

Evaluating and  
improving healthcare  
through disease  
modeling and  
decision analyses

# De rol van ctDNA bij escalatie of de-escalatie van behandeling: een doelmatigheidsperspectief

Veerle Coupé, 27 november 2024

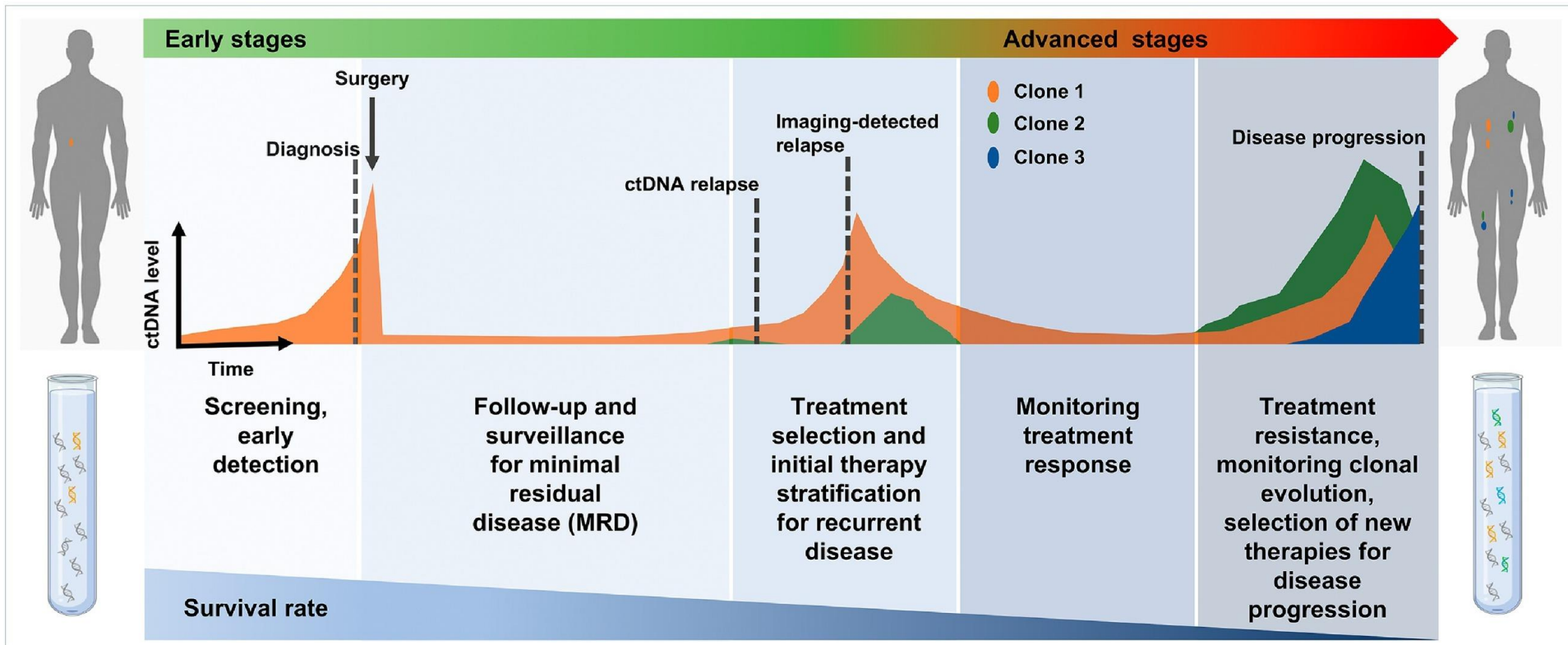
# COI

- Geen conflict of interest

# Overzicht

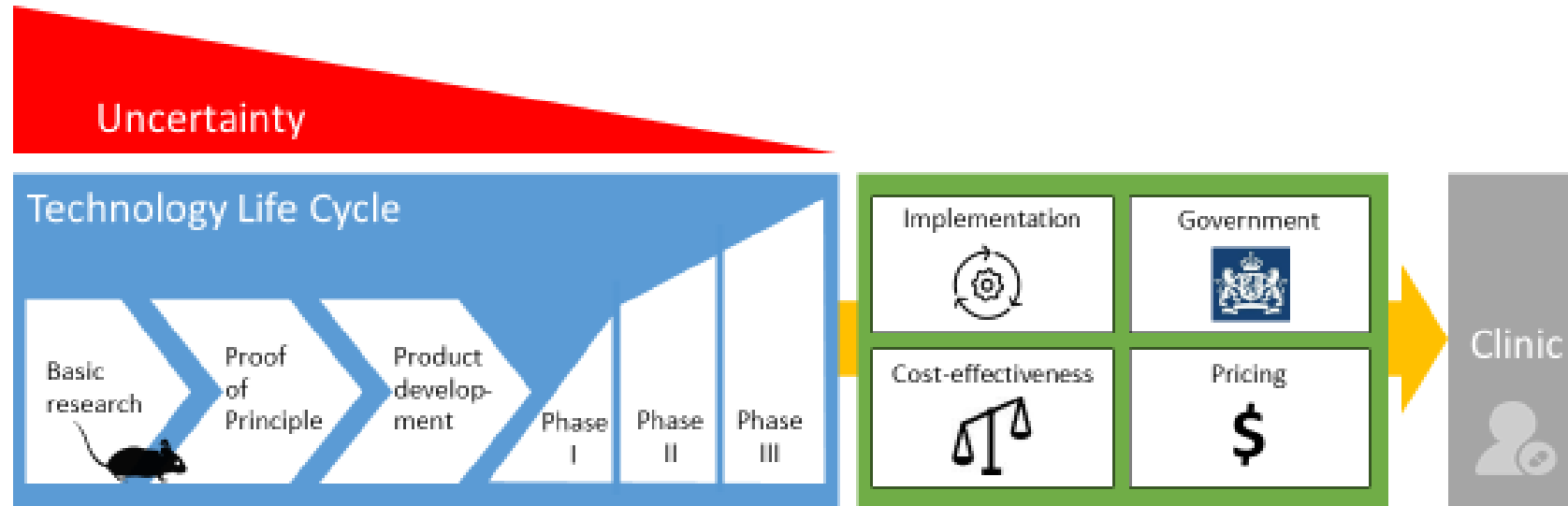
- Circulerend tumor DNA & HTA
- Optimalisatie van behandeling stadium II & III colon carcinoom
- HTA om de potentie van ctDNA te exploreren
