysoka niepewność wyników. | | | | | | | | | | | | | | |
| Yang, 2012 | 72 | USA | LN-, ER+ | MammaPrint dominuje nad Oncotype DX. Czynniki wpływające na wynik nie zostały określone. | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|----------|-----------------|---|---|------|------|-----------|--------|--------------------|--|--|--|--|--------------|-----|----------|-----------------|--|--------------|-----|--------|-----------------|--|----------------------------|-----|----------|-----|---|-------------|-----|--------------|----------------|---|-------------------|--|--|--|--|-------------|-----|---------|--------|--|
| | | | <p>Badania efektywności kosztów porównujące Oncotype DX i MammaPrint</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka niepewność wyników badań. • Analiza Yang 2012: brak danych dotyczących czynników wpływających na wynik. Brak bezpośredniego porównania testów (bezpośrednie porównanie testów z Adjuwant!, a następnie dokonano porównania pośredniego pomiędzy MammaPrint i OncotypeDX). Kohorty w analizach nieporównywalne (Oncotype DX vs. Adjuwant! – 47% pacjentów sklasyfikowanych do gr. wysokiego ryzyka, MammaPrint vs., Adjuwant!: 74% pacjentów sklasyfikowano do gr. wysokiego ryzyka). Nieporównywalne populacje i brak przejrzystości utrudniają interpretację wyników i ważność tej analizy. • W analizie Retel 2012 wykorzystano dane retrospektywne. Wynik analizy zależny od mierzonego wyniku: <ul style="list-style-type: none"> ○ QALY: MammaPrint bardziej opłacalny ○ Zyskane lata życia: Oncotype DX bardziej opłacalny <p>Analiza wpływu na budżet testu Oncotype DX i MammaPrint</p> <table border="1" data-bbox="1128 580 2036 1299"> <thead> <tr> <th data-bbox="1128 580 1285 617">Autor</th> <th data-bbox="1285 580 1368 617">QHES</th> <th data-bbox="1368 580 1464 617">Kraj</th> <th data-bbox="1464 580 1592 617">Populacja</th> <th data-bbox="1592 580 2036 617">Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1128 617 2036 651" style="text-align: center;">Oncotype DX</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 651 1285 775">Wilson, 2012</td> <td data-bbox="1285 651 1368 775">N/A</td> <td data-bbox="1368 651 1464 775">Irlandia</td> <td data-bbox="1464 651 1592 775">LN-, ER+, HER2-</td> <td data-bbox="1592 651 2036 775">Vs. Obecna praktyka: Oncotype DX przyniesie oszczędności w europejskich systemach opieki zdrowotnej. W analizie uwzględniono tylko koszt chemioterapii i testu.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 775 1285 858">Hassan, 2011</td> <td data-bbox="1285 775 1368 858">N/A</td> <td data-bbox="1368 775 1464 858">Kanada</td> <td data-bbox="1464 775 1592 858">LN-, ER+, HER2-</td> <td data-bbox="1592 775 2036 858">Oncotype DX zmniejsza koszty. Oszczędności wynikające z obniżenia kosztów leków stosowanych w chemioterapii.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 858 1285 1010">Lacey and Hornberger, 2011</td> <td data-bbox="1285 858 1368 1010">N/A</td> <td data-bbox="1368 858 1464 1010">Irlandia</td> <td data-bbox="1464 858 1592 1010">LN-</td> <td data-bbox="1592 858 2036 1010">Vs. Standardowa praktyka: stosowanie Oncotype DX prawdopodobnie nie wpływa na zmianę kosztów (neutralne dla kosztów). 47% prawdopodobieństwo oszczędności kosztów. Oszczędności wynikają z redukcji wydatków na chemioterapię.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 1010 1285 1114">Ragaz, 2011</td> <td data-bbox="1285 1010 1368 1114">N/A</td> <td data-bbox="1368 1010 1464 1114">Kanada i USA</td> <td data-bbox="1464 1010 1592 1114">LN- i LN+, ER+</td> <td data-bbox="1592 1010 2036 1114">Oncotype DX zmniejsza wydatki w Kanadzie i USA. Oszczędności wynikają z redukcji wydatków na chemioterapię.</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1128 1114 2036 1147" style="text-align: center;">MammaPrint</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 1147 1285 1299">Zarca, 2009</td> <td data-bbox="1285 1147 1368 1299">N/A</td> <td data-bbox="1368 1147 1464 1299">Francja</td> <td data-bbox="1464 1147 1592 1299">LN 1-2</td> <td data-bbox="1592 1147 2036 1299">Vs. Obecna praktyka: Test MammaPrint zmniejsza wydatki. Oszczędności wynikają z redukcji wydatków na chemioterapię. Wyniki są wrażliwe na względne zastosowanie St. Gallen i Adjuwant!.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Analizy wpływu na budżet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza przeprowadzona w Kanadzie i USA wykazała oszczędność kosztów w związku ze stosowaniem testu Oncotype DX. | Autor | QHES | Kraj | Populacja | Wyniki | Oncotype DX | | | | | Wilson, 2012 | N/A | Irlandia | LN-, ER+, HER2- | Vs. Obecna praktyka: Oncotype DX przyniesie oszczędności w europejskich systemach opieki zdrowotnej. W analizie uwzględniono tylko koszt chemioterapii i testu. | Hassan, 2011 | N/A | Kanada | LN-, ER+, HER2- | Oncotype DX zmniejsza koszty. Oszczędności wynikające z obniżenia kosztów leków stosowanych w chemioterapii. | Lacey and Hornberger, 2011 | N/A | Irlandia | LN- | Vs. Standardowa praktyka: stosowanie Oncotype DX prawdopodobnie nie wpływa na zmianę kosztów (neutralne dla kosztów). 47% prawdopodobieństwo oszczędności kosztów. Oszczędności wynikają z redukcji wydatków na chemioterapię. | Ragaz, 2011 | N/A | Kanada i USA | LN- i LN+, ER+ | Oncotype DX zmniejsza wydatki w Kanadzie i USA. Oszczędności wynikają z redukcji wydatków na chemioterapię. | MammaPrint | | | | | Zarca, 2009 | N/A | Francja | LN 1-2 | Vs. Obecna praktyka: Test MammaPrint zmniejsza wydatki. Oszczędności wynikają z redukcji wydatków na chemioterapię. Wyniki są wrażliwe na względne zastosowanie St. Gallen i Adjuwant!. |
| Autor | QHES | Kraj | Populacja | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wilson, 2012 | N/A | Irlandia | LN-, ER+, HER2- | Vs. Obecna praktyka: Oncotype DX przyniesie oszczędności w europejskich systemach opieki zdrowotnej. W analizie uwzględniono tylko koszt chemioterapii i testu. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hassan, 2011 | N/A | Kanada | LN-, ER+, HER2- | Oncotype DX zmniejsza koszty. Oszczędności wynikające z obniżenia kosztów leków stosowanych w chemioterapii. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lacey and Hornberger, 2011 | N/A | Irlandia | LN- | Vs. Standardowa praktyka: stosowanie Oncotype DX prawdopodobnie nie wpływa na zmianę kosztów (neutralne dla kosztów). 47% prawdopodobieństwo oszczędności kosztów. Oszczędności wynikają z redukcji wydatków na chemioterapię. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ragaz, 2011 | N/A | Kanada i USA | LN- i LN+, ER+ | Oncotype DX zmniejsza wydatki w Kanadzie i USA. Oszczędności wynikają z redukcji wydatków na chemioterapię. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zarca, 2009 | N/A | Francja | LN 1-2 | Vs. Obecna praktyka: Test MammaPrint zmniejsza wydatki. Oszczędności wynikają z redukcji wydatków na chemioterapię. Wyniki są wrażliwe na względne zastosowanie St. Gallen i Adjuwant!. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|---------|----------|-----------------|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Analizy przeprowadzone w Irlandii wykazały przybliżoną neutralność kosztów lub oszczędność kosztów. • Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wykazało, że Oncotype DX zmniejsza koszty, przy założeniu, że 40% badanych pacjentów jest sklasyfikowanych do kategorii niskiego ryzyka nawrotu. • Oszczędności wynikają głównie z ograniczenia stosowania chemioterapii. • W japońskim badaniu (Kondo 2008) wykazano zwiększenie kosztów w związku z zastosowaniem testu Oncotype DX. <p><u>Podsumowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Większość badań była wysokiej jakości. • Zastosowanie profilowania ekspresji genów do prowadzenia terapii adiuwantowej jest opłacalne (przynosi oszczędności). • Oncotype DX vs. obecna praktyka: u pacjentów z wczesnym rakiem piersi ER+ w różnych krajach test Oncotype DX jest opłacalny. • Profil opłacalności MammaPrint jest bardziej złożony. • Analizy wpływu na budżet wykazały, że testy wielogenowe prawdopodobnie były neutralne pod względem kosztów lub obniżały koszty przy większości założeń (USA, Wielka Brytania, Kanada, Irlandia i Singapur w przypadku Oncotype DX oraz Francja w przypadku MammaPrint). • Dokładność testu ma znaczący wpływ na opłacalność, ze względu na alokację pacjentów do grup ryzyka i zastosowanie adekwatnego leczenia. • Opłacalność testów wielogenowych jest wrażliwa na rozkład ryzyka nawrotu w populacji chorych. • Stosowanie Oncotype DX jest opłacalne w podejmowaniu decyzji dotyczących chemioterapii, niezależnie od kosztów lokalnych i lokalnej praktyki klinicznej. • Zaleca się stosowanie Oncotype DX u pacjentów ER+ we wczesnym stadium raka piersi (korzyści niwelują koszty nabycia testu). • MammaPrint może być opłacalny w populacji pacjentów ER+ we wczesnym stadium raka piersi. • Rutynowe stosowanie testów jest oszczędne lub opłacalne w porównaniu do konwencjonalnych metod. • Korzyści ze stosowania testów wynikają z optymalnego zastosowania chemioterapii uzupełniającej i ograniczenia wykorzystania chemioterapii. • Wyniki są wrażliwe na zmiany w częstości przepisywania chemioterapii, kosztach chemioterapii i rozkładzie ryzyka nawrotu u pacjentów. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania nie spełniały kryterium QHES w zakresie ryzyka błędu systematycznego. • W kilku analizach nie opisano modelu i przyjętych założeń. • Niższe oceny jakości otrzymały badania z wątpliwymi źródłami danych. <p>Badania z ograniczonymi analizami wrażliwości i brakiem przejrzystości oceniono jako niskiej jakości.</p> |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|--|--|--|--|
| <p>Ward 2013³⁶² (część ekonomiczna)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Program Health Technology Assessment National Institute for Health Research</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności kosztów nowych testów GEP oraz rozszerzonych testów IHC</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny literatury w ramach raportu HTA przeszukano bazy: EMBASE (via Ovid SP), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), NHS Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment (HTA) database, BIOSIS (via Ovid SP), Web of Science analizy efektywności kosztów <p><u>Populacja:</u> pacjentki z Anglii i Walii we wczesnym stadium nowotworu piersi</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OncotypeDX MammaPrint BluePrint PAM50 BCI Randex BCA Mammostrat IHC4 NPI+ <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa praktyka w UK (w zależności od rozpatrywanego Trustu, obejmuje zastosowanie Adjuvant! Online i/lub wytyczne oparte na NPI co do podawania chemioterapii adjuwantowej). | <p><u>Włączone badania:</u></p> <p>Kryteria włączenia do danej analizy spełniało łącznie 32 publikacje oceniające skuteczność testów prognostycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dla Oncotype DX: 12 badań (13 cytowań, głównie badania retrospektywne) – 11 pełnych prac recenzowanych i 2 abstrakty (5 dotyczyło walidacji klinicznej, pozostałych 8 użyteczności klinicznej): <ol style="list-style-type: none"> Ademuyiwa 2011 (USA) – n=276 A bain 2010 (USA/Kanada) – n=367 Cuzick 2011 (wielonarodowe, również UK) – n= 1125 Dowsett 2010 (wielonarodowe, również UK) – n=1231 Geffen 2009 (Izrael) – n=25 Holt 2011 (abstrakt, UK) – n=106 Kelly 2010 (USA) – n=309 Lo 2010 (USA) – n=89 Tang 2011/Mamounas 2010 (USA) – n=1319 Tang 2010 (abstrakt, USA) – n=625 Toi 2010 (Japonia) – n=200 Yorozuya 2010 (Japonia) – n=40 <ul style="list-style-type: none"> Większość uczestników ww. badań była ER+ i LN-, a ich | <p><u>Wnioski dotyczące efektywności kosztowej zastosowania testów profilowania ekspresji genów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cztery testy z najlepiej rozwiniętą bazą danych klinicznych zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej. Podstawowa analiza porównująca OncotypeDX i IHC4 z obecną praktyką kliniczną w Anglii i Walii wykazała, że: <ul style="list-style-type: none"> szacunkowy koszt chemioterapii adjuwantowej kierowanej przy użyciu Oncotype DX oszacowano na 29 503 £ za uzyskany QALY w porównaniu z obecną praktyką kliniczną, przy założeniu, że test oferowano wszystkim kobietom z ER+, LN-, HER2-we wczesnym raku piersi. Zakłada się, że test ten ma zdolność predykcyjną, tj. pacjenci w grupie wysokiego ryzyka odnoszą relatywnie więcej korzyści z chemioterapii niż pacjenci z grup niskiego ryzyka; test IHC4 był dominujący w porównaniu z obecną praktyką kliniczną, zapewniając więcej QALY przy niższych kosztach W analizie inkrementalnej, kiedy decyzja o leczeniu z zastosowaniem Oncotype DX była porównywana do decyzji podjętej przy zastosowaniu IHC4, ICER zwiększył się do 64 111 GBP za uzyskane QALY. Koszt inkrementalny leczenia prowadzonego przy zastosowaniu Oncotype DX wynosił 9 774 GBP za zyskane QALY w porównaniu do obecnej praktyki klinicznej oraz 31 125 GBP za QALY w porównaniu do IHC4 (przy założeniu, że test miał zdolność predykcyjną). Kluczowym obszarem niepewności jest to czy dane testy mają wyłącznie charakter prognostyczny czy również zdolność predykcyjną. Uwzględnione analizy ekonomiczne sugerują, że test IHC4 w zakresie podjęcia decyzji o dodatkowym leczeniu miał największy potencjał, aby być efektywnym kosztowo przy prognozie gotowości do płacenia (WTP) = 20 000 GBP. Jednakże dowody dla ww. testu są słabsze niż dla Oncotype DX. Nie odnaleziono dowodów na zdolność predykcyjną testu IHC4. W przypadku analizy badawczej dot. Mammostrat i MammaPrint, ICER dla Mammostrat wynosił ok. 28 000 GBP za uzyskane QALY w porównaniu do obecnej praktyki, przy założeniu, że został zaoferowany wszystkim kobietom we wczesnym stadium raka piersi z ER+, LN- i HER2-. Inna analiza badawcza wykazała, że to MammaPrint ma potencjał do bycia opłacalnym, jednak wykorzystane dane wzbudzały wiele niepewności, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski. <p><u>Ograniczenia analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w żadnym z badań nie zidentyfikowano wszystkich danych dot. zastosowania określonego testu – model ekonomiczny wymagał więc połączenia danych klinicznych z kilku różnych źródeł w celu modelowania, w jaki sposób wyniki nowych testów przekładają się na końcowe wyniki w formie QALY; jednym z kluczowych obszarów niepewności jest to, czy zastosowane testy są prognostyczne lub czy przewidują korzyści z chemioterapii (tj. czy pozwalają na identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka, którzy uzyskaliby większą względną korzyść z chemioterapii) – wskaźnik ICER był bardzo wrażliwy na ww. założenie. |

³⁶² Ward, S., Scope, A., Rafia, R., Pandor, A., Harnan, S., Evans, P., & Wyld, L. (2013). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment*, 17(44).

