

Farmakoeconomika v povezavi s farmakogenomiko

Pharmacoeconomic aspects of pharmacogenomics

Marko Obradović

Povzetek: Farmakogenomika predstavlja temelj koncepta personalizirane medicine. Plačniki zdravstvenih storitev, ki so bili do nedavnega v ozadju in na katere se skupnost, ki se ukvarja s področjem farmakogenomike, ni dosti ozirala, postajajo glavni akterji pri prenosu farmakogenomike v klinično prakso. Strategije zdravljenja, temelječe na določanju genotipa bolnikov, bodo morale za odobritev financiranja prikazati dodatno klinično korist in stroškovno učinkovitost glede na standardno zdravljenje, kakor je že ustaljena praksa za ostale zdravstvene tehnologije. Prispevek najprej predstavi osnovne dejavnike, ki določajo stroškovno učinkovitost genotipizacije. V nadaljevanju so podrobneje predstavljeni farmakoekonomske vidiki treh različnih genskih testiranj – določanje genotipa UGT1A1 pred pričetkom zdravljenja z irinotekanom, določanje genotipov CYP2C9/VCORC1 pri zdravljenju z varfarinom ter določanje genskega označevalca HLA-B*5701 pred pričetkom zdravljenja z abakavirjem, ki se daje bolnikom, okuženim z virusom HIV. Na koncu so na kratko povzeti rezultati farmakoekonomskega raziskav nekaterih ostalih genskih testov.

Ključne besede: farmakogenomika, farmakogenomika, genotipizacija, stroškovna učinkovitost, farmakoeconomika

Abstract: Pharmacogenomics is the cornerstone of the concept of personalised medicine. Health care payers, who were largely ignored in the prior decade by the pharmacogenomics community, are rapidly emerging as the main gatekeepers of the translation of pharmacogenomics into clinical practice. Genotyping, like any other medical technology, will have to demonstrate additional clinical benefit and cost-effectiveness versus standard therapy in order to get reimbursement. The article first describes basic factors that influence cost-effectiveness of genotyping. Three examples of genetic tests and their cost-effectiveness are reviewed in more detail – UGT1A1 genotyping prior to irinotecan therapy, testing for CYP2C9/VCORC1 polymorphisms before initiating warfarin treatment, and testing for a genetic marker HLA-B*5701 before abacavir therapy is given to HIV patients. Finally, pharmacoeconomic studies of other genetic tests are briefly mentioned.

Keywords: pharmacogenomics, pharmacogenetics, genotyping, cost-effectiveness, pharmacoeconomic

1 Uvod

Znanje o vzrokih, ki privedejo do velikih razlik v odzivu na zdravila med posamezniki bolniki, je danes bistveno večje kot še ne dolgo tega nazaj. Dandanes je znano, da poleg dejavnikov, kot so starost, spol, telesna teža, prehrana, funkcija organov, okužbe in interakcije z ostalimi zdravili, obstajajo tudi določeni genetski dejavniki, ki lahko zelo pomembno vplivajo na varnost in učinkovitost zdravila (1). Ideja o „ustreznem zdravilu za ustreznega pacienta, v ustreznem odmerku in ob ustreznem času“ je porodila nov koncept, imenovan „personalizirana medicina“, ki naj bi nadomestil koncept „eno zdravilo za vse“ (2). Personalizirana medicina je definirana kot nadzor posameznikove bolezni oz. bolezenskega stanja z uporabo molekularnih orodij za namen dosega optimalnih izidov zdravljenja (2). Temelj koncepta personalizirane medicine predstavlja farmakogenomika. Farmakogenomika preučuje genske variacije, ki povzročijo razlike v odzivu na terapijo z zdravili, in tako odkriva nove možnosti varnejšega oz. učinkovitejšega zdravljenja.

Farmakogenomika pa ne ponuja zgolj možnosti za izboljšanje izidov zdravljenja, ampak tudi možnost znižanja stroškov terapije, kar je postalo zadnje desetletje osrednja tema zdravstvene politike po vsem razvitem svetu. Plačniki zdravstvenih storitev, ki so bili do nedavnega v ozadju in na katere se skupnost, ki se ukvarja s področjem farmakogenomike, ni dosti ozirala, postajajo glavni akterji pri prenosu farmakogenomike v klinično prakso (3). Dejstvo je, da bodo morale strategije zdravljenja, temelječe na genotipizaciji, za odobitev reimbursiranja prikazati dodatno klinično korist in stroškovno učinkovitost glede na standardno zdravljenje, kakor je že ustaljena praksa za ostale zdravstvene tehnologije. Brez zanesljivih dokazov o koristih, ki jih prinaša določanje posameznega genotipa, plačniki financiranja ne bodo odobrili. Tak primer je bil sklep pri Medicare in Medicaid, ki krijeta zdravstvene storitve za znaten del prebivalcev ZDA, s katerim so zavrnili financiranje genotipizacije pri zdravljenju z varfarinom zaradi pomanjkanja dokazov o njeni dodani koristi (4). Ključno vprašanje se tako glasi, ali je zdravljenje na podlagi genotipizacije učinkovitejše od standardnega pristopa in ali so stroški,

povezani z genotipizacijo, upravičeni glede na korist, ki jo le-ta prinaša. Možnosti za izboljšanje tako kliničnih kot ekonomskih izidov zdravljenja s pomočjo farmakogenomike vsekakor obstajajo. S tem namenom so v nadaljevanju najprej predstavljeni osnovni dejavniki, ki določajo stroškovno učinkovitost genotipizacije. Za tem sledi podrobnejši opis treh primerov genskih testov in njihove stroškovne učinkovitosti.

2 Dejavniki, ki določajo stroškovno učinkovitost genotipizacije

Klinična in stroškovna učinkovitost zdravljenja na podlagi genotipizacije je odvisna od kombinacije določenih dejavnikov, kot so lastnosti bolezenskega stanja, zdravila, genskega polimorfizma in samega testa (5). Zaradi tega je potrebno stroškovno učinkovitost ovrednotiti za vsak posamičen primer posebej. Osnovni dejavniki, ki vplivajo na stroškovno učinkovitost genotipizacije, so predstavljeni v nadaljevanju in so povzeti v preglednici 1.