- Resultaten
- Conclusie

# Rol van circulerend tumor DNA (ctDNA)



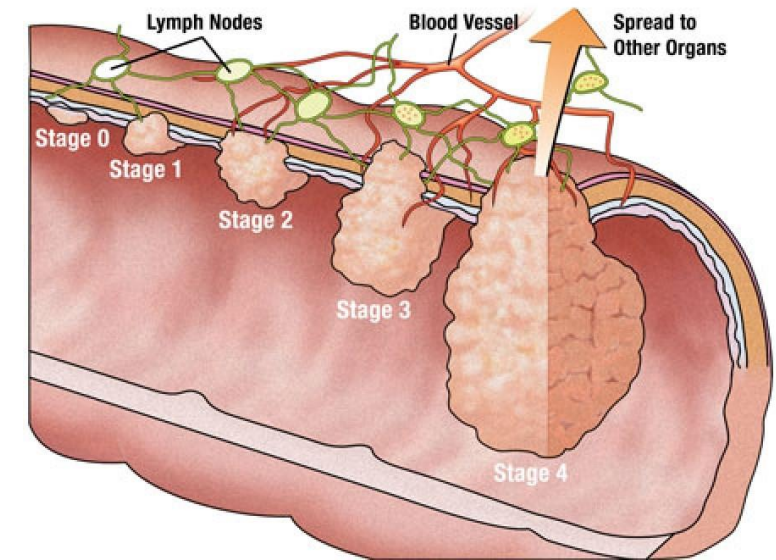
Trends in Molecular Medicine

# Doelmatigheidsonderzoek of Health Technology Assessment (HTA)



# Stadium II en III colon kanker

- Primaire behandeling: chirurgische resectie
- Aanvullende chemotherapy (ACT) bij hoog-risico
  - Stadium II: pT4 & MSS status
  - Stadium III: iedereen
- Over- versus onder behandeling
- ctDNA prognostisch voor recurrence in stage II & III CC