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|---------|----------|---|--------|
| | | <p>średnia wieku wahała się w granicach 50-60 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Najwięcej badań dotyczyło małych prób (25-367 uczestników). • Okres obserwacji był krótki lub nie był odnotowywany w ww. badaniach, za wyjątkiem Dowsett 2010 (9 lat) i Mamounas 2010 i Tang 2011 (minimum 10 lat). • Dla MammaPrint: 7 badań (głównie dane obserwacyjne, analizy retrospektywne): <ol style="list-style-type: none"> 1. Bueno-de-Mesquita 2009 (Holandia) – n=123 2. Gevensleben 2010 (Niemcy) – n=140 3. Ishitobi 2010 (Japonia) – n=102 4. Kok 2010 (Holandia) – n=272 5. Kunz 2011 (Niemcy) – n=44 6. Mook 2010 (Holandia) – n=148 7. Na 2011 (Korea) – n=36 • Dla PAM50: 6 badań (7 cytowań): <ol style="list-style-type: none"> 1. Bernard 2011 oraz Martin 2011 – n=793 2. Cheang 2011 (Kanada) – n=476 3. Chia 2011 (Kanada/USA) – n=NR 4. Ebbert 2011 (USA) – n=171 5. Nielsen 2010 (Kanada) – n=786 | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|---|---|--|--|--|-------------------|------|-------------|------------|---------------|-------------------|--|--|--|--|-----------------|-----|------------------|---------------|-------------------------------------|------------|-----|------------------|---------------|--------------------------------------|------------|--------|------------------|---|---------------|----------------|---------|------------------|---------------------------|---|----------------|---------|------------------|--------------------|-------------|
| | | <p>6. Parker 2009 (Kanada/USA) – n=950</p> <ul style="list-style-type: none"> Dla MammaPrint I BluePrint: 1 abstrakt: Stork-Sloots 2009 Dla Breast Cancer Index (BCI): 1 badanie: Jerevall 2011 (Szwecja) – n=588 Dla Randox: jedynie dane od wytwórcy, Dla Mammostrat: 3 badania retrospektywne: <ol style="list-style-type: none"> Bartlett 2010 (UK) – n=1540 Ring 2006 (USA) – n=1109 Ross 2008 – n=1267 Dla IHC4: 1 badanie: Cuzick 2011 (wielonarodowe i UK) – n=1911 <p>NPI+ : informacje od wytwórców (n=3)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Hornberger 2012³⁶³ (część ekonomiczna)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Genomic Health, Inc.</p> <p><u>Cel:</u> Odnalezienie dowodów naukowych potwierdzających wprowadzenie zmiany w praktyce klinicznej lub ekonomicznego wpływu z wprowadzenia stratyfikacji ryzyka</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny przeszukano bazę Pubmed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Cochrane, Institute of Scientific Information Web of Science oraz American Society of Clinical Oncology, the San Antonio Breast Cancer Symposium, and the European Society of Medical Oncology oraz badania w toku www.clinicaltrials.gov. <p><u>Perspektywa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hornberger 2005, Lyman 2007, Kondo 2008, Kondo 2011, Kondo 2012: społeczna w USA | <p>• Aanaliza ekonomiczna (n=14)</p> <p>• Wartość ekonomiczną dla 21-genowego testu GEP oceniono w 8 badaniach: Hornberger 2005, Lyman 2007, Klang 2010, Kondo 2008, Kondo 2011, Tsoi 2010, Hornberger 2011, Lamond 2012</p> <p>Wartość ekonomiczną dla 70-genowego testu GEP oceniono w 3 badaniach: Retel 2010, Chen 2010, Kondo 2012.</p> | <p>Analiza ekonomiczna</p> <table border="1" data-bbox="1128 855 2033 1329"> <thead> <tr> <th data-bbox="1128 855 1303 911">Autor/rok badania</th> <th data-bbox="1303 855 1438 911">Kraj</th> <th data-bbox="1438 855 1572 911">Interwencja</th> <th data-bbox="1572 855 1805 911">Komparator</th> <th data-bbox="1805 855 2033 911">Koszt za QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1128 911 2033 943" style="text-align: center;">OncotypeDX</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 943 1303 1023">Hornberger 2005</td> <td data-bbox="1303 943 1438 1023">USA</td> <td data-bbox="1438 943 1572 1023">Wskaźnik nawrotu</td> <td data-bbox="1572 943 1805 1023">Wytyczne NCCN</td> <td data-bbox="1805 943 2033 1023">2028\$ zaoszczędzonych lat życia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 1023 1303 1098">Lyman 2007</td> <td data-bbox="1303 1023 1438 1098">USA</td> <td data-bbox="1438 1023 1572 1098">Wskaźnik nawrotu</td> <td data-bbox="1572 1023 1805 1098">Wytyczne NCCN</td> <td data-bbox="1805 1023 2033 1098">>2000\$ zaoszczędzonych lat życia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 1098 1303 1173">Klang 2010</td> <td data-bbox="1303 1098 1438 1173">Izrael</td> <td data-bbox="1438 1098 1572 1173">Wskaźnik nawrotu</td> <td data-bbox="1572 1098 1805 1173">Postępowanie przed i po teście (standardowa praktyka)</td> <td data-bbox="1805 1098 2033 1173">10 770\$/QALY</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 1173 1303 1278">Kondo 2008 (1)</td> <td data-bbox="1303 1173 1438 1278">Japonia</td> <td data-bbox="1438 1173 1572 1278">Wskaźnik nawrotu</td> <td data-bbox="1572 1173 1805 1278">Wytyczne NCCN i St Gallen</td> <td data-bbox="1805 1173 2033 1278">Wytyczne NCCN: 26 065\$/QALY St Gallen: 10 774 \$/QALY</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 1278 1303 1329">Kondo 2001 (2)</td> <td data-bbox="1303 1278 1438 1329">Japonia</td> <td data-bbox="1438 1278 1572 1329">Wskaźnik nawrotu</td> <td data-bbox="1572 1278 1805 1329">Wytyczne St Gallen</td> <td data-bbox="1805 1278 2033 1329">3848\$/QALY</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | Autor/rok badania | Kraj | Interwencja | Komparator | Koszt za QALY | OncotypeDX | | | | | Hornberger 2005 | USA | Wskaźnik nawrotu | Wytyczne NCCN | 2028\$ zaoszczędzonych lat życia | Lyman 2007 | USA | Wskaźnik nawrotu | Wytyczne NCCN | >2000\$ zaoszczędzonych lat życia | Klang 2010 | Izrael | Wskaźnik nawrotu | Postępowanie przed i po teście (standardowa praktyka) | 10 770\$/QALY | Kondo 2008 (1) | Japonia | Wskaźnik nawrotu | Wytyczne NCCN i St Gallen | Wytyczne NCCN: 26 065\$/QALY St Gallen: 10 774 \$/QALY | Kondo 2001 (2) | Japonia | Wskaźnik nawrotu | Wytyczne St Gallen | 3848\$/QALY |
| Autor/rok badania | Kraj | Interwencja | Komparator | Koszt za QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OncotypeDX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hornberger 2005 | USA | Wskaźnik nawrotu | Wytyczne NCCN | 2028\$ zaoszczędzonych lat życia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lyman 2007 | USA | Wskaźnik nawrotu | Wytyczne NCCN | >2000\$ zaoszczędzonych lat życia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Klang 2010 | Izrael | Wskaźnik nawrotu | Postępowanie przed i po teście (standardowa praktyka) | 10 770\$/QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kondo 2008 (1) | Japonia | Wskaźnik nawrotu | Wytyczne NCCN i St Gallen | Wytyczne NCCN: 26 065\$/QALY St Gallen: 10 774 \$/QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kondo 2001 (2) | Japonia | Wskaźnik nawrotu | Wytyczne St Gallen | 3848\$/QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁶³ Hornberger, J., Alvarado, M. D., Rebecca, C., Gutierrez, H. R., Yu, T. M., & Gradishar, W. J. (2012). *Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review.* *J Natl Cancer Inst*, 104(14), 1068-1079. doi:10.1093/jnci/djs261

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | |
|---|--|---------------------------|---|--------------|---------------------------|--|--|--------------------|--------------|---------------------------|--|--|
| w raku piersi we wczesnym stadium. | <ul style="list-style-type: none"> Klang 2010, Lamond 2012: systemu opieki zdrowotnej Tsoi 2010, Hornberger 2011, Retel 2010, Chen 2010: płatnika opieki zdrowotnej <p><u>Populacja:</u> pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium</p> <p><u>Interwencja:</u> Testy do profilowania ekspresji genów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Oncotype DX (21-genowy test) MammaPrint (70-genowy test) Molecular Grade Index (5-genowy test) Mammostrat – panel przeciwciał immunohistochemicznych obejmujący 5 przeciwciał BreastOncPx (14-genowy test) Adjuvant! Online – nie obejmuje oceny biomarkerów molekularnych <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka – podejmowanie decyzji w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, decyzje zespołu multidyscyplinarnego Adjuvant! Online (1 badanie) | | <table border="1"> <tr> <td>Tsoi 2012</td> <td>Kanada</td> <td>Wskaźnik nawrotu</td> <td>Adjuvant! Online</td> <td>63054\$/QALY</td> </tr> </table> | | | | | Tsoi 2012 | Kanada | Wskaźnik nawrotu | Adjuvant! Online | 63054\$/QALY |
| | | | Tsoi 2012 | Kanada | Wskaźnik nawrotu | Adjuvant! Online | 63054\$/QALY | | | | | |
| | | | <table border="1"> <tr> <td>Hornberger 2011</td> <td>USA</td> <td>Wskaźnik nawrotu</td> <td>Metaanaliza standardowej praktyki klinicznej bez testu</td> <td>1160\$ zaoszczędzonych lat życia</td> </tr> </table> | | | | | Hornberger 2011 | USA | Wskaźnik nawrotu | Metaanaliza standardowej praktyki klinicznej bez testu | 1160\$ zaoszczędzonych lat życia |
| | | | Hornberger 2011 | USA | Wskaźnik nawrotu | Metaanaliza standardowej praktyki klinicznej bez testu | 1160\$ zaoszczędzonych lat życia | | | | | |
| | | | <table border="1"> <tr> <td>Lamond 2012</td> <td>Kanada</td> <td>Wskaźnik nawrotu</td> <td>Standardowa praktyka kliniczna</td> <td>9591\$/QALY</td> </tr> </table> | | | | | Lamond 2012 | Kanada | Wskaźnik nawrotu | Standardowa praktyka kliniczna | 9591\$/QALY |
| | | | Lamond 2012 | Kanada | Wskaźnik nawrotu | Standardowa praktyka kliniczna | 9591\$/QALY | | | | | |
| | | | MammaPrint | | | | | | | | | |
| | | | <table border="1"> <tr> <td>Retel 2010</td> <td>Europa</td> <td>Sygnatura ekspresji genów</td> <td>Wytyczne St Gallen lub Adjuvant! Online</td> <td>Wytyczne St Gallen 1110€/QALY Adjuvant! Online 4614€/QALY</td> </tr> </table> | | | | | Retel 2010 | Europa | Sygnatura ekspresji genów | Wytyczne St Gallen lub Adjuvant! Online | Wytyczne St Gallen 1110€/QALY Adjuvant! Online 4614€/QALY |
| | | | Retel 2010 | Europa | Sygnatura ekspresji genów | Wytyczne St Gallen lub Adjuvant! Online | Wytyczne St Gallen 1110€/QALY Adjuvant! Online 4614€/QALY | | | | | |
| | | | <table border="1"> <tr> <td>Chen 2010</td> <td>USA</td> <td>Sygnatura ekspresji genów</td> <td>Adjuvant! Online</td> <td>10000\$/QALY</td> </tr> </table> | | | | | Chen 2010 | USA | Sygnatura ekspresji genów | Adjuvant! Online | 10000\$/QALY |
| Chen 2010 | USA | Sygnatura ekspresji genów | Adjuvant! Online | 10000\$/QALY | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td>Kondo 2012</td> <td>Japonia</td> <td>Sygnatura ekspresji genów</td> <td>Wytyczne St Gallen</td> <td>55556\$/QALY</td> </tr> </table> | | | | | Kondo 2012 | Japonia | Sygnatura ekspresji genów | Wytyczne St Gallen | 55556\$/QALY | | | |
| Kondo 2012 | Japonia | Sygnatura ekspresji genów | Wytyczne St Gallen | 55556\$/QALY | | | | | | | | |
| <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wynik dla testu 21-genowego GEP był opłacalny kosztowo w porównaniu z wytycznymi zalecanymi w Stanach Zjednoczonych, analizowanymi z perspektywy społecznej (Hornberger 2005, Lyman 2007) lub z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej (Hornberger 2011). Stratyfikacja ryzyka wg testu 21-genowego zwiększała koszty w analizach ekonomicznych z Japonii, Kanady i Izraela, a efektywność kosztowa wahała się między 3 848 \$ a 63 054 \$. W porównaniu z leczeniem opartym na wytycznych St Gallen, efektywność kosztowa testu 70-genowego GEP wyniosła 55 556 \$ za uzyskane QALY w Japonii z perspektywy społecznej (Kondo 2012), natomiast test był oszczędny kosztowo w analizie z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej w Europie (Retel 2010). Z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej w USA i w porównaniu z zaleceniami opartymi na Adjuvant! Online, efektywność kosztowa testu 70-genowego wynosiła ok. 10 000 \$ za uzyskane QALY (Chen 2010). <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak jasnych ram oceny badań w połączeniu z niespójnością w raportowaniu ustaleń uniemożliwiło wiarygodną ocenę badań. Zamiast tego zastosowano proste i bezpośrednie podejście do dokumentowania, czy takie badania zostały przeprowadzone. W dwóch innych odnalezionych badaniach (Retel 2012, Yang 2012) oceniono wpływ na zdrowie innych testów GEP, jednakże nie zostały one zatwierdzone przez agencję regulacyjną lub przeprowadzone w laboratorium, które ma certyfikat Clinical Laboratory Improvement Amendment ich wydajność analityczna i skuteczność kliniczna nie zostały ocenione, to nie uwzględniono ich w analizie. | | | | | | | | | | | | |
| Smartt 2010 ³⁶⁴ | <u>Charakterystyka badania:</u> | <u>Oncotype DX:</u> | Zidentyfikowano 26 badań, w tym 2 badania odnoszą się do aspektów ekonomicznych | | | | | | | | | |

³⁶⁴ Smartt P. (2010) A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer HSAC Report 2010; 3(16)

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|------------|------------------------------|-------------|-------------|------------|--------|---------|---|-----|---|----|----|---|----|-----|---|----|----|---|----|----------------|-----|-----------|------------|------------|-----------|------------|-----|-----------|------------|------------|-----------|------------|-------------------------|--|-------------|------------|------------|-----------|-----------|
| <p>(część ekonomiczna)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The New Zealand Ministry of Health</p> <p><u>Cel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • podsumowanie pierwotnego przeglądu systematycznego (Marchionni 2008), • aktualizacja wyszukiwania | <ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny 2007-2009 (aktualizacja przeglądu systematycznego z 2008 r.). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie dotyczące wyłącznie biologii raka (np. jeśli nie były badaniami klinicznymi). • Badania nie odnoszące się do testów GEP, tj. Oncotype DX, MammaPrint, H/I. • Badania nie odnoszące się do oryginalnych danych lub oryginalnych analiz danych. • Badania nie obejmujące pacjentów z rakiem piersi. • Badania w innym języku niż angielski. • Badania z niejasnym dostępem. • Badania nie dotyczące żadnego z kluczowych pytań przeglądu. • Artykuły redakcyjne, listy, komentarze i artykuły informacyjne. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oncotype DX • MammaPrint <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowa praktyka Wytyczne | <ul style="list-style-type: none"> • Oceniono wpływ wie kości guza testem 21-genowym na aspekty ekonomiczne. • Populacja: brazylijskie kobiety z rakiem piersi, LN0, ER+. • Perspektywa: płatnika • Analizowano wydatki w dwóch hipotetycznych kohortach: <ul style="list-style-type: none"> – z dostępem do testu 21-genowego – bez dostępu do testu 21-genowego • Założenia dotyczące stosowania chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> – w grupie kobiet bez dostępu do testu na podstawie wyników ankiety – w grupie z dostępem do testu pacjenci z pośrednim lub wysokim RS otrzymają chemioterapię, podczas gdy pacjenci z niskim RS nie. <p><u>MammaPrint:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza wpływu na budżet • Pacjenci: wczesny rak piersi • Model: Markowa • Cel: wykazanie wpływu zastosowania testu MammaPrint na budżet • Badanie miało na celu wykazanie redukcji kosztów po zastosowaniu testu MammaPrint w związku z redukcją chemioterapii. | <ul style="list-style-type: none"> • Oncotype DX: 1 badanie – Prisco 2009 (abstrakt) • MammaPrint: 1 badanie –Zarca 2009 (abstrakt) <p><u>Oncotype DX (Prisco 2009):</u></p> <p>Koszty hipotetycznych kohort z dostępem i bez dostępu do Oncotype DX</p> <table border="1" data-bbox="1128 312 2033 612"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dostępność testu 21-genowego</th> <th>T</= 1,0 cm</th> <th>T ,1–2,0 cm</th> <th>T 2,1–4 cm</th> <th>T>4 cm</th> <th>Wszyscy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">N pacjentów otrzymujących chemioterapię</td> <td>Nie</td> <td>5</td> <td>41</td> <td>33</td> <td>5</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>Tak</td> <td>7</td> <td>23</td> <td>16</td> <td>3</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Koszty (US \$)</td> <td>Nie</td> <td>12 557,01</td> <td>190 226,63</td> <td>389 392,88</td> <td>89 395,73</td> <td>681 572,25</td> </tr> <tr> <td>Tak</td> <td>54 843,91</td> <td>212 853,33</td> <td>270 251,21</td> <td>64 262,37</td> <td>602 210,82</td> </tr> <tr> <td>Różnica kosztów (US \$)</td> <td></td> <td>- 42 286,90</td> <td>-22 626,70</td> <td>119 141,67</td> <td>25 133,36</td> <td>79 361,43</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>MammaPrint:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W modelu podstawowym oszacowano średnie oszczędności wynoszące 9 043 € na 100 pacjentów rocznie. • Wyniki były wrażliwe na cenę chemioterapii, zastosowane wytyczne (np. St. Gallen, Adjuvant!) oraz zmniejszenie ryzyka związanego z chemioterapią. <p><u>Wnioski:</u></p> <p><u>Oncotype DX:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki analizy ekonomicznej sugerują, że ogólnie test 21-genowy mógłby oszczędzić koszty w Brazylii z punktu widzenia płatników zewnętrznych. • Testy mogą faktycznie zwiększyć bezpośrednie koszty medyczne u pacjentów z guzami ER+, LN0, T1 i obniżyć koszty u pacjentów z guzami > 2 cm. <p><u>MammaPrint:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Autorzy sugerują, że korzyści ze stosowania MammaPrint mogą być wyższe w przyszłości. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niska jakość badań, badania retrospektywne, bez zaślepienia. • Mała liczebność populacji w badaniach prospektywnych. • Niejednorodna populacja pacjentów. • Szeroki zakres przeglądu, różnorodność technologii i nowatorski charakter testów wykluczają dogłębną ocenę wszystkich aspektów badanych testów. • W przeglądzie uwzględniono abstrakty badań (brak pełnych tekstów), na podstawie których brak możliwości oceny jakości badań. | | Dostępność testu 21-genowego | T</= 1,0 cm | T ,1–2,0 cm | T 2,1–4 cm | T>4 cm | Wszyscy | N pacjentów otrzymujących chemioterapię | Nie | 5 | 41 | 33 | 5 | 84 | Tak | 7 | 23 | 16 | 3 | 49 | Koszty (US \$) | Nie | 12 557,01 | 190 226,63 | 389 392,88 | 89 395,73 | 681 572,25 | Tak | 54 843,91 | 212 853,33 | 270 251,21 | 64 262,37 | 602 210,82 | Różnica kosztów (US \$) | | - 42 286,90 | -22 626,70 | 119 141,67 | 25 133,36 | 79 361,43 |
| | Dostępność testu 21-genowego | T</= 1,0 cm | T ,1–2,0 cm | T 2,1–4 cm | T>4 cm | Wszyscy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N pacjentów otrzymujących chemioterapię | Nie | 5 | 41 | 33 | 5 | 84 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Tak | 7 | 23 | 16 | 3 | 49 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszty (US \$) | Nie | 12 557,01 | 190 226,63 | 389 392,88 | 89 395,73 | 681 572,25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Tak | 54 843,91 | 212 853,33 | 270 251,21 | 64 262,37 | 602 210,82 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Różnica kosztów (US \$) | | - 42 286,90 | -22 626,70 | 119 141,67 | 25 133,36 | 79 361,43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--|--|--|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|-------------|------|-----------------------|------------------------|---------------------|-------------|------------|-------------|------|---|--|--|-------|------------------|------------|-----|-------------|-------------------------|---------------------|-------|
| <p>Marchionni 2008b³⁶⁵ (część ekonomiczna)</p> <p>Kraj: USA</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</p> <p><u>Cel:</u> ocena testów opartych na ekspresji genów w aspekcie poprawy dokładności prognozy, wyboru leczenia i wyników zdrowotnych u kobiet ze zdiagnozowanym rakiem piersi we wczesnym stadium. W tym: odp na pytanie 4b: Jakże są skutki zastosowania dwóch testów (MammaPrint i Oncotype DX) w odniesieniu do m.in. kosztów leczenia? 4d: Jakże prognozy wykonano w opublikowanych analizach</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Raport HTA. Część ekonomiczna: efektywności kosztów (użyteczności kosztów) <p><u>Koszty:</u> w \$</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Badania dotyczące wyłącznie raka piersi. Badania nie obejmowały Oncotype DX ani MammaPrint. Badania nie obejmowały oryginalnych danych ani oryginalnych analiz danych. Badania nie obejmujące kobiet z rakiem piersi. Badania w innym języku niż angielski; Badania nie dotyczące kluczowych pytań. Listy do redaktora i redakcji, bez oryginalnych danych. <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rak piersi we wczesnym stadium <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oncotype DX MammaPrint <p><u>Komparatory:</u> Wytyczne: NCCN lub NIH</p> | <ul style="list-style-type: none"> Trzy artykuły (Hornberger 2005³⁶⁶, Lyman 2007³⁶⁷, Oestreicher 2005³⁶⁸) dotyczyły efektywności kosztów testów profilowania ekspresji genów. Koszt testu Oncotype DX wynosił 3 000 \$. <p><u>Oncotype DX</u> Hornberger 2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności kosztów. Model Markowa. Oszacowanie dodatkowych korzyści, kosztów i opłacalności z korzystania z Onkotype DX w celu lepszego przypisania ryzyka przeżycia wolnego od nawrotów związanych z rakiem piersi we wczesnym stadium. Ocena czynników wpływających na potencjalne korzyści i efektywne wykorzystanie wyniku testu 21-genowego. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi, LN-, ER+ otrzymujący chemioterapię vs. nieotrzymujący chemioterapii. Klasyfikacja do grup ryzyka przy użyciu testu (RS). <p>Lyman 2007:</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności kosztów. | <ul style="list-style-type: none"> Badanie Hornberger 2005 wykazało, że zastosowanie 21-genowego testu RT-PCR (Oncotype DX) do przeklasyfikowania pacjentów było efektywne kosztowo dla tych, którzy według kryteriów NCCN z 2005 r. zostali zaklasyfikowani do niskiego ryzyka (31 452 \$ za QALY) i był oszczędny kosztowo dla tych, którzy zostali zdefiniowani przez kryteria NCCN jako wysokie ryzyko. Badanie Lyman 2007 wykazało, że zastosowanie 21-genowego testu RT-PCR (Oncotype DX) było związane ze współczynnikiem użyteczności kosztów wynoszącym 4 432 \$ za QALY w porównaniu ze stosowaniem samego tamoksyfenu oraz ze wzrostem 1,71 QALY z oszczędnościami kosztów netto w porównaniu z chemioterapią plus tamoksyfenem. Badanie Oestreicher 2005 porównywało efektywność kosztową testu GEP MammaPrint z wytycznymi amerykańskimi National Institutes of Health (NIH) w zakresie identyfikacji pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium, którym potencjalnie chemioterapia adjuwantowa mogłaby przynieść korzyść. Prognozowano, że test GEP przyniesie gorsze wyniki przeżycia skorygowanego o jakość niż wytyczne NIH (9,68 vs. 10,08 QALY) i niższe całkowite koszty (29 754 \$ wobec 32 646 \$). W celu poprawy przeżycia skorygowanego o jakość (QALY), test GEP musiałby mieć czułość wynoszącą co najmniej 95% do wykrywania pacjentów wysokiego ryzyka, a także mieć swoistość co najmniej 51%. <p>Porównanie badań ekonomicznych</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Test</th> <th>Komparator (wytyczne)</th> <th>Oceniane wyniki ekonomiczne</th> <th>Szacowana różnica kosztów</th> <th>Szacowana różnica w średnic h QALY</th> <th>Zaufanie (Confidence) do analizy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hornberger 2005</td> <td>Oncotype DX</td> <td>NCCN</td> <td>Koszt, QALY, DRFS, OS</td> <td>2 028 \$ na korzyść RS</td> <td>0,086 na korzyść RS</td> <td>Umiarkowane</td> </tr> <tr> <td>Lyman 2007</td> <td>Oncotype DX</td> <td>NCCN</td> <td>Koszt, LYS, C/E, ΔKosztów, ΔLYS, ΔC/E LYS, QALY</td> <td>RS = 4 272 \$ vs. Tam RS = - 2 255 \$ vs. CHT+TAM</td> <td>RS = +0,97 vs. Tam RS = +1,71 vs. CHT+TAM</td> <td>Słabe</td> </tr> <tr> <td>Oestreicher 2005</td> <td>MammaPrint</td> <td>NIH</td> <td>Koszt, QALY</td> <td>2 882 \$ na korzyść GEP</td> <td>0,22 na korzyść NIH</td> <td>Silne</td> </tr> </tbody> </table> <p>QALY = Quality Adjusted Life Years (lata życia skorygowane o jakość); NCCN = National Comprehensive Cancer Network; DRFS = Distant Recurrence-Free Survival (odległe przeżycie bez nawrotów); OS = Overall Survival (Ogólne przeżycie); RS = Recurrence Score (wynik nawrotu z testu Oncotype DX); LYS= Life Years</p> | Badanie | Test | Komparator (wytyczne) | Oceniane wyniki ekonomiczne | Szacowana różnica kosztów | Szacowana różnica w średnic h QALY | Zaufanie (Confidence) do analizy | Hornberger 2005 | Oncotype DX | NCCN | Koszt, QALY, DRFS, OS | 2 028 \$ na korzyść RS | 0,086 na korzyść RS | Umiarkowane | Lyman 2007 | Oncotype DX | NCCN | Koszt, LYS, C/E, ΔKosztów, ΔLYS, ΔC/E LYS, QALY | RS = 4 272 \$ vs. Tam RS = - 2 255 \$ vs. CHT+TAM | RS = +0,97 vs. Tam RS = +1,71 vs. CHT+TAM | Słabe | Oestreicher 2005 | MammaPrint | NIH | Koszt, QALY | 2 882 \$ na korzyść GEP | 0,22 na korzyść NIH | Silne |
| Badanie | Test | Komparator (wytyczne) | Oceniane wyniki ekonomiczne | Szacowana różnica kosztów | Szacowana różnica w średnic h QALY | Zaufanie (Confidence) do analizy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hornberger 2005 | Oncotype DX | NCCN | Koszt, QALY, DRFS, OS | 2 028 \$ na korzyść RS | 0,086 na korzyść RS | Umiarkowane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lyman 2007 | Oncotype DX | NCCN | Koszt, LYS, C/E, ΔKosztów, ΔLYS, ΔC/E LYS, QALY | RS = 4 272 \$ vs. Tam RS = - 2 255 \$ vs. CHT+TAM | RS = +0,97 vs. Tam RS = +1,71 vs. CHT+TAM | Słabe | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oestreicher 2005 | MammaPrint | NIH | Koszt, QALY | 2 882 \$ na korzyść GEP | 0,22 na korzyść NIH | Silne | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁶⁵ Marchionni, L., Wilson, R. F., Marinopoulos, S. S., Wolff, A. C., Parmigiani, G., Bass, E. B., & Goodman, S. N. (2008). Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes..