Stroškovna učinkovitost zdravljenja na podlagi genotipizacije je odvisna od pogostosti mutacije oz. polimorfizma v populaciji bolnikov. Tako je v primerih, ko je pogostost mutiranega gena nizka, testiranje stroškovno učinkovito le, če so klinične in ekonomske koristi identifikacije bolnikov z mutiranimi aleli znatne. Če je pogostost mutiranega gena npr. 0,5%, bo v povprečju zgolj 1 od 200 testiranih bolnikov imel pozitiven test in je upravičenost stroškov genotipizacije 200-ih bolnikov povezana s koristjo, ki jo genotipizacija prinaša enemu bolniku. Visoka pogostost polimorfizma je torej dejavnik, ki ugodno vpliva na stroškovno učinkovitost genotipizacije.

Prav tako je pomembno ujemanje med genotipom in fenotipom oz. t.i. penetranca gena. V primeru, ko je ujemanje nizko, lahko zgolj manjši del bolnikov z mutiranim genom doživi resen neželen učinek na zdravilo. Ostali bolniki bi zdravilo kljub mutaciji dobri prenašali. Zamenjava terapije vsem bolnikom z mutiranim genom bi tako imela tudi negativne posledice, ki jih moramo kvantificirati v razmerju do koristi, ki jih testiranje prinaša. Geni z visoko penetranco so tako boljši kandidati za stroškovno učinkovito gensko testiranje.

Gensko testiranje ima lahko osnovo v različni farmakokinetiki oz. farmakodinamiki zdravila pri posameznih bolnikih. V prvem primeru gre v glavnem za zdravila, ki imajo ozko terapevtsko okno, povzročajo hude neželene učinke, katerih zdravljenje je drago, in zdravila, pri katerih je prisotna visoka interindividualna variabilnost na odziv zdravljenja. Zdravila s takim profilom so torej boljši kandidati za

določanje polimorfizma, ki povzroča razlike v farmakokinetičnih procesih med posameznimi bolniki. Prihranki zaradi genotipizacije v tem primeru izhajajo iz naslova izogiba resnim neželenim učinkom in lahko celo presegajo stroške testiranja. Pri genskih testih, ki temeljijo na različni farmakodinamiki zdravila, izvirajo prihranki na podlagi izogiba neučinkoviti in tako nepotrebni terapiji pri bolnikih z določenim genotipom. Genotipizacija na podlagi razlik v farmakodinamiki bo tako stroškovno učinkovita v primeru drage oz. kronične terapije.

Stroškovna učinkovitost terapije na podlagi genotipizacije bo odvisna od trenutno razpoložljivih metod za spremljanje bolnikovega odziva na zdravilo in posledične individualizacije terapije. Zdravljenje z zdravili, ki imajo ozko terapevtsko okno, se pogosto nadzoruje z merjenjem koncentracije zdravila v krvi, medtem ko se pri kroničnih boleznih, kot so hipertenzija, hiperholesterolemija in sladkorna bolezen, učinkovitost zdravljenja ugotavlja z merjenjem krvnega pritiska, holesterola in krvnega sladkorja. Kadar imamo na voljo poceni, hitre in validirane načine spremljanja odziva na zdravljenje z zdravili, nam gensko testiranje po vsej verjetnosti ne bo ponudilo bistvenih dodatnih koristi. Gensko testiranje verjetno ne bo stroškovno učinkovito pri boleznih, kot je hipertenzija, kjer je individualizacija terapije preko merjenja krvnega pritiska ustaljena praksa. Genotipizacija bo stroškovno učinkovita predvsem tistih pri bolezenskih stanjih, kjer je spremljanje napredovanja bolezni in odziva na zdravljenje z zdravilom težavno.

Nenazadnje pa na stroškovno učinkovitost genotipizacije vplivajo značilnosti genskega testa. Hiter test je lahko kritičen za uporabnost informacij o genotipu. Zdravnik bi moral npr. pri odmerjanju varfarina čim prej dobiti informacijo o genotipu bolnika, saj zapoznena informacija lahko ogrozi korist genotipizacije. Ravno tako je cena genskega testa tista, ki neposredno določa stroškovno učinkovitost genotipizacije. Nižja cena testa ima seveda pozitiven vpliv na stroškovno učinkovitost.

V nadaljevanju so predstavljeni farmakoekonomski vidiki treh genotipizacij – določanje UGT1A1 pred pričetkom zdravljenja z irinotekanom, ki se uporablja v terapiji bolnikov z rakom, določanje CYP2C9/VCORC1 pred pričetkom terapije z varfarinom ter določanje genskega kazalca HLA-B*5701 pred pričetkom zdravljenja z zdravilom abakavir, ki se uporablja pri terapiji bolnikov, okuženih z virusom HIV.

3 Določanje genotipa UGT1A1 pri terapiji z irinotekanom

Irinotekan deluje kot inhibitor topoizomerase I in ima tako močan protitumorni učinek (6). Uporablja se kot monoterapija ali pa v

Preglednica 1: Osnovni dejavniki, ki določajo stroškovno učinkovitost genotipizacije.

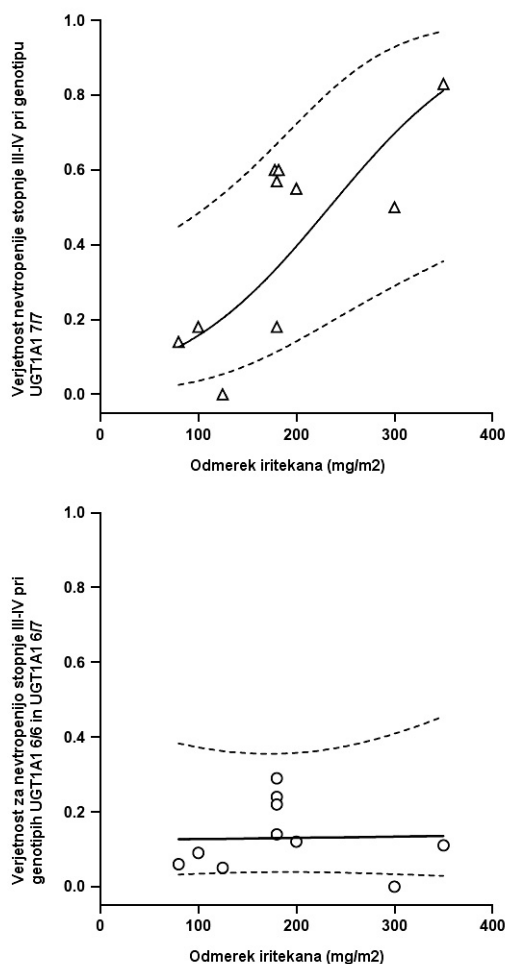
Table 1: Factors determining cost-effectiveness of genotyping.