³⁶⁶ Hornberger, J., Cosler, L. E., & Lyman, G. H. (2005). Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care*, 11(5), 313-324.

³⁶⁷ Lyman, G. H., Cosler, L. E., Kuderer, N. M., & Hornberger, J. (2007). Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 109(6), 1011-1018.

³⁶⁸ Oestreicher, N., Ramsey, S. D., Linden, H. M., McCune, J. S., van't Veer, L. J., Burke, W., & Veenstra, D. L. (2005). Gene expression profiling and breast cancer care: what are the potential benefits and policy implications?. *Genetics in Medicine*, 7(6), 380.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|--|----------|---|--|
| <p>dotyczących efektywności kosztów stosowania profilowania ekspresji genów?</p> | | <ul style="list-style-type: none"> • Model decyzji klinicznej. • Ocena opłacalności testu 21-genowego u pacjentów z wczesnym rakiem piersi, ER+, LN- przyjmujących tamoksyfen (monoterapia) lub w skojarzeniu chemioterapia + tamoksyfen. • Trzy strategie leczenia uzupełniającego: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tylko tamoksyfen. 2. Chemioterapia, następnie tamoksyfen. 3. Leczenie w oparciu o wyniki testu 21-genowego (niskie ryzyko – tamoksyfen, średnie i wysokie ryzyko – chemioterapia i tamoksyfen). <p><u>MammaPrint:</u> Oestreicher 2005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena efektywności kosztów. • Model Markowa. • Porównanie efektywności kosztów stosowania testu i wytycznych NIH u pacjenci z wczesnym rakiem piersi. • Określenie korzyści z zastosowania chemioterapii u osób na podstawie wyniku ryzyka odległego nawrotu. • Hipotetyczna kohorta kobiet w wieku przedmenopauzalnym z rakiem piersi w I/II stadium. • Pacjentów sklasyfikowano do grup: wysokie ryzyko (otrzymujący chemioterapię) i niskie ryzyko (nie otrzymujący chemioterapii) przy użyciu | <p><i>Saved (zyskane lata życia); C/E=Cost Effectiveness (efektywność kosztowa); Δ= Change in (Zmiana); CHT = Chemotherapy; TAM=Tamoksyfen; GEP = Gene Expression Profiling (profilowanie ekspresji genów); NIH = National Institutes of Health.</i></p> <p><u>Podsumowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba dowodów nie jest jednoznaczna co do wyników ekonomicznych związanych ze stosowaniem GEP dla raka piersi i jest to obszar, który wymaga dalszych badań. • Przyszłe analizy ekonomiczne zwalidowanych testów GEP powinny uwzględniać istniejące wytyczne dotyczące wykonywania i raportowania takich analiz. • Najlepiej byłoby, gdyby analizy przeprowadzili badacze, którzy nie otrzymali wsparcia finansowego od producentów testów. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie Hornberger 2005 zostało poparte przez producenta, co może wprowadzić konflikt interesów oraz wytyczne NCCN z 2007 r. wskazywały, że stosowanie chemioterapii u pacjentów z rakiem piersi jest opcjonalne, co dodatkowo zmniejsza wartość tych prognoz (wytyczne z 2007 r. zostały zaktualizowane). • Badanie Lyman 2007 było finansowane przez producenta i nie spełniało wielu standardów, które zastosowano do oceny jakości analizy. |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--------------|----------------------------|-----------------------|------------------|-------------|-----------|------------|------|---------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|-------------|-------|-------|-------|-------|---|---|---|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-------|---|--|--|--|--|--|--|--|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|-----------|-------------------------|---------------|--------------|----------------------------|---------------|-----------|--------|---|--------|--------|---|---|------------|--------|-----|--------|--------|--------|-------------|------|--------|-------|--------|--------|--------|-------------|
| | | wytycznych NIH i testu GEP. Wyniki ekonomiczne obejmowały koszt testu GEP, koszt chemioterapii uzupełniającej, oraz koszt zarządzania odległym nawrotem raka piersi. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Blank 2015³⁶⁹</p> <p><u>Kraj:</u> Austria</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> European Community's Seventh Framework Programme (7PR/2007-2013) i Sividon Diagnostics GmbH, Kolonia, Niemcy.</p> <p><u>Cel:</u> określenie wpływu ekonomicznego i inkrementalnych kosztów efektywności stratyfikacji ryzyka opartego na EPclin (wyniku z testu EndoPredict) w połączeniu z wytycznymi klinicznymi w celu podjęcia decyzji o stosowaniu chemioterapii.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów <p><u>Koszty</u> wykazywane w € z 2010 r. <u>Model:</u> Model Markowa <u>Dyskontowanie:</u> 3% <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego <u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat <u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium, ER+, HER2-. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EndoPredict <p><u>Komparatory:</u> standardowa opieka</p> | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Test EndoPredict przeprowadzono raz, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej. | <p>Średni koszt na pacjenta (€) z rakiem piersi dla różnych strategii z testem GEP i bez testu</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strategia</th> <th>St. Gallen/EndoPredict</th> <th>German-S3/EndoPredict</th> <th>NCCN/EndoPredict</th> <th>EndoPredict</th> <th>German-S3</th> <th>St. Gallen</th> <th>NCCN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Koszt w pierwszym roku terapii</td> </tr> <tr> <td>EndoPredict</td> <td>1 451</td> <td>1 370</td> <td>1 708</td> <td>1 819</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Diagnostyka</td> <td>805</td> <td>805</td> <td>805</td> <td>805</td> <td>807</td> <td>807</td> <td>808</td> </tr> <tr> <td>Chemioterapia</td> <td>3 094</td> <td>3 208</td> <td>3 387</td> <td>3 422</td> <td>7 533</td> <td>7 984</td> <td>9 394</td> </tr> <tr> <td>Działania niepożądane</td> <td>399</td> <td>414</td> <td>437</td> <td>441</td> <td>971</td> <td>1 030</td> <td>1 211</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Koszt w pierwszym i kolejnych latach terapii</td> </tr> <tr> <td>Terapia hormonalna</td> <td>3 284</td> <td>3 284</td> <td>3 284</td> <td>3 284</td> <td>3 286</td> <td>3 286</td> <td>3 286</td> </tr> <tr> <td>Obserwacja</td> <td>4 139</td> <td>4 139</td> <td>4 140</td> <td>4 140</td> <td>4 150</td> <td>4 150</td> <td>4 154</td> </tr> <tr> <td>Przerzuty</td> <td>964</td> <td>961</td> <td>954</td> <td>950</td> <td>876</td> <td>874</td> <td>846</td> </tr> <tr> <td>Opieka terminalna</td> <td>14 133</td> <td>14 131</td> <td>14 127</td> <td>14 124</td> <td>14 074</td> <td>14 073</td> <td>14 055</td> </tr> <tr> <td>Suma</td> <td>28 268</td> <td>28 311</td> <td>28 841</td> <td>28 987</td> <td>31 699</td> <td>32 205</td> <td>33 756</td> </tr> </tbody> </table> <p>Efektywność kosztów strategii z testem GEP bez testu w porównaniu ze strategią wytycznych German-S3.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strategia</th> <th>Koszt (€)</th> <th>Koszt inkrementalny (€)</th> <th>Efekty (QALY)</th> <th>Efekty (LYG)</th> <th>Efekt inkrementalny (QALY)</th> <th>ICER (€/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>German S3</td> <td>31 699</td> <td>-</td> <td>13,169</td> <td>17,006</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>St. Gallen</td> <td>32 205</td> <td>506</td> <td>13,166</td> <td>17,007</td> <td>-0,003</td> <td>Zdominowany</td> </tr> <tr> <td>NCCN</td> <td>33 756</td> <td>2 057</td> <td>13,165</td> <td>17,018</td> <td>-0,004</td> <td>Zdominowany</td> </tr> </tbody> </table> | Strategia | St. Gallen/EndoPredict | German-S3/EndoPredict | NCCN/EndoPredict | EndoPredict | German-S3 | St. Gallen | NCCN | Koszt w pierwszym roku terapii | | | | | | | | EndoPredict | 1 451 | 1 370 | 1 708 | 1 819 | 0 | 0 | 0 | Diagnostyka | 805 | 805 | 805 | 805 | 807 | 807 | 808 | Chemioterapia | 3 094 | 3 208 | 3 387 | 3 422 | 7 533 | 7 984 | 9 394 | Działania niepożądane | 399 | 414 | 437 | 441 | 971 | 1 030 | 1 211 | Koszt w pierwszym i kolejnych latach terapii | | | | | | | | Terapia hormonalna | 3 284 | 3 284 | 3 284 | 3 284 | 3 286 | 3 286 | 3 286 | Obserwacja | 4 139 | 4 139 | 4 140 | 4 140 | 4 150 | 4 150 | 4 154 | Przerzuty | 964 | 961 | 954 | 950 | 876 | 874 | 846 | Opieka terminalna | 14 133 | 14 131 | 14 127 | 14 124 | 14 074 | 14 073 | 14 055 | Suma | 28 268 | 28 311 | 28 841 | 28 987 | 31 699 | 32 205 | 33 756 | Strategia | Koszt (€) | Koszt inkrementalny (€) | Efekty (QALY) | Efekty (LYG) | Efekt inkrementalny (QALY) | ICER (€/QALY) | German S3 | 31 699 | - | 13,169 | 17,006 | - | - | St. Gallen | 32 205 | 506 | 13,166 | 17,007 | -0,003 | Zdominowany | NCCN | 33 756 | 2 057 | 13,165 | 17,018 | -0,004 | Zdominowany |
| Strategia | St. Gallen/EndoPredict | German-S3/EndoPredict | NCCN/EndoPredict | EndoPredict | German-S3 | St. Gallen | NCCN | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt w pierwszym roku terapii | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EndoPredict | 1 451 | 1 370 | 1 708 | 1 819 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diagnostyka | 805 | 805 | 805 | 805 | 807 | 807 | 808 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Chemioterapia | 3 094 | 3 208 | 3 387 | 3 422 | 7 533 | 7 984 | 9 394 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Działania niepożądane | 399 | 414 | 437 | 441 | 971 | 1 030 | 1 211 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt w pierwszym i kolejnych latach terapii | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Terapia hormonalna | 3 284 | 3 284 | 3 284 | 3 284 | 3 286 | 3 286 | 3 286 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Obserwacja | 4 139 | 4 139 | 4 140 | 4 140 | 4 150 | 4 150 | 4 154 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Przerzuty | 964 | 961 | 954 | 950 | 876 | 874 | 846 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Opieka terminalna | 14 133 | 14 131 | 14 127 | 14 124 | 14 074 | 14 073 | 14 055 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Suma | 28 268 | 28 311 | 28 841 | 28 987 | 31 699 | 32 205 | 33 756 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Strategia | Koszt (€) | Koszt inkrementalny (€) | Efekty (QALY) | Efekty (LYG) | Efekt inkrementalny (QALY) | ICER (€/QALY) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| German S3 | 31 699 | - | 13,169 | 17,006 | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| St. Gallen | 32 205 | 506 | 13,166 | 17,007 | -0,003 | Zdominowany | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NCCN | 33 756 | 2 057 | 13,165 | 17,018 | -0,004 | Zdominowany | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁶⁹ Blank, P. R., Filipits, M., Dubsky, P., Gutzwiller, F., Lux, M. P., Brase, J. C., ... & Szucs, T. D. (2015). Cost-effectiveness analysis of prognostic gene expression signature-based stratification of early breast cancer patients. *Pharmacoeconomics*, 33(2), 179-190.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | |
|---------|----------|-----------------|------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|------------|
| | | | German S3/EndoPredict | 28 311 | -3 388 | 13,171 | 16,969 | 0,002 | Dominujący |
| | | | St. Gallen/EndoPredict | 28 268 | -3 431 | 13,171 | 16,968 | 0,002 | Dominujący |
| | | | NCCN/EndoPredict | 28 841 | -2 858 | 13,172 | 16,972 | 0,003 | Dominujący |
| | | | EndoPredict | 28 987 | -2 712 | 13,173 | 16,974 | 0,004 | Dominujący |

Zdominowany: strategia jest zdominowana przez inną, jeśli pierwsza z nich kosztuje więcej i jest mniej skuteczna klinicznie. Strategie zdominowane są wyłączone z obliczania ICER

Dominujący: strategia dominuje w stosunku do odniesienia (referencji), przy czym pierwsza z nich kosztuje mniej i jest bardziej skuteczna

ICER incremental cost-effectiveness ratio (inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej)

LYG life-years gained (zyskane lata życia)

QALY quality-adjusted life-year (lat życia skorygowane o jakość)

Podsumowanie:

- Uwzględnienie EPclin obok stosowania wytycznych postępowania klinicznego, zaoszczędziło 3 388 € i pozwoliło na uzyskanie 0,002 QALY w porównaniu do stosowania wyłącznie niemieckich wytycznych German S3.
- Testy GEP w połączeniu z wytycznymi klinicznymi mogą być rozsądnym rozwiązaniem w celu określenia ryzyka u pacjentów z rakiem piersi w porównaniu z obecną najlepszą niemiecką praktyką
- Połączenie EPclin z St. Gallen, wytyczne niemieckie S3 (German-S3) lub NCCN lub samodzielny wynik EPclin były dominujące z punktu widzenia niemieckiego systemu opieki zdrowotnej.

Ograniczenia badania:

- Bezpośrednie koszty niemedyczne i koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w przypadku podstawowym, ale zostały uwzględnione w subanalizie.
- Analiza nie uwzględniała strategii obejmujących inne testy genetyczne. Główną przyczyną tego był brak informacji na temat wyników testu Oncotype DX lub innych testów genetycznych, które dałyby wyniki.
- Wobec braku danych na temat chemioterapii analizy oparto na opublikowanych danych dotyczących użyteczności i wpływu chemioterapii, które częściowo pochodziły spoza Niemiec.
- Nie uwzględniono parametrów czułości i swoistości.
- Dane dotyczące użyteczności pochodziły z literatury europejskiej, chociaż schematy leczenia klinicznego lub postrzeganie jakości życia mogą się różnić w zależności od kraju, metod oceny i ciężkości stanu.
- Dla wszystkich pacjentów przyjęto ścisły harmonogram obserwacji, który może być nieodpowiedni, szczególnie w przypadku pacjentów o niskim ryzyku nie otrzymujących chemioterapii; w związku z tym koszty obserwacji mogą być nawet mniejsze u pacjentów niskiego ryzyka.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|----------------------|---------------------------|-----------------|-------|----------------------|---------------------------|---------------|-----|-------|-------|---|--------|---|-----------------|-----|-------|-------|---|--------|---|----------------|-----|-------|-------|---|--------|---|---|-----|-------|-------|------|--------|-----|----------|-----|-------|-------|---|--------|---|---|-----|-------|-------|---|--------|---|---|-----|-------|-------|---|--------|---|---|-----|-------|-------|------|--------|-------|-----------|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Wyniki przedstawione w badaniu zostały uzyskane przy użyciu podejścia kohortowego i mają odniesienie do standardowego, przeciętnego pacjenta, jednak konkretne podgrupy pacjentów mogą reagować inaczej, z lepszymi lub gorszymi wynikami klinicznymi. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Jahn 2015³⁷⁰</p> <p>Kraj: Austria</p> <p>Źródła finansowania: Comet Center Oncotryol</p> <p>Cel: ocena efektywności wykorzystania testu Oncotype DX w połączeniu z Adjuwant! Online w podejmowaniu decyzji o stosowaniu chemioterapii adjuwantowej u kobiet rakiem piersi ER+ i/lub PR+, HER2-, LN-</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów <p><u>Model:</u> drzewo decyzyjne i model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 5% dla kosztów i wyników</p> <p><u>Perspektywa:</u> społeczna w kontekście austriackiej opieki zdrowotnej.</p> <p><u>Koszty:</u> Euro (€), 2011 r.</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> dożywotni</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 50-letnie kobiety z rakiem piersi we wczesnym stadium z ER+ i/lub PR+, HER2-, LN-, po operacji. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> test Oncotype DX <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa praktyka (wyniki kliniczno-patologiczne) i Adjuwant! Online (AO) | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 8 strategii w modelu opisanych literami: NNN, YYY, NNY, NYN, YNN, YYN, YNY, NYY (Pierwsza litera wskazuje, czy pacjenci o niskim ryzyku według Adjuwant! Online (AO) byli badani przy użyciu testu 21-genowego (Y-tak; N-nie), druga i trzecia litera podają tę informację odpowiednio dla pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem AOL (np. NYN oznacza, że tylko pacjenci z pośrednim ryzykiem AOL są badani za pomocą testu 21-genowego)). Model podstawowy: hipotetyczna kohorta 50-letnich kobiet z rakiem piersi ER+ i/lub PR+, HER2-, LN- Model obejmował 4 moduły: <ul style="list-style-type: none"> Moduł 1: klasyfikacja ryzyka. Moduł 2: stosowanie w razie potrzeby chemioterapii. Moduł 3: określenie czasu bez nawrotu. Moduł 4: określenie odległych nawrotów. <u>W module 1:</u> oceniono 8 strategii dwóch testów w celu ustalenia konieczności stosowania chemioterapii, przypisano zindywidualizowane ryzyko śmierci (reast cancer | <p><u>Dane na temat kosztów:</u></p> <p>Wyniki analizy efektywności kosztów OncotypeDX w modelu podstawowym</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strategia</th> <th>LY</th> <th>QALY</th> <th>ΔQALY</th> <th>Koszty całkowite (€)</th> <th>Δ kosztów całkowitych (€)</th> <th>ICER (€/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NNN</td> <td>14,33</td> <td>11,08</td> <td>-</td> <td>13 180</td> <td>-</td> <td>NA^a</td> </tr> <tr> <td>NYN</td> <td>14,46</td> <td>11,18</td> <td>-</td> <td>13 360</td> <td>-</td> <td>D^b</td> </tr> <tr> <td>NNY</td> <td>14,60</td> <td>11,29</td> <td>-</td> <td>13 580</td> <td>-</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>NYY</td> <td>14,73</td> <td>11,40</td> <td>0,32</td> <td>13 710</td> <td>530</td> <td>1 628,35</td> </tr> <tr> <td>YNN</td> <td>14,46</td> <td>11,17</td> <td>-</td> <td>15 480</td> <td>-</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>YYN</td> <td>14,64</td> <td>11,31</td> <td>-</td> <td>15 610</td> <td>-</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>YNY</td> <td>14,76</td> <td>11,41</td> <td>-</td> <td>15 810</td> <td>-</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>YYY</td> <td>14,92</td> <td>11,54</td> <td>0,14</td> <td>15 930</td> <td>2 220</td> <td>15 727,78</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a NA nie dotyczy, NNN jest pierwszym komparatorem</p> <p>^b D zdyskontowana strategia zdominowana</p> <p>LY- zyskane lata życia</p> <ul style="list-style-type: none"> Test Oncotype DX stosowany u pacjentów o średnim i wysokim ryzyku (NYY) wydłużył zdyskontowane lata życia i QALY o 2,8% tj.: (NYY:14,73 LY; 11,40 QALY) w porównaniu do zastosowania wyłącznie Adjuwant! Online (NNN: 14,33 LY; 11,08 QALY). Test Oncotype DX stosowany u wszystkich osób (YYY) wiązał się z wydłużeniem lat życia (14,92 LY) i wzrostem QALY (11,54 QALY) o 4,1% w porównaniu do strategii NNN. Wzrost LY i QALY przyczynił się do wzrostu kosztów, tj.: <ul style="list-style-type: none"> NNN: 13 180 € vs. NYY: 13 710 € NNN: 13 180 € vs. YYY: 15 930 € Test Oncotype DX stosowany u wszystkich jest najbardziej opłacalną strategią z ICER równym 15 727 €/QALY. Strategie wykorzystujące: Adjuwant! Online u wszystkich pacjentów (NNN) i Oncotype DX stosowany u pacjentów o średnim i wysokim ryzyku (NYY) są mniej skuteczne i na granicy opłacalności. Strategie droższe i mniej skuteczne (zdominowane): NNY, NYN, YNN, YNY, YYN. W strategii NYY u najmniejszej liczby osób (0,0301%) występują zdarzenia niepożądane. Stosowanie testu Oncotype DX u wszystkich pacjentów (YYY) prowadzi do większej liczby zdarzeń niepożądanych (0,0396%) w porównaniu do strategii stosowania testu Oncotype DX u pacjentów o średnim i wysokim ryzyku (NYY: 0,0301%). | Strategia | LY | QALY | ΔQALY | Koszty całkowite (€) | Δ kosztów całkowitych (€) | ICER (€/QALY) | NNN | 14,33 | 11,08 | - | 13 180 | - | NA ^a | NYN | 14,46 | 11,18 | - | 13 360 | - | D ^b | NNY | 14,60 | 11,29 | - | 13 580 | - | D | NYY | 14,73 | 11,40 | 0,32 | 13 710 | 530 | 1 628,35 | YNN | 14,46 | 11,17 | - | 15 480 | - | D | YYN | 14,64 | 11,31 | - | 15 610 | - | D | YNY | 14,76 | 11,41 | - | 15 810 | - | D | YYY | 14,92 | 11,54 | 0,14 | 15 930 | 2 220 | 15 727,78 |
| Strategia | LY | QALY | ΔQALY | Koszty całkowite (€) | Δ kosztów całkowitych (€) | ICER (€/QALY) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NNN | 14,33 | 11,08 | - | 13 180 | - | NA ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NYN | 14,46 | 11,18 | - | 13 360 | - | D ^b | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NNY | 14,60 | 11,29 | - | 13 580 | - | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NYY | 14,73 | 11,40 | 0,32 | 13 710 | 530 | 1 628,35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| YNN | 14,46 | 11,17 | - | 15 480 | - | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| YYN | 14,64 | 11,31 | - | 15 610 | - | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| YNY | 14,76 | 11,41 | - | 15 810 | - | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| YYY | 14,92 | 11,54 | 0,14 | 15 930 | 2 220 | 15 727,78 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁷⁰ Jahn B., Rochau U., Kurzthaler C., et al. (2015). Cost effectiveness of personalized treatment in women with early breast cancer: the application of OncotypeDX and Adjuvant! Online to guide adjuvant chemotherapy in Austria. W: SpringerPlus (2015) 4:752.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|----------|---|------------------------------------|---------|--------------------------------|---------|----------------------------|---------|-----------------------------|---------|-----------------------------|--------|---------------------------------|---------|---|
| | | <p>specific mortality (BCSM)) na podstawie oceny Adjuvant! Online (niskie ryzyko: BCMS <9%, średnie ryzyko: 9% ≤ BCMS <17%, wysokie ryzyko: BCMS ≥17). Na podstawie ryzyka określonego przez Adjuvant! Online ustalono zasadność stosowania testu.</p> <ul style="list-style-type: none"> W module 2: modelowano chemioterapię i związane z nią działania niepożądane. Po chemioterapii – pacjenci bez nawrotów, przechodzą do modułu 3. Moduł 3: obserwacja pacjentów do wystąpienia nawrotu, do wystąpienia odległego nawrotu, śmierci z innej przyczyny lub do wystąpienia odległego nawrotu. Moduł 4: w przypadku odległych nawrotów właściwa diagnostyka i leczenie. <p>Odsetek pacjentów przypisanych do grup ryzyka.</p> <table border="1" data-bbox="786 962 1104 1366"> <thead> <tr> <th>Rozkład pacjentów w grupach ryzyka</th> <th>Odsetek</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niskie ryzyko Adjuvant! Online</td> <td>52,99 %</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX: niskie ryzyko</td> <td>32,34 %</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX: średnie ryzyko</td> <td>12,57 %</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX: wysokie ryzyko</td> <td>8,08 %</td> </tr> <tr> <td>Średnie ryzyko Adjuvant! Online</td> <td>18,71 %</td> </tr> </tbody> </table> | Rozkład pacjentów w grupach ryzyka | Odsetek | Niskie ryzyko Adjuvant! Online | 52,99 % | Oncotype DX: niskie ryzyko | 32,34 % | Oncotype DX: średnie ryzyko | 12,57 % | Oncotype DX: wysokie ryzyko | 8,08 % | Średnie ryzyko Adjuvant! Online | 18,71 % | <ul style="list-style-type: none"> W strategii YYY mniejsza liczba pacjentów doświadczająca nawrotu choroby (YYY: 0,1722% vs. NYY: 0,2051%). W strategii YYY odnotowano mniejszą liczbę zgonów (na 100 tys.) w wyniku nawrotów niż w strategii NYY i NNN (YYY: 16,705 vs. NYY: 19,863 vs. NNN: 26,078). <p><u>Analiza wrażliwości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W modelu podstawowym: chemioterapię przeprowadzono u 13,73% pacjentów średniego ryzyka określonego przez Adjuvant! Online i niskiego ryzyka określonego testem Oncotype DX. W analizie wrażliwości: żaden pacjent z grupy średniego ryzyka określonego przez AOL i niskiego ryzyka określonego testem Oncotype DX nie otrzymał chemioterapii – strategię NYY i YYY opłacalne z wartością ICER porównywalną do wartości w schemacie podstawowym. Strategia NYC była opłacalna (ICER: 501 €/QALY). Strategie NYY i YYY pozostają na granicy opłacalności z progami poniżej 5 300 EUR/QALY (NYY) i 47 000 EUR/QALY (YYY). Strategia YYY była opłacalna, gdy wzrosło prawdopodobieństwo odległego nawrotu (górną granicą 95% przedziału ufności). Strategia NYN była opłacalna dla: dolnej i górnej granicy przedziału ufności odległego nawrotu, 10% zmiany kosztów, 20% zmiany w rozkładzie grupy ryzyka AO, niższej stopy dyskontowej (2,5%), młodszej populacji pacjentów (40 lat). Strategia NNY opłacalna, dla: górnej granicy przedziału ufności odległego nawrotu u pacjentów, którzy nie otrzymali chemioterapii. Pozostałe strategie pozostały dominujące. <p><u>Podsumowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie testu Oncotype DX we wszystkich grupach ryzyka (u wszystkich pacjentów) jest najskuteczniejszą strategią. Test Oncotype DX jest opłacalny u wszystkich pacjentów (YYY) ocenionych za pomocą Adjuvant! Online (ICER: 15 700 €/QALY). Test Oncotype DX jest opłacalny u pacjentów ze średnim lub wysokim ryzykiem (NYY) ocenionym za pomocą Adjuvant! Online (ICER: 1600 €/QALY). <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ograniczony dostęp do danych dla Austrii (dane z badań międzynarodowych). Test Oncotype DX niedostępny w Austrii – schemat postępowania ustalono na podstawie ocen ryzyka z literatury i oceny ekspertów. Nie uwzględniono ryzyka nawrotu lokalnego. Założono analogiczny schemat leczenia odległego nawrotu u wszystkich pacjentów niezależnie od wywiadu. |
| Rozkład pacjentów w grupach ryzyka | Odsetek | | | | | | | | | | | | | | |
| Niskie ryzyko Adjuvant! Online | 52,99 % | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX: niskie ryzyko | 32,34 % | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX: średnie ryzyko | 12,57 % | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX: wysokie ryzyko | 8,08 % | | | | | | | | | | | | | | |
| Średnie ryzyko Adjuvant! Online | 18,71 % | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|--|--------|-----------------------------|--------|-----------------------------|--------|--|----------------|----------------------------|--------|-----------------------------|---------|-----------------------------|---------|--|
| | | <table border="1" data-bbox="790 169 1097 595"> <tr> <td>Oncotype DX: niskie ryzyko</td> <td>8,53 %</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX: średnie ryzyko</td> <td>3,59 %</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX: wysokie ryzyko</td> <td>6,59 %</td> </tr> <tr> <td>Wysokie ryzyko Adjuwant! Online</td> <td>28,29 %</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX: niskie ryzyko</td> <td>9,73 %</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX: średnie ryzyko</td> <td>17,62 %</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX: wysokie ryzyko</td> <td>12,43 %</td> </tr> </table> <ul data-bbox="790 595 1097 900" style="list-style-type: none"> • Mediana przeżycia: 25,8 miesięcy. • Cena testu Oncotype DX: 3 180 €. • W Austrii brak wyraźnego progu opłacalności dla przyjęcia technologii medycznych. • Ogólny próg opłacalności NICE: 18 317 GBD/QALY (25 435 USD). | Oncotype DX: niskie ryzyko | 8,53 % | Oncotype DX: średnie ryzyko | 3,59 % | Oncotype DX: wysokie ryzyko | 6,59 % | Wysokie ryzyko Adjuwant! Online | 28,29 % | Oncotype DX: niskie ryzyko | 9,73 % | Oncotype DX: średnie ryzyko | 17,62 % | Oncotype DX: wysokie ryzyko | 12,43 % | |
| Oncotype DX: niskie ryzyko | 8,53 % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX: średnie ryzyko | 3,59 % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX: wysokie ryzyko | 6,59 % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wysokie ryzyko Adjuwant! Online | 28,29 % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX: niskie ryzyko | 9,73 % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX: średnie ryzyko | 17,62 % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX: wysokie ryzyko | 12,43 % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Katz 2015³⁷¹</p> <p><u>Kraj:</u> Francja</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Cel:</u> ocena kosztów chemioterapii adjuwantowej w raku piersi we wczesnym stadium</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul data-bbox="405 900 775 1321" style="list-style-type: none"> • Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów <p><u>Koszty:</u> € z 2013 r.</p> <p><u>Model:</u> Model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 4%</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika opieki zdrowotnej i społeczna; „kolektywna perspektywa” zdefiniowana przez Haute Autorité de Santé (HAS) jako obejmująca wszystkie bezpośrednie koszty ubezpieczenia narodowego, prywatnego lub pacjentów.</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> 30 lat (z rocznym cyklem)</p> | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul data-bbox="775 900 1113 1321" style="list-style-type: none"> • Do oszacowania kosztów związanych z utratą produktywności w miejscu pracy wykorzystano podejście oparte na kapitale ludzkim na podstawie wydanych zwolnień chorobowych z krajowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych. • Koszty podzielono na kategorie: koszty monitorowania (konsultacje, testy laboratoryjne i wstępna chemioterapia), | <ul data-bbox="1113 900 2047 1321" style="list-style-type: none"> • Analiza wykazała, że średni koszt chemioterapii w prywatnym szpitalu wyniósł około 8 218 € z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej (tylko koszty bezpośrednie). • Uwzględnienie utraconej produktywności w analizie wykazało, że średnie koszty chemioterapii adjuwantowej wyniosły 10 305 € z perspektywy społecznej. Absencja stanowiła odpowiednio ok. 24% i 39% kosztów całkowitych. • Drugim głównym czynnikiem kosztochłonnym były recepty profilaktyczne, które stanowiły 30% kosztów płatnika i 24% całkowitych kosztów z perspektywy społecznej. • Zastosowanie testu Oncotype DX w podejmowaniu decyzji dotyczących chemioterapii adjuwantowej wiązało się z poprawą długości życia i lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu ze standardową opieką. • Stosowanie wyniku nawrotu z testu Oncotype DX wiązało się z poprawą średniej zdyskontowanej oczekiwanej długości życia o ok. 0,18 lat w porównaniu ze standardową opieką. | | | | | | | | | | | | | | |