Dejavnik	Lastnost, ki poveča stroškovno učinkovitost genotipizacije
resnost izognjenega dogodka	resen dogodek, ki povzroči visoko smrtnost oz. ima velik vpliv na kakovost življenja; drago zdravljenje dogodka
spremljanje odziva na zdravljenje	spremljanje odziva se trenutno ne izvaja oz. je težavno
povezava med genotipom in fenotipom	močna povezava med genotipom in odzivom na zdravilo
genski test	hiter in poceni test
pogostost mutiranega gena	visoka pogostost

kombinaciji s fluorouracilom kot terapija 1. ali 2. reda pri zdravljenju raka debelega črevesa. Irinotekan pa zraven dokazane učinkovitosti izkazuje tudi nepredvidljive neželene učinke, kot so huda nevtropenija in diareja, ki sta lahko življenjsko ogrožajoči (7-9).

Irinotekan je predzdravilo, ki se v jetrih metabolizira v aktivni metabolit SN-38, ki je odgovoren za neželene učinke (10). SN-38 se s pomočjo uridin difosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A1) naprej pretvori v neaktiven glukuronid SN-38G. Hitrost glukuronizacije je odvisna od vrste polimorfizma na promotorski regiji gena za encim UGT1A1, imenovanem tudi TATA predel. Pacienti, ki imajo oba alela mutirana (UGT1A1 7/7), imajo za pribl. 50% zmanjšano sposobnost glukuronizacije (10).

Pogostost polimorfizma UGT1A1 7/7 se med populacijami razlikuje. Največja pogostost polimorfizma je pri populaciji z afriškim poreklom (pribl. 19%) (11-13), medtem ko je pogostost pri kavkazijcih pribl. 11% (11, 13-15), pri azijski populaciji pa manj kot 6% (11, 14, 15).



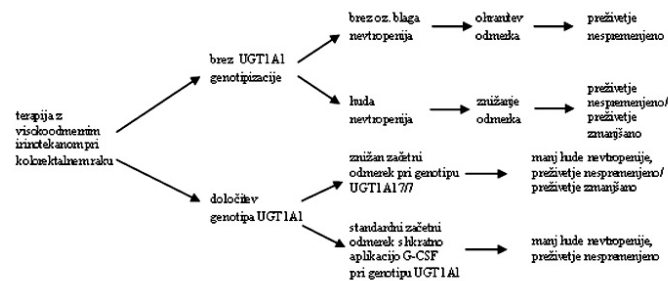
Slika 1: Pojavnost hudih nevtropenij pri različnih genotipih UGT1A1 v odvisnosti od odmerka irinotekana (16).

Figure 1: Severe neutropenia occurrence in different UGT1A1 genotypes with respect to irinotecan dosage (16).

Raziskave so ugotovile, da imajo bolniki z mutiranim genotipom UGT1A1 7/7 pri terapiji z irinotekanom povišano verjetnost za hudo nevtropenijo (16). Zanimivo je dejstvo, da raziskave tega niso konsistentno potrjevale, pač pa se je izkazalo, da je tveganje odvisno od odmerka irinotekana. Tako gre za zanimiv primer interakcije med genotipom in okoljskim dejavnikom, pri čemer je povišano tveganje za pojav hude nevtropenije pri genotipu UGT1A1 7/7 v primerjavi z genotipoma UGT1A1 6/6 (divji tip) in UGT1A1 6/7 (heterozigot) prisotno zgolj pri kemoterapevtskih shemah z visokim odmerkom irinotekana (Slika 1) (16).

V odločitveni analizi smo ovrednotili pričakovane izide in stroške pri določitvi genotipa UGT1A1 pred pričetkom zdravljenja z visokoodmernim irinotekanom (17). Stroški so bili povzeti po objavljeni literaturi in se nanašajo na vidik plačnika zdravstvenih storitev v ZDA. Prva alternativna možnost standardni terapiji je genotipizacija in posledično zmanjšanje začetnega odmerka irinotekana pri genotipu UGT1A1 7/7 ter tako zmanjšanje pojavnosti hude nevtropenije, ki se pojavi zaradi povišanega odmerka zdravila pri teh bolnikih (Slika 2). Druga možnost je določitev genotipa ter pri genotipu UGT1A1 7/7 aplikacija standardnega odmerka irinotekana s sočasno aplikacijo stimulirajočih faktorjev granulocitnih kolonij (G-CSF). Le-ti v profilaktični terapiji dokazano zmanjšajo pojavnost hudih nevtropenij (18). Takšna možnost ohranja visok odmerek irinotekana in tako ne kompromitira uspešnosti zdravljenja tumorja. Znano je namreč, da odmerki nizke intenzivnosti lahko povzročijo zmanjšanje preživetja bolnikov (19-22). Osnovni izračun je bil izveden od predpostavki, da znižan začetni odmerek irinotekana nima škodljivega učinka na protitumorno delovanje, v občutljivostni analizi pa smo predpostavili 10% zmanjšano preživetje.

Analiza je pokazala, da je v primeru uporabe nižjega začetnega odmerka pri bolnikih z UGT1A1 7/7 genotipom genotipizacija pri populaciji z afriškim poreklom in kavkazijcih učinkovitejša, kar se tiče preživetja bolnikov, in hkrati cenejša kot standardna terapija. Na 100 zdravljenih bolnikov z afriškim poreklom bi genotipizacija znižala stroške za \$46.704, pri populaciji s kavkazijskim poreklom pa za \$11.249, hkrati pa bi zaradi preprečenih hudih nevtropenij, ki lahko vodijo v smrtni izid, podaljšala preživetje pri prvi skupini za 0,040 leta, pri drugi skupini pa za 0,023 leta. Nasprotno bi genotipizacija pri azijski populaciji imela inkrementalno razmerje med stroški in učinkovitostjo



Slika 2: Alternativne klinične poti ter potencialni izidi pri določanju genotipa UGT1A1 pri terapiji z visokoodmernim irinotekanom (17).