³⁷¹ Katz, G., Romano, O., Foa, C., Vataire, A. L., Chantelard, J. V., Hervé, R., ... & Salmon, R. (2015). Economic impact of gene expression profiling in patients with early-stage breast cancer in France. *PLoS One*, 10(6), e0128880.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|---|--|-------------|--------------------|---------|---------------------------------|-------|-------|-------|---|-------|-------|-------|---------------------------|------------|-----------|---------|---|-----------|-----------|---------|---|--|--|--|-------------------------------|--|--|--|
| <p>oraz ocena opłacalności stosowania testu Oncotype DX w podejmowaniu decyzji dotyczących chemioterapii w porównaniu ze standardowymi podejściami u kwalifikujących się pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium.</p> | <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety z rakiem piersi we wczesnym stadium, bez zajęcia węzłów chłonnych, z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+), z ujemnym receptorem czynnika wzrostu naskórka (HER2-), po otrzymaniu wszystkich cykli chemioterapii w tym samym prywatnym szpitalu (n=106). <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> użycie testu Oncotype DX <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka | <p>koszty leków i administracji, koszty działań niepożądanych oraz koszty transportu i nieobecności w pracy).</p> <ul style="list-style-type: none"> Koszty testu Oncotype DX oparto na cenie katalogowej (3 180 EUR). Przeprowadzono analizę wrażliwości. | <ul style="list-style-type: none"> Wykonanie testu Oncotype DX wiązało się z korzyścią ok. 0,17 QALY w porównaniu ze standardową opieką, ze względu na oszczędność chemioterapii u pacjentów niskiego ryzyka oraz korzyścią w zakresie przeżycia u pacjentów wysokiego ryzyka. Ocena kosztów z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej wykazała, że zastosowanie Oncotype DX wiązało się ze wzrostem średnich kosztów o około 352 € na pacjenta w porównaniu ze standardową opieką. Koszty nabycia testu (3 180 €) zostały zrównoważone przez znaczne obniżenie kosztów chemioterapii (1 508 € z powodu zaoszczędzenia na chemioterapii u pacjentów niskiego ryzyka) oraz niższe koszty związane z odległym nawrotem (1 319 € z powodu nawrotów). Efektywność kosztowa, wyrażona jako inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) pokazały, że Oncotype DX będzie prawdopodobnie uważany za wysoce opłacalny z punktu widzenia płatnika opieki zdrowotnej z ICER w wysokości 2 134 € za uzyskanie QALY w porównaniu ze standardową opieką. Ocena kosztów z perspektywy społecznej wykazała, że zastosowanie testu Oncotype DX w podejmowaniu decyzji dotyczących chemioterapii adjuwantowej było związane z oszczędnością w porównaniu ze standardową opieką. Uwzględnienie utraconych kosztów wydajności w analizie modelowania oznaczało, że koszty kwalifikujących się pacjentów poddawanych testom Oncotype DX były średnio o 602 € niższe niż koszty dla osób otrzymujących standardową opiekę. Oncotype DX był uważany za dominujący nad standardową opieką i nie obliczono ICER na podstawie kosztów społecznych. <p>Wyniki efektywności kosztów Oncotype DX w porównaniu ze standardową opieką</p> <table border="1" data-bbox="1128 785 2033 1114"> <thead> <tr> <th></th> <th>Oncotype DX</th> <th>Standardowa opieka</th> <th>Różnica</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oczekiwana długość życia (lata)</td> <td>14,60</td> <td>14,42</td> <td>+0,18</td> </tr> <tr> <td>Oczekiwane długość życia skorygowana o jakość (QALYs)</td> <td>11,32</td> <td>11,16</td> <td>+0,17</td> </tr> <tr> <td>Koszty bezpośrednie (EUR)</td> <td>11 4898,81</td> <td>11 137,36</td> <td>+352,45</td> </tr> <tr> <td>Koszty bezpośrednie plus koszty pośrednie (EUR)</td> <td>12 322,91</td> <td>12 924,88</td> <td>-601,97</td> </tr> <tr> <td>ICER z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej</td> <td colspan="3">2 134,36 EUR za osiągnięcie/uzyskanie QALY</td> </tr> <tr> <td>ICER z perspektywy społecznej</td> <td colspan="3">Oncotype DX dominuje nad standardową opieką (oszczędzanie kosztów i lat życia)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Wszystkie koszty wyrażone są w euro w 2013 r. QALY, rok życia skorygowany o jakość; ICER, inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że istnieje 30% prawdopodobieństwo, że Oncotype DX będzie dominował nad standardową opieką (oszczędność kosztów i lat życia). Zakładając gotowość do zapłaty 30 000 € za każde uzyskane QALY, wszystkie 1000 iteracji wskazało, że Oncotype DX byłby opłacalny w stosunku do standardowej opieki we francuskich szpitalach prywatnych. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że Oncotype DX pozostawał opłacalny (lub dominujący) w porównaniu ze standardową opieką ze zmiennością parametrów wejściowych w szerokim zakresie. Skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat zwiększyło ICER dla Oncotype DX w porównaniu ze standardową opieką do 14 777,57 € za uzyskanie | | Oncotype DX | Standardowa opieka | Różnica | Oczekiwana długość życia (lata) | 14,60 | 14,42 | +0,18 | Oczekiwane długość życia skorygowana o jakość (QALYs) | 11,32 | 11,16 | +0,17 | Koszty bezpośrednie (EUR) | 11 4898,81 | 11 137,36 | +352,45 | Koszty bezpośrednie plus koszty pośrednie (EUR) | 12 322,91 | 12 924,88 | -601,97 | ICER z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej | 2 134,36 EUR za osiągnięcie/uzyskanie QALY | | | ICER z perspektywy społecznej | Oncotype DX dominuje nad standardową opieką (oszczędzanie kosztów i lat życia) | | |
| | Oncotype DX | Standardowa opieka | Różnica | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oczekiwana długość życia (lata) | 14,60 | 14,42 | +0,18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oczekiwane długość życia skorygowana o jakość (QALYs) | 11,32 | 11,16 | +0,17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszty bezpośrednie (EUR) | 11 4898,81 | 11 137,36 | +352,45 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszty bezpośrednie plus koszty pośrednie (EUR) | 12 322,91 | 12 924,88 | -601,97 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ICER z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej | 2 134,36 EUR za osiągnięcie/uzyskanie QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ICER z perspektywy społecznej | Oncotype DX dominuje nad standardową opieką (oszczędzanie kosztów i lat życia) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|---------------|------------------------|--|--------------------------|--|------------------------|--------|------------|--------|------------|-------|------|------|------|-----|-------|--------|------|-----|------|------|------|--------|-----|-----|---|-----|------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|
| | | | <p>QALY, ponieważ korzyści długoterminowe nie zostały w pełni uwzględnione w tym horyzoncie czasowym.</p> <p><u>Podsumowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie wykazało, że Oncotype DX prawdopodobnie poprawi zarówno oczekiwaną długość życia, jak i długość życia skorygowaną o jakość w stosunku do standardowej opieki u kwalifikujących się pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium. Ponadto koszty nabycia testu zostały w dużej mierze zrównoważone przez redukcję kosztów chemioterapii i redukcję wystąpienia odległych nawrotów. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie uwzględniono kosztów związanych z innymi interwencjami, takimi jak radioterapia i innymi metodami leczenia, takimi jak leczenie hormonalne. • Koszty podawano wg jednej taryfy, jednak istnieją zauważalne różnice w średnich płatnościach dla szpitali publicznych (390,28 € w 2011 r.) i prywatnych (297,48 EUR w 2013 r.) ze względu na dwa schematy refundacyjne. • Dane dotyczące wpływu wyniku testu OncotypeDX na decyzje pozyskano z międzynarodowej metaanalizy. • Model nie uwzględnił długoterminowych działań niepożądanych, takich jak zaburzenia czynności serca lub zaburzenia funkcji poznawczych. • Koszty nawrotów oszacowano z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej, a zatem może to stanowić niedoszacowanie w analizie społecznej. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Kip 2015³⁷²</p> <p><u>Kraj:</u> Holandia</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Genomic Health Inc.</p> <p><u>Cel:</u> Analiza inkrementalnej efektywności kosztów testu Oncotype DX w celu wsparcia procesu decyzyjnego zastosowania chemioterapii</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów <p><u>Koszty:</u> € z 2012 r.</p> <p><u>Model:</u> Model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 4% (koszty); 1,5% (korzyści kliniczne)</p> <p><u>Perspektywa:</u> holenderskiego płatnika opieki zdrowotnej</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 30 lat</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium, bez zajęcia węzłów chłonnych lub z m kro przerzutami (pN1mic), z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+) <p><u>Interwencja:</u></p> | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Początkowy wiek pacjentów wynosił 60 lat. • Obecna praktyka kliniczna oznaczała, że pacjenci otrzymują leczenie hormonalne i chemioterapię trzeciej generacji zgodnie z Adjuvant! Online i Nottingham Prognostic Index. Zalecenia dotyczące leczenia dla niskiego, średniego i wysokiego ryzyka oraz odsetka stosowania chemioterapii po teście Oncotype DX (do analizy przypadku podstawowego) oparto na badaniu Albanell 2012³⁷³. | <ul style="list-style-type: none"> • Test Oncotype DX był związany ze znaczącą zmianą w zaleceniach dotyczących leczenia, z których podstawowy przypadek odzwierciedlał najbardziej zachowawczy scenariusz z 18,6% mniejszym wykorzystaniem chemioterapii u pacjentów niskiego ryzyka oraz 7,5% i 1,8% większym wykorzystaniem chemioterapii u pacjentów średniego i wysokiego ryzyka. <p>Podsumowanie zmian w zaleceniach dotyczących terapii adjuwantowej z testem Oncotype DX</p> <table border="1" data-bbox="1128 906 2033 1129"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wynik nawrotu</th> <th colspan="2">Wstępne zalecenia</th> <th colspan="2">Zalecenia po Oncotype DX</th> <th rowspan="2">Zmiana netto w CHT (%)</th> </tr> <tr> <th>HT (%)</th> <th>HT+CHT (%)</th> <th>HT (%)</th> <th>HT+CHT (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niski</td> <td>37,4</td> <td>20,5</td> <td>56,1</td> <td>1,9</td> <td>-18,6</td> </tr> <tr> <td>Średni</td> <td>24,3</td> <td>8,4</td> <td>16,8</td> <td>15,9</td> <td>+7,5</td> </tr> <tr> <td>Wysoki</td> <td>1,9</td> <td>7,5</td> <td>0</td> <td>9,3</td> <td>+1,8</td> </tr> <tr> <td>Łącznie</td> <td>63,6</td> <td>36,4</td> <td>72,9</td> <td>27,1</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Skróty: CHT: chemioterapia; ET- terapia endokrynologiczna</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Średnia różnica QALY dla testu Oncotype DX w porównaniu z obecną praktyką kliniczną wynosiła 0,11 QALY na pacjenta, a jej koszt inkrementalny wynosił 1 236 € na pacjenta, co dało ICER w wysokości 11 236 € na uzyskanie QALY. | Wynik nawrotu | Wstępne zalecenia | | Zalecenia po Oncotype DX | | Zmiana netto w CHT (%) | HT (%) | HT+CHT (%) | HT (%) | HT+CHT (%) | Niski | 37,4 | 20,5 | 56,1 | 1,9 | -18,6 | Średni | 24,3 | 8,4 | 16,8 | 15,9 | +7,5 | Wysoki | 1,9 | 7,5 | 0 | 9,3 | +1,8 | Łącznie | 63,6 | 36,4 | 72,9 | 27,1 | |
| Wynik nawrotu | Wstępne zalecenia | | Zalecenia po Oncotype DX | | Zmiana netto w CHT (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | HT (%) | HT+CHT (%) | HT (%) | HT+CHT (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niski | 37,4 | 20,5 | 56,1 | 1,9 | -18,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Średni | 24,3 | 8,4 | 16,8 | 15,9 | +7,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wysoki | 1,9 | 7,5 | 0 | 9,3 | +1,8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Łącznie | 63,6 | 36,4 | 72,9 | 27,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁷² Kip, M., Monteban, H., & Steuten, L. (2015). Long-term cost-effectiveness of Oncotype DX versus current clinical practice from a Dutch cost perspective. *Journal of comparative effectiveness research*, 4(5), 433-445.

³⁷³ Albanell, J., Gonzalez, A., Ruiz-Borrego, M., Alba, E., Garcia-Saenz, J. A., Corominas, J. M., ... & Bermejo, B. (2011). Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Annals of Oncology*, 23(3), 625-631.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | |
|---|---|---|--|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------|
| <p>adjuwantowej w porównaniu z obecną praktyką kliniczną w leczeniu pacjentów we wczesnym stadium raka piersi z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+), bez zajęcia węzłów chłonnych lub z mikroprzrzutami (pN1 mic).</p> | <p>• użycie testu Oncotype DX Komparatory: • obecna praktyka kliniczna</p> | <p>• Model obejmował koszt terapii hormonalnej, koszt chemioterapii i koszt odległego nawrotu. Koszty endokrynologiczne i chemioterapii oraz koszt wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyliczono z taryf The Netherlands Healthcare Authority (NZA). Koszty terapii hormonalnej pochodzą z NZA oraz z oficjalnej strony internetowej National Health Care Institute. Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.</p> | <p>• W probabilistycznej analizie wrażliwości przy progu gotowości do zapłaty 30 000 € za uzyskanie QALY istniało 99,5% prawdopodobieństwo, że Oncotype DX był opłacalny w porównaniu z obecną praktyką kliniczną.</p> <p>Wyniki efektywności kosztów</p> | | | | |
| | | | | Badanie | Obecna praktyka kliniczna | Testowanie Oncotype DX | Różnica |
| | | | Koszt (€) | Albanell 2012 ³⁷⁴ | 13 973 € | 15 209 € | 1 236 € |
| | | | | Eiermann 2013 ³⁷⁵ | 13 973 € | 13 831 € | -142 € |
| | | | | Holt 2013 ³⁷⁶ | 13 973 € | 14 767 € | 794 € |
| | | | | Carlson 2013 ³⁷⁷ | 13 973 € | 14 298 € | 325 € |
| | | | Oczekiwane lata życia skorygowane o jakość (QALY) | Albanell 2012 | 14,66 | 14,78 | 0,11 |
| | | | | Eiermann 2013 | 14,66 | 14,73 | 0,07 |
| | | | | Holt 2013 | 14,66 | 15,24 | 0,58 |
| | | | | Carlson 2013 | 14,66 | 15,10 | 0,43 |
| | | | Oczekiwana długość życia (LY) | Albanell 2012 | 18,91 | 19,04 | 0,13 |
| | | | | Eiermann 2013 | 18,91 | 18,98 | 0,07 |
| | | | | Holt 2013 | 18,91 | 19,64 | 0,73 |
| | | | | Carlson 2013 | 18,91 | 19,45 | 0,54 |
| | | | ICER (koszt za uzyskanie QALY) | Albanell 2012 | 11 236 € | | |
| | | | | Eiermann 2013 | Dominujący | | |
| | | | | Holt 2013 | 1 369 € | | |

³⁷⁴ Albanell J, Gonzalez A, Ruiz-Borrego M et al. (2012). Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann. Oncol.* 23(3), 625–631.

³⁷⁵ Eiermann W, Rezai M, Kummel S et al. (2013). The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann. Oncol.* 24(3), 618–624.

³⁷⁶ Holt S, Bertelli G, Humphreys I et al. (2013). A decision impact, decision conflict and economic assessment of routine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ER-positive breast cancer in the UK. *Br. J. Cancer* 108(11), 2250–2258.

³⁷⁷ Carlson JJ, Roth JA. (2013). The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and metaanalysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 141(1), 13–22.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|---|--|--------------|-------|--------------------------------------|---------------|---------|---------------|------------|-----------|---------|--------------|-------|
| | | | <table border="1" data-bbox="1128 169 2033 427"> <tr> <td></td> <td>Carlson 2013</td> <td>756 €</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">ICER (koszt za uzyskanie roku życia)</td> <td>Albanell 2012</td> <td>9 508 €</td> </tr> <tr> <td>Eiermann 2013</td> <td>Dominujący</td> </tr> <tr> <td>Holt 2013</td> <td>1 088 €</td> </tr> <tr> <td>Carlson 2013</td> <td>602 €</td> </tr> </table> <p data-bbox="1128 432 2033 483">Pokazane wartości, odnoszą się do wartości za pacjenta. ICER: Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów; QALY: lata życia skorygowane o jakość.</p> <p data-bbox="1128 488 2033 515"><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul data-bbox="1128 520 2033 866" style="list-style-type: none"> • Długoterminowe zdarzenia niepożądane związane z chemioterapią nie zostały ujęte w modelu (w tym kardi toksyczność, białaczka i łagodne zaburzenia poznawcze). • Miejskowa wznowa nie została uwzględniona w analizie modelowania, a biorąc pod uwagę rzekome korzyści pod względem zaleceń dotyczących leczenia testami Oncotype DX, mogło to również prowadzić do niedoszacowania korzyści klinicznych z zastosowania Oncotype DX. • Aby oszacować ryzyko odległego nawrotu, przy braku holenderskich źródeł danych, oparto się na długoterminowych danych klinicznych z USA. • Wykorzystane wyniki użyteczności jakości życia związanej ze zdrowiem nie były charakterystyczne dla Holandii. • Informacje na temat wariacji wokół wielu danych wejściowych modelu były ograniczone, dlatego przyjęto założenia dotyczące kształtu, a w niektórych przypadkach parametrów określających rozkłady dla probabilistycznej analizy wrażliwości. | | Carlson 2013 | 756 € | ICER (koszt za uzyskanie roku życia) | Albanell 2012 | 9 508 € | Eiermann 2013 | Dominujący | Holt 2013 | 1 088 € | Carlson 2013 | 602 € |
| | Carlson 2013 | 756 € | | | | | | | | | | | | | |
| ICER (koszt za uzyskanie roku życia) | Albanell 2012 | 9 508 € | | | | | | | | | | | | | |
| | Eiermann 2013 | Dominujący | | | | | | | | | | | | | |
| | Holt 2013 | 1 088 € | | | | | | | | | | | | | |
| | Carlson 2013 | 602 € | | | | | | | | | | | | | |
| <p data-bbox="188 871 405 898">Exner 2014³⁷⁸</p> <p data-bbox="188 938 405 994"><u>Kraj:</u> Austria</p> <p data-bbox="188 1026 405 1106"><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p data-bbox="188 1137 405 1316"><u>Cel:</u> zbadanie rutynowej implementacji MammaPrint jako dodatkowego biomarkera w podejmowaniu</p> | <p data-bbox="405 871 775 898"><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul data-bbox="405 903 775 983" style="list-style-type: none"> • Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów (<i>cost – effectiveness</i>) <p data-bbox="405 987 775 1015"><u>Koszty:</u> EURO (€)</p> <p data-bbox="405 1019 775 1046"><u>Model:</u> Model Markowa</p> <p data-bbox="405 1051 775 1078"><u>Dyskontowanie:</u> brak</p> <p data-bbox="405 1083 775 1126"><u>Perspektywa:</u> brak pacjenta i świadczeniodawcy</p> <p data-bbox="405 1131 775 1158"><u>Horizont czasowy:</u> brak</p> <p data-bbox="405 1163 775 1190"><u>Populacja:</u></p> <ul data-bbox="405 1195 775 1302" style="list-style-type: none"> • Pacjenci z pierwotnym rakiem piersi we wczesnym stadium, • z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+), | <p data-bbox="775 871 1115 898"><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul data-bbox="775 903 1115 1316" style="list-style-type: none"> • Wstępnie zespół multidyscyplinary stratyf kował pacjentów do grup ryzyka (wysokie do niskie) stosując wytyczne St Gallen z 2009 roku do podjęcia decyzji o chemioterapii adiuwantowej. Po uzyskaniu wyników MammaPrint powtórzono stratyfikację ryzyka i zalecenia dotyczące leczenia. • W analizie efektywności kosztów wykorzystano model, który symulował | <ul data-bbox="1115 871 2047 1316" style="list-style-type: none"> • Średni wiek pacjentów wynosił 60 lat (zakres 33 lat - 86 lat). • Mediana wielkości guza wynosiła 1,7 cm (zakres: 0,7cm -10 cm). • Prawie 90% pacjentów miało nowotwór G1 lub G2, a u 8 pacjentów (10,7%) rozpoznano guz G3. • Ok. 1/3 pacjentów miała raka z zajęciem węzłów chłonnych, z czego 7 kobiet miało trzy zajęte węzły chłonne. • Łącznie 74 pacjentów miało raka z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+) i/lub dodatnim receptorem prolaktynowym (PR+), i 1 pacjent miał nadekspresję HER2. • W analizowanej kohorcie po wykonaniu testu 70-genowego MammaPrint: 57 pacjentów (76%) było w grupie niskiego ryzyka, a 18 pacjentów (24%) było w grupie wysokiego ryzyka. • Podsumowując, test MammaPrint był w stanie zidentyfikować odpowiednią grupę kobiet (n=21, 28%) z niskim ryzykiem molekularnym pomimo klinicznych lub histologicznych czynników ryzyka. • W sumie w 13,3% przypadkach doprowadziło to do zmiany decyzji, która spowodowała rezygnację z chemioterapii. | | | | | | | | | | | | |