Figure 2: Clinical pathways and associated outcomes with UGT1A1 genotyping in high-dose irinotecan therapy (17).

Preglednica 2: Povzetek farmakoeconomiških raziskav odmerjanja varfarina na podlagi genotipa v primerjavi s standardnim odmerjanjem.
Table 2: Summary of pharmacoeconomic studies evaluating genotype-based warfarin dosing vs. standard warfarin dosing.

Raziskava (Avtor, leto)	Vrsta raziskave	Vidik raziskave	Časovni okvir analize	Strošek genotipizacije	Učinek genotipizacije	Osnovni rezultat
You 2004 (36)	Modelna, odločitveno drevo	plačnik, ZDA	1 leto	\$100	20% zmanjšanje hudih krvavitev, brez vpliva na TE, učinek traja vse leto	Dodaten strošek za preprečeno hudo krvavitev znaša \$5.778
Schalekamp 2006 (37)	Modelna, odločitveno drevo	plačnik, Nizozemska	1 leto	€55	20% zmanjšanje hudih krvavitev, brez vpliva na TE, učinek traja vse leto	Dodaten strošek za preprečeno hudo krvavitev znaša €4.233
McWilliam 2008 (38)	Modelna, ekonomski izračun	plačnik, ZDA	1 leto	\$150-\$350	57% zmanjšanje hudih krvavitev, 0-10% zmanjšanje možg. kapi, učinek traja vse leto	4.500-22.600 preprečenih hudih krvavitev, 0-3.840 preprečenih možg. kapi, od \$1,5 milijarde prihrankov do \$445 mio dodatnih stroškov
Eckman 2009 (39)	Modelna, odločitveno drevo v kombinaciji z markovskim modelom	plačnik, ZDA	doživljenjski	\$400	32% zmanjšanje hudih krvavitev, brez vpliva na TE, učinek traja 1 mesec	ICER=\$170.000 /QALY
You 2009 (40)	Modelna, odločitveno drevo	plačnik, ZDA	1 leto	\$200	7.3% zmanjšanje časa izven tarčnega območja INR, učinek traja vse leto	ICER=\$347.059/QALY, \$170.192 na preprečen dogodek, \$1.106.250/dodatno leto življenja
Patrick 2009 (41)	Modelna, markovski model	plačnik, ZDA	doživljenjski	\$475	8.5% absolutno povišanje deleža časa znotraj tarčnega območja INR, učinek traja 3 mesece	ICER>\$50.000/QALY
Meckley 2010 (42)	Modelna, markovski model	plačnik, ZDA	doživljenjski	\$175	zmanjšanje deleža časa nad ciljnim INR za 15% pri CYP2C9 mutiranim tipu in 8% pri VKORC1 mutiranim, učinek traja 6 mesecev, linearno upada	ICER=\$60.725/QALY

TE=tromboembolije; QALY=leto zdr. kakovostnega življenja; ICER=inkrementalno razmerje med stroški in učinkovitostjo

(ICER) \$6,8 milijonov na dodatno leto preživetja, kar je bistveno več kot je običajna sprejemljiva vrednost (v ZDA je pogosto citirana vrednost \$50.000 na dodatno leto (zdravstveno kakovostnega) življenja).

Ob predpostavki, da znižan odmerek irinotekana sicer zmanjša pojavnost hudih nevtropenij pri bolnikih z mutiranim genom, vendar hkrati za 10% zmanjša preživetje zaradi zmanjšane uspešnosti zdravljenja tumorja, je celokupno preživetje nižje kot pri standardni terapiji. Genotipizacija bi bila v takem primeru neustrezna. Uporaba G-CSF kot profilaktično zdravljenje, ki preprečuje hude nevtropenije, a hkrati omogoča ohranitev visokih odmerkov kemoterapije, je pri vseh populacijah vodila do ICER vrednosti nad \$3 milijonov za dodatno leto preživetja.

Podobna raziskava ameriških avtorjev, objavljena leto kasneje, je privedla do enakih ugotovitev (23). Določanje genotipa UGT1A1 je stroškovno učinkovito, vendar le v primeru, če znižan odmerek irinotekana ne zmanjša protitumorne učinkovitosti.

Delovna skupina za ovrednotenje genskih tehnologij v praksi in preventivi (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group) je odločila, da so trenutni dokazi nezadostni, da bi lahko priporočali oz. odsvetovali rutinsko testiranje genotipa UGT1A1 pri terapiji z irinotekanom (24). Do sedaj ni bila namreč objavljena nobena raziskava, ki bi prospektivno zabeležila koristi (zmanjšanje neželenih učinkov) in tveganja (zmanjšanje protitumorne učinka) zdravljenja na podlagi genotipizacije.

4 Določanje genotipa CYP2C9/VKORC1 pri terapiji z varfarinom

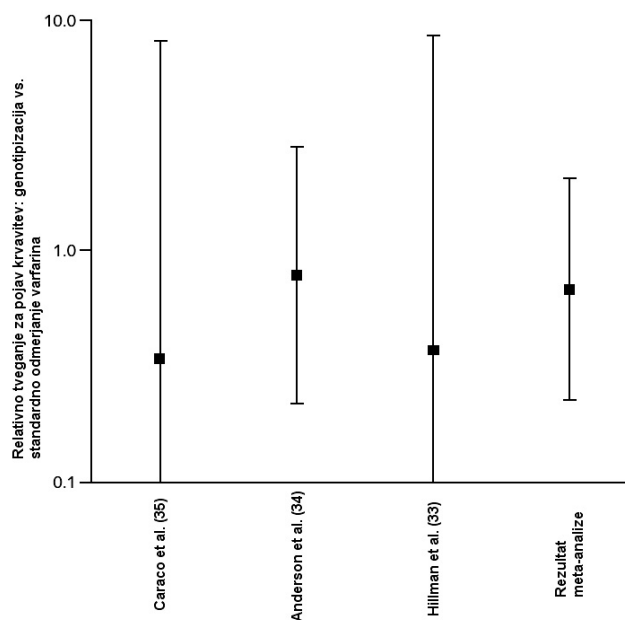
Najpogostejše uporabljeno in najboljše proučeno peroralno antikoagulacijsko zdravilo je varfarin. Zdravljenje z varfarinom zahteva reden laboratorijski nadzor z meritvijo protrombinskega časa oz. intenzitete antikoagulatnega učinka, ki se izraža z INR (international normalised ratio). Odmerjanje varfarina je izredno individualizirano in dnevni odmerek znaša od 0,5 do 50 mg (25). Znano je, da imajo bolniki z mutacijo na *2 in *3 alelih gena CYP2C9 nižji vzdrževalni odmerek varfarina zaradi zmanjšane presnove preko encima CYP2C9 (26-28). Ravno tako so odmerki varfarina nižji pri bolnikih z mutacijo na genu VKORC1, ki nosi zapis za encim vitamin K epoksid reduktazni kompleks 1, ki je tarčni encim, na katerega deluje varfarin (29-31). Leta 2007 je FDA oznanila spremembo povzetka glavnih značilnosti varfarina, v katerega je vključila informacijo o genotipu CYP2C9 in VKORC1 ter priporočila nižje začetne odmerke pri bolnikih z določenimi mutacijami na teh genih (32).

Prva pilotna raziskava, ki je proučevala koristi določanja genotipa CYP2C9 in naknadne prilagoditve začetnega odmerka, je dala obetajoče rezultate (33). Kmalu po spremembi povzetka glavnih značilnosti varfarina leta 2007 sta sledili objavi dveh randomiziranih, prospektivnih kliničnih raziskav, ki sta ugotavljali učinkovitost odmerjanja varfarina glede na genotip (34,35). Raziskavi sta prišli do nasprotujočih si ugotovitev. Caraco in sod. (35) so pri odmerjanju glede na genotip poročali o signifikantnem povečanju deleža časa, ko so imeli bolniki INR znotraj ciljnega območja, medtem ko Coumagen

raziskava (34) ni ugotovila signifikantnih razlik. Nobena izmed raziskav ni bila načrtovana tako, da bi odkrila signifikantne razlike v pojavnosti hudih krvavitev, vendar je bila pojavnost krvavitev numerično nižja v skupini z odmerjanjem varfarina na podlagi genotipa (slika 3).

Kmalu po objavi prvih priporočil za odmerjanje varfarina glede na genotip so raziskovalci objavili farmakoekonomske analize, ki so simulirale učinek terapije na podlagi genotipa. Prvotne analize so za namen modeliranja kliničnih in ekonomskih izidov uporabile odločitveno drevo, medtem ko so novejšie analize uporabile kompleksnejše modele markovskega tipa. Povzetek objavljenih analiz stroškovne učinkovitosti genotipizacije pri terapiji z varfarinom je prikazan v preglednici 2. Pred objavo rezultatov prospektivnih kliničnih raziskav o odmerjanju varfarina na podlagi genotipa so ekonomske analize, ki so temeljile na precej optimističnih predpostavkah o učinkovitosti genotipizacije, prihajale do zaključkov, da je genotipizacija stroškovno učinkovita (ima nizko inkrementalno razmerje stroškov in učinkovitosti) oz. vodi celo do prihrankov. Te analize so predpostavile relativno visoko bazično tveganje za zaplete, precejšnje zmanjšanje tveganja za krvavitve pri genotipizirani skupini in pa predvsem trajanje tega učinka tudi po obdobju, ko je vzdrževalni odmerek varfarina že dosežen. Ekonomske analize, narejene po objavi omenjenih prospektivnih kliničnih študij, uporabljajo bolj konzervativne predpostavke in prihajajo do nasprotnih ugotovitev, torej da genotipizacija ni stroškovno učinkovita.

V mednarodnih strokovnih krogih poteka debata o uporabnosti genotipizacije pred pričetkom terapije z varfarinom. Določeni strokovnjaki verjamejo, da bi genotipizacija izboljšala varnost in stroškovno učinkovitost terapije z varfarinom (43,44), medtem ko so



Slika 3: Relativno tveganje za pojavnost hudih krvavitev pri odmerjanju varfarina na podlagi genotipa glede na standardno terapijo (39).

Figure 3: Relative risk of severe bleeding events with genotype-based warfarin dosing vs. standard treatment (39).

drugi mnenja, da tak pristop zdravljenja trenutno še ni zrel za uporabo v praksi (45,46). Ne glede na nasprotna mnenja pa vsi soglašajo, da so potrebne prospektivne, randomizirane raziskave, ki bodo proučevale koristi genotipizacije pri terapiji z varfarinom. Trenutno potekata dve veliki, multicentrični, prospektivni študiji – ena v ZDA (Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics, COAG) (47) in druga v Evropi (European Pharmacogenetics of Anticoagulant Therapy trial, EU-PACT) (48). Obe raziskavi bosta vključili več kot 1.000 bolnikov in imata tako dovolj velik vzorec, da bosta lahko ugotovili potencialne razlike v nadzoru INR.

Nedavno je bila objavljena raziskava MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study), ki je ugotavljala, ali genotipizacija pri terapiji z varfarinom zmanjša pojavnost hospitalizacij v primerjavi s standardno terapijo (49). Raziskava je prospektivno merila stopnjo hospitalizacije v šestih mesecih po pričetku zdravljenja pri odmerjanju varfarina na podlagi genotipa (N=896), za primerjalno skupino pa je uporabila dve zgodovinski kontroli (N=2.688), vsako iz različnega časovnega obdobja. Protokol odmerjanja varfarina na podlagi genotipa je bil zelo ohlapen, s čimer se je raziskava skušala čim bolj približati dejanski klinični praksi. Zdravnik je bil le informiran o genotipu bolnika, brez obveze do nadaljnjih ukrepov in je imel proste roke pri odmerjanju varfarina. Raziskava je ugotovila, da terapija na podlagi genotipizacije signifikantno zmanjša tveganje za hospitalizacijo za pribl. 30%. Zanimiva ugotovitev je bila tudi, da je bila informacija o genotipu bolnika koristna tekom celotnega obdobja dveh mesecev od pričetka terapije, vendar je bilo preprečevanje zapletov največje, če je zdravnik čim prej dobil informacijo o genotipu.