³⁷⁸ Exner, R., Bago-Horvath, Z., Bartsch, R., Mittlboeck, M., Retel, V. P., Fitzal, F., ... & Jakesz, R. (2014). The multigene signature MammaPrint impacts on multidisciplinary team decisions in ER+, HER2- early breast cancer. *British journal of cancer*, 111(5), 837.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|-----------------------------|--|---|----------------|--------|--------|----|---|--------|---------|---|---|---------|--------|----|----|---------|---------|----|---|--|-------------------|--------------------|---------|-------------------|--|--|--|--------|----|---|----|---------|--|----|----|---------|----|----|----|---------------|--|--|--|--|---------------|--------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|------------|---------|-------|---------|------|-------------|------------|---------|-------|
| decyzji klinicznych na poziomie zespołu multidyscyplinarnego (MDT). | <ul style="list-style-type: none"> G1 lub G2 z kliniczną wielkością guza od 1 do 3 cm, bez lub z zajęciem węzłów chłonnych z ujemnym lub dodatnim receptorem czynnika wzrostu naskórka (HER2-/+). <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> użycie testu 70-genowego MammaPrint <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka | przebieg zdarzeń dla dwóch strategii prognostycznych: wyniki po wykonaniu testu MammaPrint i wyniki po zakończeniu procesu podejmowania decyzji klinicznych w zespole multidyscyplinarnym. | <p>Liczba zmienionych decyzji w multidyscyplinarnym zespole po wykonaniu testu MammaPrint</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Przypisane ryzyko kliniczne</th> <th>Przypisane ryzyko molekularne MammaPrint</th> <th>n</th> <th>Zmiana decyzji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niskie</td> <td>Niskie</td> <td>36</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Niskie</td> <td>Wysokie</td> <td>8</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Wysokie</td> <td>Niskie</td> <td>21</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Wysokie</td> <td>Wysokie</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analiza efektywności kosztów</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeprowadzono analizę efektywności kosztów poprzez porównanie kosztów MammaPrint z kwotą zaoszczędzoną przez zmniejszenie liczby chemioterapii. Całkowite koszty opieki zdrowotnej na pacjenta wyniosły: 31 696 € dla MammaPrint i 35 475 € związanych z wydaniem decyzji dot. postępowania przez zespół multidyscyplinarny na podstawie kryteriów klinicznych. Wyższe QALYs osiągnięto dla testu MammaPrint (11,97 z 20 lat) w porównaniu z oceną kliniczną zespołu multidyscyplinarnego (11,24 z 20 lat), co wykazało, że stosowanie MammaPrint jest bardziej efektywne kosztowo niż kliniczna ocena zespołu multidyscyplinarnego. W przypadku 100% zgodności z testem MammaPrint stwierdzono, że test MammaPrint był bardziej efektywny kosztowo (różnica w QALY: 0,32; różnica w kosztach 554€). <p>Analiza efektywności kosztów</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Klinicznie niskie</th> <th>Klinicznie wysokie</th> <th>Łącznie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">MammaPrint</td> </tr> <tr> <td>Niskie</td> <td>36</td> <td>21 (gdzie 10 zmieniono na ER, i 11 niezgodne z zaleceniami zespołu multidyscyplinarnego)</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Wysokie</td> <td>8 (gdzie od 4 zmieniono na chemioterapię, a 4 niezgodne z zaleceniami zespołu multidyscyplinarnego)</td> <td>10</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Łącznie</td> <td>44</td> <td>31</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Wyniki</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Koszty</td> <td>QALYs</td> <td>Koszty inkrementalne</td> <td>QALYs inkrementalne</td> <td>Koszty ICER/QALY</td> </tr> <tr> <td>MammaPrint</td> <td>31 696€</td> <td>11,97</td> <td rowspan="2">-3 779€</td> <td rowspan="2">0,73</td> <td rowspan="2">Dominujący*</td> </tr> <tr> <td>Klinicznie</td> <td>35 475€</td> <td>11,24</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Skróty: ER- receptor estrogenowy; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów; QALY- lata życia skorygowane o jakość.</i></p> | Przypisane ryzyko kliniczne | Przypisane ryzyko molekularne MammaPrint | n | Zmiana decyzji | Niskie | Niskie | 36 | 0 | Niskie | Wysokie | 8 | 4 | Wysokie | Niskie | 21 | 10 | Wysokie | Wysokie | 10 | 0 | | Klinicznie niskie | Klinicznie wysokie | Łącznie | MammaPrint | | | | Niskie | 36 | 21 (gdzie 10 zmieniono na ER, i 11 niezgodne z zaleceniami zespołu multidyscyplinarnego) | 57 | Wysokie | 8 (gdzie od 4 zmieniono na chemioterapię, a 4 niezgodne z zaleceniami zespołu multidyscyplinarnego) | 10 | 18 | Łącznie | 44 | 31 | 75 | Wyniki | | | | | Koszty | QALYs | Koszty inkrementalne | QALYs inkrementalne | Koszty ICER/QALY | MammaPrint | 31 696€ | 11,97 | -3 779€ | 0,73 | Dominujący* | Klinicznie | 35 475€ | 11,24 |
| Przypisane ryzyko kliniczne | Przypisane ryzyko molekularne MammaPrint | n | Zmiana decyzji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niskie | Niskie | 36 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niskie | Wysokie | 8 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wysokie | Niskie | 21 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wysokie | Wysokie | 10 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Klinicznie niskie | Klinicznie wysokie | Łącznie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niskie | 36 | 21 (gdzie 10 zmieniono na ER, i 11 niezgodne z zaleceniami zespołu multidyscyplinarnego) | 57 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wysokie | 8 (gdzie od 4 zmieniono na chemioterapię, a 4 niezgodne z zaleceniami zespołu multidyscyplinarnego) | 10 | 18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Łącznie | 44 | 31 | 75 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Koszty | QALYs | Koszty inkrementalne | QALYs inkrementalne | Koszty ICER/QALY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MammaPrint | 31 696€ | 11,97 | -3 779€ | 0,73 | Dominujący* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Klinicznie | 35 475€ | 11,24 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|--|---|---|----------|--------------------------|--------|--------|-------|-------------------------------|--------|--------|-------|
| | | | <p><i>*Dominujący: MammaPrint jest mniej kosztowny i skuteczniejszy w porównaniu ze oparciem decyzji na kryteriach klinicznych.</i></p> <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie wdrożono w ośrodku aktualniejszych wytycznych St Gallen z 2011 r. Mała wiekość próby (n=75). | | | | | | | | | | | | |
| <p>Gustavsen 2014³⁷⁹</p> <p><u>Kraj:</u> USA</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Bio Theranostics, Inc.</p> <p><u>Cel:</u> Ocena użyteczności kosztów stosowania Breast Cancer Index (BCI) u pacjentów z rakiem piersi bez nawrotu po 5 latach od diagnozy oraz u pacjentów, u których rozważa się przedłużenie hormonoterapii.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów <p><u>Model:</u> deterministyczny, analityczno-decyzyjny</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> brak informacji</p> <p><u>Perspektywa:</u> zewnętrznego płatnika</p> <p><u>Koszty:</u> dolary (\$)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat</p> <p><u>Populacja:</u> Pacjenci z wczesnym rakiem piersi, ER+, LN-.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Breast Cancer Index (BCI) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W analizie zastosowano model leczenia pacjentów z rakiem piersi ER, LN- zgodnie z wytycznymi National Comprehensive Cancer Network z 2012 r. Uwzględniono 2 scenariusze leczenia pacjentów: (1) użycie wyłącznie standardowych metod diagnostyki vs (2) standardowa opieka z włączeniem BCI. W analizie opracowano dwa modele: (1) BCI stosowany w diagnostyce: wpływ BCI na decyzje dotyczące stosowania chemioterapii uzupełniającej i rozszerzenia stosowania hormonoterapii. (2) BCI stosowany po 5 latach od diagnozy: wpływ BCI na decyzje dotyczące czasu trwania hormonoterapii (terapii endokrynologicznej) u pacjentów bez nawrotów w okresie 5 lat od diagnozy. | <p>Koszt leczenia z uwzględnieniem testu BCI oraz bez zastosowania testu</p> <table border="1" data-bbox="1128 368 2033 580"> <thead> <tr> <th></th> <th>Średni koszt leczenia – standardowa opieka (USD/pacjenta)</th> <th>Średni koszt leczenia – z Breast Cancer Index (BCI)</th> <th>Różnica*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BCI w diagnostyce</td> <td>45 437</td> <td>41 634</td> <td>3 803</td> </tr> <tr> <td>BCI 5-lat po diagnozie</td> <td>22 708</td> <td>20 904</td> <td>1 803</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Z uwzględnieniem kosztu testu</p> <p>BCI w diagnostyce</p> <ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie testu BCI w diagnostyce przyniosło oszczędności w wysokości 3 803 USD/pacjenta po uwzględnieniu kosztu testu. Oszczędności wynikają z: ukierunkowanego stosowania chemioterapii uzupełniającej, ukierunkowanego stosowania rozszerzonej terapii hormonalnej i wzrostu trafności stosowanej terapii u pacjentów z rakiem piersi. <p>BCI 5 lat po diagnozie</p> <ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie testu BCI 5 lat po diagnozie u pacjentów bez nawrotów, po terapii początkowej przyniosło oszczędności w wysokości 1 803 USD na pacjenta. Oszczędności wynikają z ukierunkowanego rozszerzenia hormonoterapii (5 194 USD \$/pacjenta). <p><u>Analiza wrażliwości</u></p> <p>BCI w diagnostyce</p> <ul style="list-style-type: none"> Model był najbardziej wrażliwy na: odsetek pacjentów sklasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka, koszt testu BCI oraz odsetek pacjentów sklasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka otrzymujących przedłużoną terapię hormonalną. Żaden wariant nie przyniósł oszczędności mniejszych niż 2 800 USD \$/pacjenta. Radykalne zmiany parametrów (np. wysoki odsetek pacjentów sklasyfikowanych przez BCI jako wysokie ryzyko, wysoki koszt nawrotu) wskazywały na oszczędności powyżej 4 000USD \$/pacjenta. <p>BCI 5 lat po diagnozie</p> <ul style="list-style-type: none"> Model był najbardziej wrażliwy na odsetek pacjentów sklasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka, odsetek pacjentów sklasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka otrzymujących przedłużoną terapię hormonalną oraz całkowity koszt nawrotu. Żaden wariant nie przyniósł oszczędności mniejszych niż 300 USD \$/pacjenta. | | Średni koszt leczenia – standardowa opieka (USD/pacjenta) | Średni koszt leczenia – z Breast Cancer Index (BCI) | Różnica* | BCI w diagnostyce | 45 437 | 41 634 | 3 803 | BCI 5-lat po diagnozie | 22 708 | 20 904 | 1 803 |
| | Średni koszt leczenia – standardowa opieka (USD/pacjenta) | Średni koszt leczenia – z Breast Cancer Index (BCI) | Różnica* | | | | | | | | | | | | |
| BCI w diagnostyce | 45 437 | 41 634 | 3 803 | | | | | | | | | | | | |
| BCI 5-lat po diagnozie | 22 708 | 20 904 | 1 803 | | | | | | | | | | | | |

³⁷⁹ Gustavsen G., Schroeder B., Kennedy P.(2014). Health Economic Analysis of Breast Cancer Index in Patients With ER+, LN- Breast Cancer. W: Am J Manag Care. 2014;20(8):e302-e310

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|--|-----------------------------|--------------------|---------|---|-------|-------|------|--|-------|-------|------|-------------------------|--------|--------|------|--------------------|--|--|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Radykalne zmiany parametrów (np. wysoki odsetek pacjentów sklasyfikowanych przez BCI jako wysokie ryzyko, wysoki koszt nawrotu) wskazywały na oszczędności powyżej 2 300 USD \$/pacjenta. <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie BCI u pacjentów z wczesnym rakiem piersi, ER+, LN-, wykazuje oszczędności kosztów w porównaniu z leczeniem standardowym (bez użycia testu molekularnego). Z perspektywy płatnika zewnętrznego stosowanie testu BCI może znacząco obniżyć ogólne koszty. Obniżenie kosztów wynika przede wszystkim ze zmniejszenia liczby pacjentów, u których stosuje się chemioterapię uzupełniającą, u pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści z jej stosowania oraz ze zwiększenia stosowania hormonoterapii u pacjentów, u których przynosi ona efekty zdrowotne. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiele założeń oparto na podstawie literatury i opinii ekspertów, a nie na podstawie rzeczywistych danych ekonomicznych. W modelu założono zgodność między zaleceniami lekarza a wskazaniem testu dotyczącym stosowania przedłużonej hormonoterapii. Dane dotyczące skuteczności przedłużonego leczenia inhbitorami aromatazy nie są jeszcze dostępne, założenia opierają się na 4 niezależnych randomizowanych badaniach klinicznych. Szybka ewolucja schematów terapeutycznych w raku piersi utrudnia pełne oszacowanie kosztów związanych z nawrotem choroby. Brak dostępnych danych klinicznych oceniających korzyści z chemioterapii uzupełniającej stosowanej w oparciu o stratyfikację ryzyka przez BCI. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Blohmer 2013³⁸⁰</p> <p><u>Kraj:</u> Niemcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> badanie wsparte grantem od Genomic Health International (GHI).</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności kosztów wykorzystania testu Oncotype DX do podjęcia decyzji</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów <p><u>Model:</u> Model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3%</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika i społeczna</p> <p><u>Koszty</u> €(z 2011 r.</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 30 lat</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium, z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+), HER2-, bez zajęcia węzłów chłonnych lub z zajęciem 3 węzłów chłonnych, | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analizę zaprojektowano tak, aby uwzględnić koszty związane z lekami stosowanymi w chemioterapii i ich podawaniem, leki wspomagające lub kontrolowanie działań niepożądanych), monitorowanie chemioterapii i leczenie zdarzeń niepożądanych. Całkowity średni koszt chemioterapii wynosił 19 263 € z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej. | <p>Podsumowanie wyników w zakresie efektywności kosztów dla analizy przypadku podstawowego 21-genowego testu GEP Oncotype DX w porównaniu ze standardową opieką.</p> <table border="1" data-bbox="1128 938 2033 1214"> <thead> <tr> <th></th> <th>21- genowy test Oncotype DX</th> <th>Opieka standardowa</th> <th>Różnica</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oczekiwana długość trwania życia (lata)</td> <td>17,01</td> <td>16,94</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>Oczekiwana długość trwania życia skorygowana o jakość (QALY)</td> <td>13,19</td> <td>13,12</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>Koszty bezpośrednie (€)</td> <td>19 269</td> <td>19 830</td> <td>-561</td> </tr> <tr> <td>Wyniki/ICER</td> <td colspan="3">21-genowy test Oncotype DX jest dominujący nad standardową opieką (oszczędność kosztów i wydłużenie lat życia)</td> </tr> </tbody> </table> <p>QALY, rok życia skorygowany o jakość; €, 2011 Euro; ICER, inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej</p> <p><u>Probabilistyczna analiza wrażliwości</u></p> | | 21- genowy test Oncotype DX | Opieka standardowa | Różnica | Oczekiwana długość trwania życia (lata) | 17,01 | 16,94 | 0,06 | Oczekiwana długość trwania życia skorygowana o jakość (QALY) | 13,19 | 13,12 | 0,06 | Koszty bezpośrednie (€) | 19 269 | 19 830 | -561 | Wyniki/ICER | 21-genowy test Oncotype DX jest dominujący nad standardową opieką (oszczędność kosztów i wydłużenie lat życia) | | |
| | 21- genowy test Oncotype DX | Opieka standardowa | Różnica | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oczekiwana długość trwania życia (lata) | 17,01 | 16,94 | 0,06 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oczekiwana długość trwania życia skorygowana o jakość (QALY) | 13,19 | 13,12 | 0,06 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszty bezpośrednie (€) | 19 269 | 19 830 | -561 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wyniki/ICER | 21-genowy test Oncotype DX jest dominujący nad standardową opieką (oszczędność kosztów i wydłużenie lat życia) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁸⁰ Blohmer, J. U., Rezai, M., Kümmel, S., Kühn, T., Warm, M., Friedrichs, K., ... & Eiermann, W. (2013). Using the 21-gene assay to guide adjuvant chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer: a cost-effectiveness evaluation in the German setting. *Journal of medical economics*, 16(1), 30-40.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|--|---|--|---|
| <p>o chemioterapii uzupełniającej w Niemczech.</p> | <ul style="list-style-type: none"> z rozmiarem guza ≥ 1 cm (T1, T2, lub T3 guzy z naciekiem skórnym) lub < 1 cm (jeśli występuje jedna lub więcej niekorzystnych cech histologicznych) i brakiem przeciwwskazań do chemioterapii <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 21-genowy test GEP Oncotype DX <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka | <ul style="list-style-type: none"> Koszt leków stosowanych w chemioterapii był największym wkładem do całości, stanowiąc ok. 1/3 całkowitych kosztów bezpośrednich. Koszty terapii endokrynologicznej oszacowano na podstawie kosztów terapii tamoksyfenem³⁸¹. Założono, że koszty odległego nawrotu wynoszą 20 955 €³⁸². Koszty testu 21-genowego Oncotype DX wzięto z opublikowanej ceny katalogowej (3 180 €). Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości | <ul style="list-style-type: none"> W probabilistycznej analizie wrażliwości, uśredniono wyniki 100 iteracji modelu, aby uzyskać średnie wyniki kosztów i skuteczności, tak aby oszacować prawdopodobną wariację wokół wyników przypadku podstawowego. Wszystkie iteracje wykazały wzrost długości życia skorygowanej o jakość w teście 21-genowym Oncotype DX. W przypadku kosztów inkrementalnych ~87% iteracji wykazało, że test 21-genowy Oncotype DX zmniejszał koszt w porównaniu ze standardową opieką. Średnie wartości probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały poprawę o 0,062 QALY (95% CI: 0,061-0,063) przy pomocy testu 21-genowego Oncotype DX i oszczędność kosztów 574 € (95% CI: 544 € - 606 €) w porównaniu do standardowej opieki. Analiza krzywej akceptowalności wykazała, że przy progu gotowości do zapłaty 20 000 € za uzyskanie QALY, istniałoby 100% prawdopodobieństwo, że test 21-genowy będzie efektywny kosztowo w porównaniu do standardowej opieki. Zakładając próg gotowości do zapłaty 5 000 € za każde uzyskane QALY, prawdopodobieństwo to wyniosło 96%. <p><u>Analiza wrażliwości deterministyczna i subgroup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza eksploracyjna podgrup u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium, z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+), z zajęciem węzłów chłonnych, wykazała, że 21-genowy test Oncotype DX był dominujący w obecnej praktyce klinicznej (z korzyścią w zakresie QALY i niższymi kosztami). QALY było znacznie niższe w tej podgrupie pacjentów, a koszty były wyższe w porównaniu z analizą modelu podstawowego, głównie ze względu na wyższe ryzyko nawrotu u tych pacjentów (w połączeniu z wyższym kosztem chemioterapii u tych pacjentów). W przypadku pacjentów bez zajęcia węzłów chłonnych, test 21-genowy Oncotype DX był efektywny kosztowo z inkrementalnym współczynnikiem efektywności kosztów, wynoszącym 16 667 € za uzyskanie QALY w porównaniu do standardowej opieki. Niższy koszt chemioterapii u tych pacjentów był głównym powodem różnicy w wynikach w tej podgrupie w porównaniu z analizą przypadku podstawowego. Analiza wrażliwości deterministycznej wykazała, że wyniki modelu podstawowego były stosunkowo odporne na zmiany w zakresie kluczowych parametrów wejściowych. Wyniki były najbardziej wrażliwe na zmienność kosztów chemioterapii i wariację zmian netto w stosowaniu chemioterapii. Zwiększenie i zmniejszenie kosztów chemioterapii doprowadziło do odpowiednich wzrostów i spadków ICER. Uwzględniając koszty związane z utratą wydajności podczas chemioterapii, oszczędność kosztów (z perspektywy społecznej) wynosiła ~ 1446 € na pacjenta z testem 21-genowym Oncotype DX, w porównaniu z 561 € w analizie przypadku podstawowego. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dane dla poszczególnych krajów dotyczące ryzyka odległego nawrotu i jakości życia nie były dostępne. Analiza efektywności kosztów nie uchwyciła niektórych długoterminowych niekorzystnych skutków chemioterapii (w tym kardiotoksyczności, wtórnej białaczki lub wpływu na |

³⁸¹ Lux, M. P., Wöckel, A., Benedict, A., Buchholz, S., Harbeck, N., Kreienberg, R., ... & Distler, W. (2010). Cost-effectiveness analysis of anastrozole versus tamoksyfen in adjuvant therapy for early-stage breast cancer—a health-economic analysis based on the 100-month analysis of the ATAC trial and the German health system. *Oncology Research and Treatment*, 33(4), 155-166.

³⁸² Lux, M. P., Wöckel, A., Benedict, A., Buchholz, S., Harbeck, N., Kreienberg, R., ... & Distler, W. (2010). Cost-effectiveness analysis of anastrozole versus tamoksyfen in adjuvant therapy for early-stage breast cancer—a health-economic analysis based on the 100-month analysis of the ATAC trial and the German health system. *Oncology Research and Treatment*, 33(4), 155-166.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|----------------|-----|---------|---------|---------|------|------|------|-----------|------|------|------|------------------|-----|--------|--------|-----------------|--|--|-------|----------------------|---|------|------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--|--|--|-----------------|-----|-----|-----|---|----------|----------|----------|------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|-----------|
| | | | <p>upośledzenie funkcji poznawczych), co może prowadzić do niedoszacowania korzyści wynikających z przeprowadzania testu Oncotype DX.</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza, przy braku danych niemieckich opierała się na długoterminowych danych klinicznych z USA w celu oszacowania ryzyka odległego nawrotu u pacjentów z niskim, średnim i wysokim wynikiem nawrotu z Oncotype DX. Dane wykorzystane w modelu dot. użyteczności jakości życia (<i>quality-of-life utility scores</i>) nie były specyficzne dla Niemiec. Kolejnym czynnikiem zakłócającym w odniesieniu do wariacji było to, że obecnie nie są dostępne dane na temat tego, w jaki sposób parametry w modelu prawdopodobnie będą się zmieniać (np. rozkład pacjentów według kategorii ryzyka, ryzyko nawrotu z i bez chemioterapii prawdopodobnie nie będą warunkowo niezależne). Przy braku odpowiednich danych, przyjęto, że czas między odległym nawrotem a śmiercią był taki sam u pacjentów z niskim, średnim i wysokim wynikiem nawrotu z testu Oncotype DX. Jest prawdopodobne, że pacjenci wysokiego ryzyka mogą mieć krótszy czas od nawrotu do śmierci, co może wpłynąć na przewidywany przez model wskaźnik: dalsze trwanie życia. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Retel 2013b³⁸³</p> <p><u>Kraj:</u> Holandia</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Dutch Health Care Insurance Board (DHCIB), Holandia.</p> <p><u>Cel:</u> określenie schematu postępowania i podjęcia decyzji o przyjęciu, dalszym rozwoju i dalszych badaniach technologii, przy wprowadzeniu nowej technologii – testu ekspresji genów MammaPrint wykonanego na świeżo zamrożonej tkance</p> | <p>Informacje o badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów. <p><u>Koszty:</u> €</p> <p><u>Model:</u> Model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 4% dla kosztów; 1,5% dla efektów.</p> <p><u>Perspektywa:</u> społeczna</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> 20 lat</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotetyczna kohorta (wiek 50 lat) Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium (n = 305) bez zajęcia węzłów chłonnych, z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+) <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 70-genowy test GEP wykonany na świeżo zamrożonej tkance (70G-FFT) i bloczkach parafinowych (70G-PAR) (Mamma-Print) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Porównanie między sobą 70G-FFT, 70G-PAR i Adjuvant! Online | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ramy analityczne składają się z 3 decyzji (przyjęciu, rozwoju i badań). Decyzja o przyjęciu: zależała od oczekiwanej korzyści pieniężnej netto (NMB) wszystkich alternatywnych technologii. Decyzja o rozwoju: w oczekiwanej korzyści pieniężnej netto (NMB) uwzględniono koszty planowanej technologii dla społeczeństwa na osobę otrzymującą technologię. Decyzja o badaniach: na podstawie modelu decyzji o przyjęciu i rozwoju uzyskano dalsze informacje w celu zmniejszenia niepewności niektórych lub wszystkich parametrów. Przy założeniu, że mamy całkowitą pewność co do wszystkich parametrów, można było wybrać strategię leczenia, która zapewni | <p>Decyzja o przyjęciu/adopcji</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowite oczekiwane koszty na pacjenta w ciągu 20 lat wyniosły 28 080 € dla 70-genowego testu GEP wykonanego na świeżo zamrożonej tkance (70G-FFT) i 27 188 € dla Adjuvant! Online. 70-genowy test GEP wykonany na świeżo zamrożonej tkance (70G-FFT) dał 12,92 QALY, a Adjuvant! Online dał 12,75 QALY. Oczekiwana współczynnik korzyści monetarnej netto (NMB) wynosiła 359 520 € dla 70-genowego testu GEP wykonanego na świeżo zamrożonej tkance (70G-FFT) i 355 364 € dla Adjuvant! Online. 70-genowy test GEP wykonany na świeżo zamrożonej tkance (70G-FFT) był efektywny kosztowo, ponieważ miał najwyższy oczekiwaną współczynnik korzyści monetarnej netto (NMB). <p>Dane wejściowe i wyniki</p> <table border="1" data-bbox="1128 927 2033 1327"> <thead> <tr> <th>Dane wejściowe</th> <th>AOL</th> <th>70G-FFT</th> <th>70G-PAR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Czułość</td> <td>0,57</td> <td>0,74</td> <td>0,74</td> </tr> <tr> <td>Swoistość</td> <td>0,54</td> <td>0,58</td> <td>0,58</td> </tr> <tr> <td>Cena jednostkowa</td> <td>0 €</td> <td>2675 €</td> <td>2675 €</td> </tr> <tr> <td>Koszty rozwoju*</td> <td></td> <td></td> <td>300 €</td> </tr> <tr> <td>Niepowodzenia/awarii</td> <td>0</td> <td>0,27</td> <td>0,08</td> </tr> <tr> <td>€ Chemioterapia</td> <td>8596 €</td> <td>8596 €</td> <td>8596 €</td> </tr> <tr> <th colspan="4">Wyniki</th> </tr> <tr> <td>% Chemioterapii</td> <td>48%</td> <td>46%</td> <td>46%</td> </tr> <tr> <td>€</td> <td>27 188 €</td> <td>28 080 €</td> <td>28 490 €</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>12,75</td> <td>12,92</td> <td>12,96</td> </tr> <tr> <td>NMB**</td> <td>355 364 €</td> <td>359 520 €</td> <td>360 384 €</td> </tr> </tbody> </table> | Dane wejściowe | AOL | 70G-FFT | 70G-PAR | Czułość | 0,57 | 0,74 | 0,74 | Swoistość | 0,54 | 0,58 | 0,58 | Cena jednostkowa | 0 € | 2675 € | 2675 € | Koszty rozwoju* | | | 300 € | Niepowodzenia/awarii | 0 | 0,27 | 0,08 | € Chemioterapia | 8596 € | 8596 € | 8596 € | Wyniki | | | | % Chemioterapii | 48% | 46% | 46% | € | 27 188 € | 28 080 € | 28 490 € | QALY | 12,75 | 12,92 | 12,96 | NMB** | 355 364 € | 359 520 € | 360 384 € |
| Dane wejściowe | AOL | 70G-FFT | 70G-PAR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Czułość | 0,57 | 0,74 | 0,74 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Swoistość | 0,54 | 0,58 | 0,58 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cena jednostkowa | 0 € | 2675 € | 2675 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszty rozwoju* | | | 300 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niepowodzenia/awarii | 0 | 0,27 | 0,08 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| € Chemioterapia | 8596 € | 8596 € | 8596 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| % Chemioterapii | 48% | 46% | 46% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| € | 27 188 € | 28 080 € | 28 490 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QALY | 12,75 | 12,92 | 12,96 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NMB** | 355 364 € | 359 520 € | 360 384 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁸³ Retèl, V. P., Grutters, J. P., van Harten, W. H., & Joore, M. A. (2013). Value of research and value of development in early assessments of new medical technologies. *Value in health*, 16(5), 720-728.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|---|----------|---|---|
| <p>(70G-FFT) i blockach parafinowych (70G-PAR).</p> | | <p>maksymalną korzyść netto bez żadnej niepewności.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotetyczną kohortę sklasyfikowano według 70-genowego testu GEP i klinicznych wytycznych patologicznych jako niskie lub wysokie ryzyko rozwoju przerzutów odległych po 10 latach. Po terapii miejscowej pacjenci wysokiego ryzyka otrzymywali terapię hormonalną i chemioterapię, podczas gdy pacjenci niskiego ryzyka otrzymywali tylko terapię hormonalną. <p>Na potrzeby badania do modelu decyzyjnego dodano dodatkową alternatywę: opracowaną technologię na blockach parafinowych (70G-PAR).</p> | <p>AOL, <i>Adjuvant Online</i>; NMB, <i>współczynnik korzyści monetarnej netto (net monetary benefit)</i>; QALYs, <i>długość życia skorygowana o jakość (quality-adjusted life-years)</i>; 70G-FFT, <i>70-genowy test GEP wykonany na świeżo zamrożonej tkance (70-gene-fresh frozen tissue)</i>; 70G-PAR, <i>70-genowy test GEP wykonany na blockach parafinowych (70-gene signature based on paraffin blocks)</i>.</p> <p><i>*Są to dodatkowe koszty opracowania 70G-PAR na odbiorcę testu ponoszone przez społeczeństwo.</i></p> <p><i>**W oparciu o próg 30 000 € oraz koszty pierwotne i QALY przed zaokrągleniem.</i></p> <p><i>***Na podstawie porównania NMB 70G-PAR i najlepszej alternatywy (70G-FFT).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Krzywa akceptowalności kosztów (CEAC) pokazała prawdopodobieństwo, że 70-genowy test GEP wykonany na świeżo zamrożonej tkance (70G-FFT) był najbardziej opłacalny, jeśli gotowość do zapłaty przekraczała 5 000 €/QALY. <p>Decyzja o rozwoju</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku 70-genowego testu GEP wykonanego na blockach parafinowych (70G-PAR) całkowite oczekiwane koszty wynosiły 28 490 €, a łączne oczekiwane QALY wyniosły 12,96. Oczekiwana korzyść pieniężna netto (NMB) 70-genowego testu GEP wykonanego na blockach parafinowych (70G-PAR) wynosiła 360 384 €. 70-genowy test GEP wykonany na blockach parafinowych (70G-PAR) miał najwyższą oczekiwaną korzyść pieniężną netto (NMB), dlatego stwierdzono, że jest efektywny kosztowo. Krzywa akceptowalności kosztów (CEAC) porównująca wszystkie trzy technologie pokazała, że prawdopodobieństwo 70-genowego testu GEP wykonanego na blockach parafinowych (70G-PAR) jest najbardziej efektywny kosztowo, jeśli gotowość do zapłaty przekracza 8 000 €/QALY. Prawdopodobieństwo efektywności kosztów dla 70-genowego testu GEP wykonanego na blockach parafinowych (70G-PAR), przy prognozie 30 000 EUR/QALY, wyniosło 76%. Oczekiwana korzyść netto z rozwoju (ENBD) uzyskana z porównania MBS 70G-PAR i najlepszej alternatywy (70G-FFT) wynosiła 864 €, a oczekiwana korzyść netto z rozwoju dla populacji jest dodatnia i wynosi 91 mln EUR. Jeśli koszty prac rozwojowych wynosiły 0 €, oczekiwana korzyść netto z rozwoju (ENBD) wynosiła 1 103 €, a oczekiwana korzyść netto z rozwoju (ENBD) dla populacji wynosiła 116 mln €. Jeśli koszty prac rozwojowych wzrosły do 500 € na pacjenta, oczekiwana korzyść netto z rozwoju (ENBD) wynosiła 606 €, a oczekiwana korzyść netto z rozwoju (ENBD) dla populacji wynosiła 64 mln €. Przy prognozie gotowości do płacenia 30 000 €/QALY prawdopodobieństwo, że oczekiwana korzyść netto z rozwoju (ENBD) była dodatnia, wahało się od 0,82 (0 € kosztów rozwoju) do 0,68 (500 € kosztów rozwoju). <p>Decyzja o badaniach</p> <ul style="list-style-type: none"> Koszty dla populacji oczekiwanej wartości doskonałej informacji (EVPI) dla decyzji między obecnie dostępnymi technologiami <i>Adjuvant! Online</i> i 70-genowego testu GEP wykonanego na świeżo zamrożonej tkance (70G-FFT) wynosiła 56 mln €. Koszty oczekiwanej wartości doskonałej informacji (EVPI) dla populacji w procesie decyzyjnym porównującym wszystkie trzy technologie wyniosły 74 mln €. Pacjenci z niezgodnym wynikiem testu (<i>Adjuvant! Online</i> niskiego ryzyka vs. sygnatura 70 genów wysokiego ryzyka lub <i>Adjuvant! Online</i> wysokiego ryzyka vs. sygnatura 70 genów niskiego ryzyka) losowo przydzielono do leczenia zgodnie z sygnaturą <i>Adjuvant! Online</i> (AO) lub 70-genowym wynikiem testu GEP. Koszty badań oszacowano na 1 000 EUR na pacjenta. Optymalna wielkość próby w tym badaniu wynosiła około n=4000, przy oczekiwanej wartości |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|---|---|--|--|
| | | | <p>informacji o próbkowaniu (<i>Expected value of sampling information, EVSI</i>) wynoszącej 65 mln €. Całkowite koszty z próby wynosiły 4 mln €, co daje oczekiwaną korzyść netto z próbkowania (<i>expected net benefit of sampling, ENBS</i>) 61 mln €.</p> <p><u>Podsumowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Technologia 70G-PAR, która ma zostać opracowana, ma najwyższe prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w porównaniu z oryginalną technologią 70G-FFT i obecną opieką (Adjuvant! Online), jeśli próg gotowości do zapłaty za jedno dodatkowe QALY przekracza 8 000 €. • Oczekiwana korzyść netto z rozwoju dla populacji jest dodatnia i wynosi 91 mln €. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proponowane ramy opierały się na analitycznym modelowaniu decyzji probabilistycznych. Uznano, że 70G-PAR, wciąż jeszcze opracowywany test na bazie parafiny, daje przewagę nad oryginalnym 70G-FFT pod względem awarii. • W przypadku sygnatury 70 genów modelowano tylko jeden kierunek rozwoju (w rzeczywistości jednak zamiast jednego można wskazać kilka kierunków dalszego rozwoju). |
| <p>Retel 2012a³⁸⁴</p> <p><u>Kraj:</u> Holandia</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p> <p><u>Cel:</u> Ocena efektywności kosztów sygnatury 70-genowego testu GEP w porównaniu z Adjuvant! Online (AOL) dla pacjentów z rakiem piersi.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza ekonomiczna: efektywności kosztów <p><u>Koszty:</u> € z 2005 r.</p> <p><u>Model:</u> Model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> roczne: 4% dla kosztów; 1,5% dla efektów.</p> <p><u>Perspektywa:</u> opieki zdrowotnej</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 20 lat</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotetyczna kohorta (wiek 50 lat) (n=427) • Pacjenci z rakiem piersi w wczesnym stadium, • z zajęciem węzłów chłonnych, • z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+) <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 70-genowy test GEP (Mamma-Print) <p><u>Komparatory:</u> Adjuvant! Online</p> | <p><u>Charakterystyka badania:</u> Efektywność kosztową oceniono pod kątem trzech punktów: 2005 r., 2010 r., 2020 r.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • W 2005 r. efekty i koszty dla testu 70-genowego GEP w porównaniu do Adjuvant! Online były prawie równe; inkrementalne QALY wynosiły 0,0010, a koszty inkrementalne wynosiły 1940 €. • Zakładając maksymalną gotowość do zapłaty w wysokości 30 000 €/QALY, w 2005 r. test 70-genowy GEP nie był jeszcze efektywny kosztowo w porównaniu z obecnymi wytycznymi klinicznymi, z ICER w wysokości 1,9 mln €/rok życia skorygowany o jakość (QALY). • ICER dla testu 70-genowego GEP poprawił się w czasie o zakres 1,9 mln € do 26 145 € w 2010 r. i z 1,9 mln € do 11 123 €/QALY w 2020 r., w zależności od zastosowanego scenariusza. • Połączone scenariusze z lat 2005, 2010 i 2020 pokazały, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej testu 70-genowego GEP przy założeniu maksymalnej gotowości do zapłaty w wysokości 30 000 €/QALY wynosiło 56% w 2010 r. i wyniesie 73% w 2020 r. <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podczas warsztatów scenariuszowych większość uczestników pracowała już (krótko lub długo) z testem 70-genowym GEP w praktyce klinicznej, co mogło zmieniać prawdopodobieństwo scenariuszy. <p>Koszty leków stosowanych w schematach chemioterapii adjuwantowej mogły być niedoszacowane, ponieważ oczekiwano, że koszty taksanów, stosowanych w chemioterapii adjuwantowej wzrosną w nadchodzących latach.</p> |

³⁸⁴ Retèl, V. P., Joore, M. A., Linn, S. C., Rutgers, E. J., & van Harten, W. H. (2012). Scenario drafting to anticipate future developments in technology assessment. *BMC research notes*, 5(1), 442.