Raziskava MM-WES je ugotavljala koristi genotipizacije v dejanski klinični praksi, česar raziskave s strogim protokolom ne zajamejo in je zato posplošitev njihovih rezultatov na dejansko prakso vprašljiva. Kljub temu pa je glavna pomanjkljivost raziskave MM-WES nerandomizacija oz. uporaba zgodovinske kontrolne skupine, zaradi česar je bila

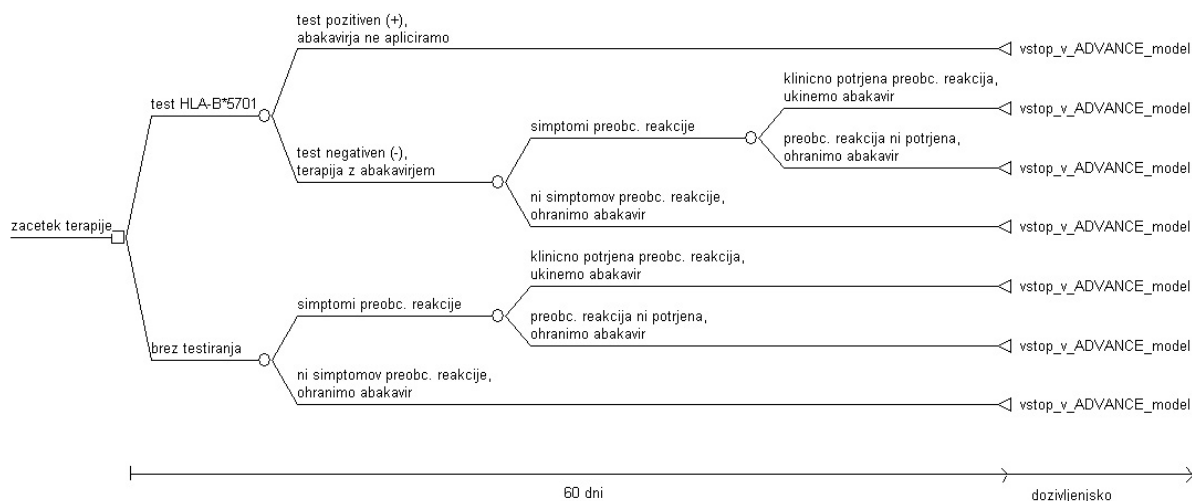
deležna javnih kritik (50). Tak načrt raziskave namreč dovoljuje, da so ugotovljene razlike med primerjanima skupinama posledica razlik v motečih spremenljivkah, kot je npr. večja opreznost pri terapiji z varfarinom pri tistih zdravnikih, ki so bili vključeni v genotipizacijsko skupino, ali pa sistematične razlike v zdravstvenem stanju bolnikov, kar so lahko že v osnovi vodile do manjšega tveganja za zaplete v genotipizirani skupini.

Uveljavitev genotipizacije pri terapiji z varfarinom v dejanski klinični praksi bo odvisna od njene učinkovitosti, varnosti in stroškov. Trenutna pozornost je osredotočena predvsem na razlike v učinkovitosti med odmerjanjem varfarina na podlagi genotipa in standardno terapijo. Dve veliki, randomizirani raziskavi, ki trenutno še potekata, bosta ponudili zanesljivejše odgovore na to vprašanje. Z objavo njihovih rezultatov bodo sledeče farmakoeekonomske analize lahko podale čvrstejše zaključke o stroškovni učinkovitosti genotipizacije pri terapiji z varfarinom.

5 Določanje genotipa HLA-B*5701 pri terapiji z abakavirjem

Abakavir je protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bolnikov, okuženih z virusom HIV. Zdravilo je dobro učinkovito in varno, vendar se pri majhnem delu bolnikov pojavi preobčutljivostna reakcija na abakavir, ki lahko ogroža bolnikovo življenje (51). Raziskave so ugotovile povezavo med prisotnostjo alela HLA-B*5701, ki se pojavlja se pri 3 do 5 odstotkih bolnikov, in tveganjem za preobčutljivostno reakcijo (52,53). Dve veliki prospektivni raziskavi sta pokazali, da je presejanje za HLA-B*5701 pred zdravljenjem z abakavirjem signifikantno zmanjšalo pojavnost preobčutljivostnih reakcij (54,55).

Prospektivno določanje HLA-B*5701 se danes v veliki meri priporoča (56-58). Poleg tega, da genotipizacija zmanjša samo pojavnost



Slika 4: Odločitveni model določanja HLA-B*5701 pri terapiji z abakavirjem glede na standardno terapijo (59). ADVANCE= Antiretroviral Drug Valuation and Cost-Effectiveness model

Figure 4: Decision model of prospective HLA-B*5701 screening vs no screening in therapy with abacavir (59). ADVANCE= Antiretroviral Drug Valuation and Cost-Effectiveness model

preobčutljivostnih reakcij, lahko deluje pozitivno tudi na bolnike, ki nimajo prisotnega polimorfizma, saj se bolniki z védenjem o genotipu počutijo bolj pomirjene in v manjši meri iščejo zdravstveno oskrbo zaradi simptomov, ki niso povezani s preobčutljivostno reakcijo. Vendar pa ima lahko gensko vodena terapija tudi negativne posledice. Sama prisotnost HLA-B*5701 še ne pomeni, da bo bolnik zagotovo imel preobčutljivostno reakcijo. Tako določeni bolniki z HLA-B*5701, ki bi sicer prenašali abakavir, tega zdravila ne dobijo.

Nedavno je bila objavljena raziskava, ki je ovrednotila stroške in koristi določanja HLA-B*5701 pred terapijo z abakavirjem (59). Raziskava je z uporabo odločitvene analize ocenila koristi genotipizacije v primerjavi s standardnim pristopom (slika 4). Bolniki s pozitivnim testom na prisotnost HLA-B*5701 dobijo namesto abakavirja režim, ki vsebuje tenofovir. Učinkovitost genotipizacije so povzeli po objavljeni raziskavi odprtega tipa (55). Rezultat analize je pokazal, da prospektivno določanje genotipa pred terapijo z abakavirom stane v povprečju \$US17/bolnika več kot standardna terapija, vendar prepreči 537 preobčutljivostnih reakcij na 10.000 bolnikov. Avtorji so z modelom diskretnih dogodkov analizirali tudi doživljenjske stroške in koristi genotipizacije pri terapiji z abakavirjem glede na terapijo s tenofovirjem. V primerjavi s terapijo s tenofovirjem je genotipizacija pri terapiji z abakavirjem imela nižje stroške in je bila bolj učinkovita. Avtorji zaključujejo, da bi morala genotipizacija pri terapiji z abakavirjem postati del standardnega zdravljenja bolnikov, okuženih z virusom HIV.