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|-----------------------------|---------|--------|----------------|--------------------|------|-----------------------------------|--|--|--|--|--|-------------|-------|----------|--|--|--|-------------|-------|----------|--|--|--|----|-------|----------|--|--|--|----------------------------|--|--|----------------------|-----------------------------|---------|-------------|--|--|----------------------|-----------------------------|-----|
| <p>Retel 2012b³⁸⁵</p> <p><u>Kraj:</u> Holandia</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Dutch Health Care Insurance Board, Holandia.</p> <p><u>Cel:</u> bezpośrednie porównanie efektywności kosztów przy użyciu czułości i swoistości testu 70-genowego GEP (MammPrint), testu 21-genowego GEP (Oncotype DX) i St. Gallen w oparciu o Thomassen 2007³⁸⁶ lub stosując czułość i swoistość testu 70-genowego GEP (Mamma Print), testu 21-genowego GEP (Oncotype DX) i Adjuvant! Online na podstawie serii Fan 2006³⁸⁷. Ponadto obliczono wpływ zmian zgodności (<i>compliance</i>) testu z wytycznymi.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności kosztów <p><u>Koszty:</u> € z 2010 r.</p> <p><u>Model:</u> Model Markowa</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> roczne: 4% dla kosztów; 1,5% dla efektów.</p> <p><u>Perspektywa:</u> opieki zdrowotnej</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> obliczenia roczne przy całkowitym horyzoncie czasowym 20 lat</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium bez zajęcia węzłów chłonnych z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+) Uwzględniono kohortę z badania Thomassen 2007 (n=60)² oraz Fan 2006 (n=101)³ <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 70-genowy test GEP (Mamma-Print) <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 21-genowy test GEP (Oncotype DX) wytyczne St. Gallen Adjuvant! Online | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uwzględniono 60 pacjentów z badania Thomassen 2007 oraz 101 próbek guzów bez zajęcia węzłów chłonnych i z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+) z bazy opisanej w badaniu Fan 2006. Obliczono czułość i swoistość dla testu 70-genowego GEP, 21-genowego GEP oraz dla Adjuvant! Online. Pacjentów o średnim ryzyku z testu 21-genowego GEP zgrupowano razem z wysokim ryzykiem, zakładając, że zarówno pacjenci o średnim, jak i wysokim ryzyku otrzymują hormonoterapię i chemioterapię. Ponadto dla obu zestawów danych założono, że pacjenci niskiego ryzyka otrzymywali tylko terapię hormonalną, a pacjenci wysokiego ryzyka hormonoterapię i chemioterapię. Koszty testu 70-genowego wynosiły 2 675 €, pozyskane od Agendia BV; pełne koszty obejmowały transport, dodatkowe przetwarzanie próbek w lokalnym szpitalu i podatek. Koszty testu 21-genowego GEP oparto na cenach detalicznych producenta w wysokości 4 075 \$ (3 179 €), uzyskanych ze strony | <ul style="list-style-type: none"> W oparciu o zebrane dane zastosowanie 70-genowego GEP skutkowało większą liczbą QALY i test był mniej kosztowny, natomiast test 21-genowy GEP dawał więcej LY, ale był bardziej kosztowny. W oparciu o kohortę Thomassen 2007 LY wyniosła 14,76 dla testu 21-genowego GEP, 14,61 dla testu 70-genowego GEP i 14,04 dla St. Gallen (SG). QALY dla testu 70-genowego GEP wyniosła 11,41; dla testu 21-genowego GEP 11,33 i dla St. Gallen (SG) 10,41. Całkowite koszty opieki zdrowotnej na pacjenta wyniosły 40 393 € dla testu 70-genowego GEP, 41 868 € dla testu 21-genowego GEP i 44 232 € dla St. Gallen (SG). Biorąc pod uwagę przeżycie, strategia testu 21-genowego GEP ma największe prawdopodobieństwo, że będzie efektywna kosztowo, z gotowością do zapłaty 1 475 €/LY i więcej, biorąc pod uwagę próg wynoszący 80 000 €/QALY. W przypadku kosztów/QALY test 70-genowy GEP ma największe prawdopodobieństwo, że będzie efektywny kosztowo, przy niższych kosztach i wyższym przeżyciu. W przypadku danych z badania Fan 2006 liczba lat życia (LY) wyniosła: 15,26 (dla testu 70-genowego GEP), 15,86 (dla testu 21-genowego GEP) i 15,00 (dla Adjuvant! Online). Wartości QALY wyniosły: 11,92 (dla testu 70-genowego GEP), 11,61 (dla testu 21-genowego GEP) i 11,61 (dla Adjuvant! Online). Całkowite koszty opieki zdrowotnej na pacjenta wyniosły: 38 779 € (dla testu 21-genowego GEP), 34 858 € (dla testu 70-genowego GEP) i 34 115 € (dla Adjuvant! Online). Różnica kosztów za uzyskanie lat życia (LY) dla testu 21-genowego GEP w porównaniu z testem 70-genowym GEP spowodowała równe lata życia (LY), ale większe koszty dla testu 21-genowego GEP. Koncentrując się na koszcie/QALY, test 70-genowy GEP daje więcej QALY i niższe koszty niż inne strategie. Niepewność decyzji związana z prawdopodobieństwem efektywności kosztów dla danych Thomassen 2007 wyniosła 55% dla lat życia (LY) i 55% dla QALY, dla danych z Fan 2006 80% dla lat życia (LY) i 65% dla QALY. <p>Średnie wyniki przypadku podstawowego dla Thomassen 2007² i Fan 2006³</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strategia</th> <th>LYs</th> <th>Koszty</th> <th>Δ LYs (95% CI)</th> <th>Δ Kosztów (95% CI)</th> <th>ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Thomassen 2007²</td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX</td> <td>14,76</td> <td>41 868 €</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mamma-Print</td> <td>14,61</td> <td>40 393 €</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SG</td> <td>14,04</td> <td>44 232 €</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oncotype DX vs Mamma-Print</td> <td></td> <td></td> <td>0,14 (-0,99 do 1,27)</td> <td>1 475 € (- 7 988 do 10 920)</td> <td>1 475 €</td> </tr> <tr> <td>21-G vs. SG</td> <td></td> <td></td> <td>0,72 (-0,51 do 1,90)</td> <td>-2 364 € (-10 831 do 6 519)</td> <td>DOM</td> </tr> </tbody> </table> | Strategia | LYs | Koszty | Δ LYs (95% CI) | Δ Kosztów (95% CI) | ICER | Thomassen 2007² | | | | | | Oncotype DX | 14,76 | 41 868 € | | | | Mamma-Print | 14,61 | 40 393 € | | | | SG | 14,04 | 44 232 € | | | | Oncotype DX vs Mamma-Print | | | 0,14 (-0,99 do 1,27) | 1 475 € (- 7 988 do 10 920) | 1 475 € | 21-G vs. SG | | | 0,72 (-0,51 do 1,90) | -2 364 € (-10 831 do 6 519) | DOM |
| Strategia | LYs | Koszty | Δ LYs (95% CI) | Δ Kosztów (95% CI) | ICER | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Thomassen 2007² | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX | 14,76 | 41 868 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mamma-Print | 14,61 | 40 393 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SG | 14,04 | 44 232 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oncotype DX vs Mamma-Print | | | 0,14 (-0,99 do 1,27) | 1 475 € (- 7 988 do 10 920) | 1 475 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21-G vs. SG | | | 0,72 (-0,51 do 1,90) | -2 364 € (-10 831 do 6 519) | DOM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

³⁸⁵ Retel, V. P., Joore, M. A., & van Harten, W. H. (2012). Head-to-head comparison of the 70-gene signature versus the 21-gene assay: cost-effectiveness and the effect of compliance. *Breast cancer research and treatment*, 131(2), 627-636.

³⁸⁶ Thomassen M, Tan Q, Eiriksdottir F et al (2007) Comparison of gene sets for expression profiling: prediction of metastasis from low-malignant breast cancer. *Clin Cancer Res* 13(18):5355–5360

³⁸⁷ Fan C, Oh DS, Wessels L et al (2006) Concordance among geneexpression- based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 355:560–569

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | |
|--|----------|--|-----------------------------------|--------------|---------------|-------------------------|-----------------------------|-------------|
| | | internetowej Genomic Health Inc. • W analizach przyjęto próg gotowości do zapłaty w wysokości 80 000 €/QALY. • Przeprowadzono 4 analizy wrażliwości. | Fan 2006³ | | | | | |
| | | | Oncotype DX | 15,86 | 38 799 € | | | |
| | | | Mamma-Print | 15,26 | 34 858 € | | | |
| | | | AOL | 15,00 | 34 115 € | | | |
| | | | Oncotype DX vs Mamma-Print | | | 0,40 (-0,73 do 0,77) | 3 941 € (-3 969 do 8 945) | 9 272 € |
| | | | Mamma-Print vs AOL | | | 0,26 (-0,52 do 1,05) | 743 € (-5 967 do 6 727) | 2 913 € |
| | | | Strategia | QALYs | Koszty | Δ QALYs (95% CI) | Δ Kosztów (95% CI) | ICER |
| | | | Thomassen 2007² | | | | | |
| | | | Mamma-Print | 11,41 | 40 393 € | | | |
| | | | Oncotype DX | 11,33 | 41 868 € | | | |
| | | | SG | 10,41 | 44 232 € | | | |
| | | | Mamma-Print vs Oncotype DX | | | 0,08 (-1,01 do 1,11) | -1 475 € (-10 920 do 7 988) | DOM |
| | | | Mamma-Print vs SG | | | 1,00 (-0,06 do 1,91) | 3 839 € (-13 307 do 5 256) | 3 839 € |
| | | | Fan 2006³ | | | | | |
| | | | Mamma-Print | 11,92 | 34 858 € | | | |
| | | | Oncotype DX | 11,61 | 38 799 € | | | |
| | | | AOL | 11,61 | 34 115 € | | | |
| | | | Mamma-Print vs Oncotype DX | | | 0,31 (-0,49 do 0,90) | -3 941 € (-8 945 do 3 969) | DOM |
| | | | Oncotype DX vs AOL | | | 0,00 (-0,61 do 0,86) | 4 684 € (-4 088 do 9 457) | 1,6 mln € |
| <p>ICER: Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej; CI 95%: przedział ufności; SG: wytyczne St. Gallen (2003); AOL: Adjuvant! Online; Δ: inkrementalne; DOM: dominujący; LYs: lata życia; QALYs: lata życia skorygowane o jakość; vs: przeciw (versus).</p> | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki | | | | | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|--|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------|---------------|--|
| | | | <p><u>Ograniczenia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu Thomassen 2007 testy wykonano na jednym algorytmie, co zmniejsza błąd systematyczny różnych platform, ale z drugiej strony nieco zmniejsza dokładność dla obu testów. Prawie żaden pacjent nie był leczony tamoksyfenem, który jest kryterium kwalifikującym do wykonania testu 21-genowego GEP, co może sprzyjać wynikom dla testu 70-genowego GEP. Uwzględniono wskaźniki zgodności z pilotażowego badania MINDACT³⁸⁸, jednak można kwestionować, czy wskaźniki zgodności odzwierciedlają zgodność w świecie rzeczywistym, ponieważ opierają się one na losowych ustawieniach. Wykorzystano wytyczne St. Gallen z 2003 roku, choć istniały aktualniejsze z 2009 r. | | | | | | | | | |
| <p>Marino 2011³⁸⁹</p> <p><u>Kraj:</u> Francja</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Fondation de France</p> <p><u>Cel:</u> ocena opłacalności stosowania testów genomowych wykorzystywanych celem ustalenia korzyści ze stosowania schematu chemioterapii opartego wyłącznie na antracyklinach (bez taksanów), u pacjentów rakiem piersi z N+.</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analiza minimalizacji kosztów <p><u>Koszty:</u> € (1 € = około 1,30 US \$)</p> <p><u>Model:</u> drzewo decyzyjne</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> brak informacji</p> <p><u>Perspektywa:</u> świadczeniodawcy</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> brak informacji</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z rakiem piersi, w wieku od 29 do 64 lat, z histologicznie potwierdzonym zajęciem węzłów chłonnych pachowych bez przerzutów. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> profilowanie ekspresji genów w celu podjęcia decyzji dotyczących chemioterapii (strategia GEN). <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa strategia leczenia pacjentów z rakiem piersi N+ (strategia AT). | <p><u>Charakterystyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu chemioterapię opartą na antracyklinach (6 cykli FEC 00) porównano ze skojarzonym schematem antracyklin i taksanów (3 FEC 100, a następnie 3 cykle docetakselu) w leczeniu adjuwantowym. W badaniu wykorzystano oprócz danych klinicznych również dane ekonomiczne dotyczące opieki szpitalnej (chirurgia, chemioterapia i inne leki, badania laboratoryjne, długość pobytu w szpitalu, itd). Genotypowanie nowotworu przeprowadzono za pomocą mikromacierzy DNA z zamrożonych 246 próbek pobranych do badania klinicznego. Schemat chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> 128 pacjentów otrzymało schemat chemioterapii oparty wyłącznie na antracyklinach (fluorouracylu 500 mg/m², epirubicyny | <ul style="list-style-type: none"> 197 pacjentów tj. 80,1% (95% CI: 75,1–85,1) niskiego ryzyka, 49 pacjentów, tj. 19,9% (95% CI: 14,9–24,9) wysokiego ryzyka. <p>Koszty leczenia w strategii AT i strategii GEN.</p> <table border="1" data-bbox="1128 587 2033 772"> <thead> <tr> <th></th> <th>Strategia AT (3 FEC 100 + 3 docetaksel)</th> <th>Strategia GEN (Zależna od profilu genowego)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koszt całkowity (95% CI)</td> <td>12 688 € (95% CI: 12 329–13 047)</td> <td>10 184 € (95% CI: 9 825–10543)</td> </tr> <tr> <td>Różnica</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">2504 €</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Średni koszt na pacjenta poniesiony w okresie leczenia wynosi w przypadku strategii: <ul style="list-style-type: none"> AT: 12 688 € GEN: 10 184 € Koszt strategii GEN był o 19,6% niższy niż koszt strategii AT, tj. niższy o 2 504 5-letnie przeżycie wolne od przerzutów (MFS, p=0,34) dla: <ul style="list-style-type: none"> strategia AT: 81,4% strategia GEN: 83,4% Strategia GEN wykazała oszczędności bez utraty skuteczności – strategia lepsza od standardowej strategii AT opartej na docetakselu (p<0,001). <p><u>Analiza wrażliwości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Koszt testów genetycznych poniżej kwoty 2 090 € spowoduje dominację strategii GEN, ze względu na znacznie niższe koszty. Wzrost kosztów badania genetycznego do kwoty 2 919 € spowoduje, że strategia AT będzie opłacalna. Koszt badań w zakresie od 2 090 do 2 919 – całkowity koszt strategii AT i GEN porównywalny, obie strategie równoważne. | | Strategia AT (3 FEC 100 + 3 docetaksel) | Strategia GEN (Zależna od profilu genowego) | Koszt całkowity (95% CI) | 12 688 € (95% CI: 12 329–13 047) | 10 184 € (95% CI: 9 825–10543) | Różnica | 2504 € | |
| | Strategia AT (3 FEC 100 + 3 docetaksel) | Strategia GEN (Zależna od profilu genowego) | | | | | | | | | | |
| Koszt całkowity (95% CI) | 12 688 € (95% CI: 12 329–13 047) | 10 184 € (95% CI: 9 825–10543) | | | | | | | | | | |
| Różnica | 2504 € | | | | | | | | | | | |

³⁸⁸ Rutgers E, Piccart M, Delaloge S et al (2010) The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: first results of the pilot phase (Abstract 444). Eur J Cancer Suppl 8(3):188

³⁸⁹ Marino P., Siani C., Bertucci F., et. al. (2011). Economic issues involved in integrating genomic testing into clinical care: the case of genomic testing to guide decision-making about chemotherapy for breast cancer patients. W: Breast Cancer Res Treat (2011) 129:401–409

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|---------|----------|---|--|
| | | <p>100 mg/m² i cyklofosfamidu 500 mg/m²).</p> <ul style="list-style-type: none"> o 118 pacjentów otrzymało kombinację schematu antracykliny + taksany (trzy cykle tego samego schematu FEC, a następnie trzy cykle docetakselu 100 mg/m²). <ul style="list-style-type: none"> • W analizie opłacalności obecną strategię leczenia pacjentów z rakiem piersi N+ porównano z innowacyjną strategią obejmującą profilowanie ekspresji genów w celu podjęcia decyzji dotyczących chemioterapii, tj.: strategia AT: Wszyscy pacjenci otrzymują schemat 3 cykli antracyklin, a następnie trzy cykle docetakselu strategia GEN: U wszystkich pacjentów przeprowadzono genotypowanie guzów, przyjmowanie chemioterapii zależne od wyników profilowania ekspresji genów: Pacjenci niskiego ryzyka: 6 cykli chemioterapii opartej na antracyklinach (FEC 100) Pacjenci wysokiego ryzyka: antracykliny + taksany (3 FEC 100 + 3 docetaksel) <ul style="list-style-type: none"> • Niektórzy pacjenci zostali objęci zarówno strategią AT jak i GEN. • Do obliczenia kosztów zebrano następujące kategorie zasobów: | <ul style="list-style-type: none"> • Obniżenie ceny docetakselu o 30% – dominacja strategii GEN nad AT, przy cenie kosztów testów genomowych w zakresie 0–1 139 € • Koszt testów genomowych wyższy niż 1 891 € – strategia AT opłacalna. • Obie strategie równoważne przy koszcie testów genomowych ustalony na poziomie 1 139 € i 1 891 €. <p><u>Podsumowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Strategia obejmująca stosowanie testów genomowych u pacjentów z rakiem piersi N+ jest potencjalnie opłacalna, w zależności od kosztów testów. • Przy kosztach niższych niż 2 090 € przy obecnych cenach leków (lub mniejszych niż 1 139 €) strategia dotycząca leczenia oparta na profilowaniu ekspresji genów jest jednakowo skuteczna, ale znacznie mniej kosztowna niż strategia obejmująca taksany podawane wszystkim pacjentom. • Zakładając, że koszt badań genomowych mieści się w przedziale 2 090–2 919 € (lub w przedziale 1139–1 891 €, jeśli cena docetakselu spadnie o 30%) obie strategie mają podobne koszty i skuteczność. • Genotypowanie pacjentów z rakiem piersi w celu podjęcia decyzji medycznych dotyczących stosowania chemioterapii (ograniczenie podawania taksanów do tych pacjentów, którzy najprawdopodobniej skorzystają z leczenia) powinno obniżyć koszty opieki. <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mała liczebność badanej populacji (zwłaszcza w grupie osób wysokiego ryzyka, otrzymującej chemioterapię antracykliny + taksany). • Niepewność wartości predykcyjnej profilowania ekspresji genów, ze względu na wykorzystanie danych retrospektywnych. |

| Badanie | Metodyka | Charakterystyka | Wyniki |
|---------|----------|--|--------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Pobyty w szpitalu i wizyty w klinice dziennej ○ Ilości podanych leków (chemioterapia, antybiotyki, G-CSF, Filgrastim, leki przeciwwymiotne itp.). ○ Testy i badania medyczne określone w protokole klinicznym (w tym testy przed leczeniem). • Procedury chirurgiczne: mastektomia lub zabieg oszczędzający piersi. | |