Dve predhodni farmakoekonomski analizi sta prišli do enakega zaključka, da je genotipizacija pred terapijo z abakavirjem stroškovno učinkovita. Raziskava Hughes in sod. (60) je sicer upoštevala manjšo učinkovitost preprečevanja preobčutljivostnih reakcij, vendar višje stroške zdravljenja le-teh, kar je posledično vodilo do podobne ocene stroškov in koristi genotipizacije kot pri Kauf in sod. (59). Raziskava Schackman in sod. (61) je uporabila simulacijski model s katerim je primerjala stroške in učinkovitost genotipizacije pri terapiji z abakavirjem v primerjavi s terapijo s tenofovirjem. Avtorji so ocenili, da ima genotipizacija sicer večje koristi, vendar tudi višje stroške. Inkrementalno razmerje med stroški in učinkovitostjo (ICER) je znašalo \$US36.700 na dodatno leto zdravstveno kakovostnega življenja (QALY), kar je pod mejno vrednostjo \$50.000/QALY, ki se pogosto citira za mejno vrednost v ZDA. Razlog za različen rezultat v primerjavi s Kauf in sod. (59) je predvsem v upoštevanju različnih učinkovitosti genotipizacije za HLAB*5701. Medtem ko so Schackman in sod. (61) vhodne podatke povzeli po raziskavi PREDICT-1 (54), so Kauf in sod. (59) uporabili raziskavo ARIES (55), ki po njihovem mnenju bolje predstavlja učinkovitost genotipizacije v realnem kliničnem okolju.

Kljub nekaterih razlikam med farmakoekonomskimi raziskavami določevanja genotipa pri terapiji z abakavirjem so zaključki raziskav skladni – genotipizacija predstavlja stroškovno učinkovit način zdravljenja bolnikov, okuženih z virusom HIV.

6 Farmakoekonomske analize ostalih genskih testov

Poleg zgoraj naštetih farmakoekonomskih raziskav so bile objavljene številne druge, ki so proučevale stroškovno učinkovitost različnih genskih testov (62, 63). Raziskave, ki so analizirale določanje genotipa TMPT (tiopurin S-metiltransferaza) pred pričetkom terapije z

azatioprinom oz. metotreksatom skladno ugotavljajo, da je genotipizacija stroškovno učinkovita (64-70). Podobno ugotavljajo raziskave, ki so proučevale vlogo določanja nekaterih genov v tumorju pri zdravljenju raka (71,72). Genotipizacija pa se npr. ni izkazala za stroškovno učinkovito pri zdravljenju odvisnosti od nikotina (73,74), medtem ko za primer določanja mutacije faktor V Leiden raziskave dajo nasprotujoče si zaključke (75-77).

Splošen pregled objavljenih farmakoekonomskih analiz nam sicer lahko poda grobo sliko o stroškovni učinkovitosti posameznega testa, vendar je za natančnejšo oceno veljavnosti zaključka posamezne farmakoekonomske raziskave potrebno podrobno in kritično preučiti metodologijo, izbiro vhodnih podatkov ter predpostavke, ki so jih raziskovalci privzeli v raziskavi.

7 Sklep

Ključna dejavnika za uveljavitev farmakogenomskih pristopov zdravljenja sta njihova dodatna klinična vrednost glede na standardno terapijo in ekonomska upravičenost. Genotipizacija bo v prihodnosti zagotovo predstavljala standardni način zdravljenja različnih bolezenskih stanj. Poleg bazičnim raziskavam bo potrebno večji pomen nameniti tudi raziskavam, ki bodo proučevale učinkovitost in ekonomsko upravičenost genotipizacije pri pogojih, kakršni so v dejanski klinični praksi.

8 Literatura

1. Ghosh R, Ghosh S, Chawla S. Pharmacogenomics – practice and challenges. Aust Fam Physician 2010; 39: 788-790.
2. Shi MM, Bleavins MR, de la Iglesia FA. Pharmacogenetic application in drug development and clinical trials. Drug Metab Dispos 2001; 29: 591-595.
3. Frueh FW. Real-world clinical effectiveness, regulatory transparency and payer coverage: three ingredients for translating pharmacogenomics into clinical practice. Pharmacogenomics 2010; 11: 657-660.
4. Centers for Medicare & Medicaid Services. Decision Memo for Pharmacogenomic Testing for Warfarin Response (CAG-00400N). <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/overview-and-quick-search.aspx>. Dostop: 03-04-2011.
5. Venstra DL, Higashi MK. Assessing the Cost-Effectiveness of Pharmacogenomics. AAPS Pharmsci 2000; 2: 1-11.
6. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22: 229-237.
7. Carlini LE, Meropol NJ, Bever J et al. UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan. Clin Cancer Res 2005; 11: 1226-1236.
8. Hahn KK, Wolff JJ, Kolesar JM. Pharmacogenetics and irinotecan therapy. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: 2211-2217.
9. O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. J Clin Oncol 2006; 24: 4534-4538.
10. Mathijssen RH, Loos WJ, Verweij J et al. Pharmacology of topoisomerase I inhibitors irinotecan (CPT-11) and topotecan. Curr Cancer Drug Targets 2002; 2: 103-123.
11. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 8170-8174.
12. Hall D, Ybazaeta G, Destro-Bisol G, Petzl-Erler ML et al. Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. Pharmacogenetics 1999; 9: 591-599.

13. Fertrin KY, Goncalves MS, Saad ST, Costa FF. Frequencies of UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) gene promoter polymorphisms among distinct ethnic groups from Brazil. *Am J Med Genet* 2002; 108: 117-119.
14. Lampe JW, Bigler J, Horner NK, et al. UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1*28 and UGT1A6*2) polymorphisms in Caucasians and Asians: relationships to serum bilirubin concentrations. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 341-349.
15. Liu JY, Qu K, Sferruzza AD, et al. Distribution of the UGT1A1*28 polymorphism in Caucasian and Asian populations in the US: a genomic analysis of 138 healthy individuals. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 693-696.
16. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1290-1295.
17. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of UGT1A1 genotyping in second-line, high-dose, once every 3 weeks irinotecan monotherapy treatment of colorectal cancer. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 539-549.
18. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-2453.
19. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1848-1852.
20. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-906.
21. Kaye SB, Paul J, Cassidy J et al. Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. Scottish Gynecology Cancer Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2113-2119.
22. Samson MK, Rivkin SE, Jones SE et al. Dose-response and dose-survival advantage for high versus low-dose cisplatin combined with vinblastine and bleomycin in disseminated testicular cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1984; 53: 1029-1935.
23. Gold HT, Hall MJ, Blinder V, et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 before irinotecan administration for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2009; 115: 3858-3867.
24. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? *Genet Med* 2009; 11: 15-20.
25. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R et al. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165:1095-1106.
26. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-719
27. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287:1690-169
28. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000; 96: 1816-1819.
29. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with inter-individual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105:645-649.
30. Wadelius M, Chen LY, Downes K et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J* 2005;5: 262-270.
31. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352:2285-2293.
32. You JH. Pharmacoeconomic evaluation of warfarin pharmacogenomics. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 435-441.
33. Hillman MA, Wilke RA, Yale SH et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. *Clin Med Res* 2005; 3:137-145.
34. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM et al. Couma-Gen Investigators. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007; 116: 2563-2570.
35. Caraco Y, Blotnick S, Muzkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective, randomized, controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83:460-470.
36. You JHS, Chan FWH, Wong RSM et al. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. *Thromb Haemost* 2004; 92: 590-597.
37. Schalekamp T, Boink GJ, Visser LE et al. CYP2C9 genotyping in acenocoumarol treatment: is it a cost-effective addition to international normalized ratio monitoring? *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:511-520.
38. McWilliam A, Lutter R, Nardinelli C. Healthcare impact of personalized medicine using genetic testing: an exploratory analysis for warfarin. *Pers Med* 2008; 5:279-84
39. Eckman MH, Rosand R, Greenberg SM et al. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 150:73-83.
40. You JHS, Tsui KKN, Wong RSM et al. Potential clinical and economic outcomes of CYP2C9 and VKORC1 genotype-guided dosing in patients initiating warfarin therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86:540-547.
41. Patrick AR, Avorn J, Choudhry NK. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin dosing for patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 429-436.
42. Meckley LM, Gudgeon JM, Anderson JL et al. A policy model to evaluate the benefits, risks and costs of warfarin pharmacogenomic testing. *Pharmacoeconomics* 2010; 28:61-74.
43. Kim MJ, Huang SM, Meyer UA et al. A regulatory science perspective on warfarin therapy: a pharmacogenetic opportunity. *J Clin Pharmacol* 2009; 49:138-146.
44. Wadelius M. Use of pharmacogenetics in guiding treatment with warfarin. *Clin Chem* 2009; 55: 709-711.
45. Rosove MH, Grody WW. Should we be applying warfarin pharmacogenetics to clinical practice? No, not now. *Ann Intern Med* 2009; 151:270-273.
46. Eby CS. Pharmacogenetics-based initial dosing of warfarin: not ready for prime time. *Clin Chem* 2009; 55: 712-714.
47. Clarification of optimal anticoagulation through genetics (COAG). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=COAG&rank=1>
48. van Schie RMF, Wadelius M, Kamali F et al. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics* 2009; 10:1687-1695.
49. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2804-2812.
50. Ginsburg GS, Voora D. The long and winding road to warfarin pharmacogenetic testing. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2813-2815.
51. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001; 23:1603-1614.
52. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359:1121-1122.
53. Rauch A, Nolan D, Martin A, et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:99-102.
54. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-579.
55. Young B, Squires K, Patel P et al. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B*5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America. *AIDS* 2008; 22: 1673-1675.
56. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2011.

- <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
Dostop: 03-04-2011.
57. Gazzard BG. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008; 9: 563-608.
 58. Hammer SM, Eron Jr JJ, Reiss P et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society – USA panel. *JAMA* 2008; 300: 555-570.
 59. Kauf TL, Farkouh RA, Earnshaw SR et al. Economic efficiency of genetic screening to inform the use of abacavir sulfate in the treatment of HIV. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 1025-1039.
 60. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC et al. Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 335-342.
 61. Schackman BR, Scott CA, Walensky RP et al. The cost-effectiveness of HLA-B*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS* 2008; 22: 2025-2033.
 62. Wong WB, Carlson JJ, Thariani R et al. Cost effectiveness of pharmacogenomics: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 1001-1013.
 63. Beaulieu M, de Denus S, Lachaine J. Systematic review of pharmacoeconomic studies of pharmacogenomic tests. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1573-1590.
 64. Priest VL, Begg EJ, Gardiner SJ et al. Pharmacoeconomic analyses of azathioprine, methotrexate and prospective pharmacogenetic testing for the management of inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 767-781.
 65. Kim SK, Jun JB, El-Sohemy A et al. Cost-effectiveness analysis of MTHFR polymorphism screening by polymerase chain reaction in Korean patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol* 2006; 33: 1266-1274.
 66. van den Akker-van Marle ME, Gurwitz D, Detmar SB et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 783-792.
 67. Oh KT, Anis AH, Bae SC. Pharmacoeconomic analysis of thiopurine methyltransferase polymorphism screening by polymerase chain reaction for treatment with azathioprine in Korea. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 156-163.
 68. Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J et al. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2239-2247.
 69. Winter J, Walker A, Shapiro D, et al. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 593-599.
 70. Marra CA, Esdaile JM, Anis AH. Practical pharmacogenetics: the cost effectiveness of screening for thiopurine s-methyltransferase polymorphisms in patients with rheumatological conditions treated with azathioprine. *J Rheumatol* 2002; 29: 2507-2512.
 71. Lyman GH, Cosler LE, Kuderer NM et al. 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* 2007; 109: 1011-1018.
 72. Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. 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* 2005; 11: 313-324.
 73. Welton NJ, Johnstone EC, David SP et al. A cost-effectiveness analysis of genetic testing of the DRD2 Taq1A polymorphism to aid treatment choice for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2008; 10: 231-240.
 74. Heitjan DF, Asch DA, Ray R, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenetic testing to tailor smoking-cessation treatment. *Pharmacogenomics J* 2008; 8: 391-399.
 75. Smith KJ, Monsef BS, Ragni MV. Should female relatives of factor V Leiden carriers be screened prior to oral contraceptive use? A cost-effectiveness analysis. *Thromb Haemost* 2008; 100: 447-452.
 76. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-110.
 77. Creinin MD, Lissman R, Strickler RC. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertil Steril* 1999; 72: 646-651.