# Doelstelling

- Het evalueren van de **effectiviteit** and **kosteneffectiviteit** van op ctDNA gebaseerde selectie strategieën voor aanvullende chemotherapy in stadium II & III colon kanker.
  - Stadium II: Welke patiënten hebben zodanig hoog risico dat ook zij ACT zouden moeten krijgen?
  - Stadium III: Bij wie kunnen we afzien van ACT?
- Balans tussen gezondheidswinst en beschikbaar budget
- Welke onzekere factoren bepalen de voorkeursstrategie?

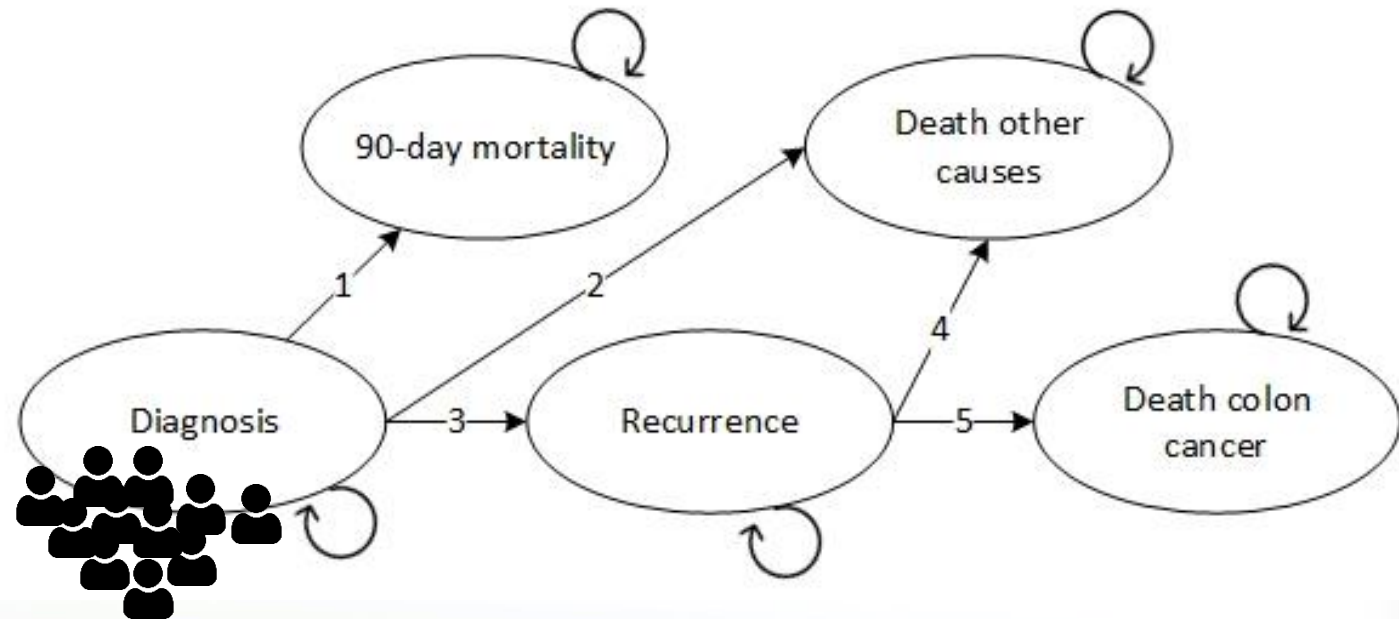


# PATTERN-model

- PATTERN = Personalized Adjuvant Treatment in EaRly stage coloN cancer
- Cohort model dat het ziekteproces van 1000 colon kanker patienten nabootst

- Variabelen in het model:

- leeftijd
- TNM
- Onderzochte lymfeklieren
- Vasculaire invasie
- MSS/MSI status
- ctDNA status
- Chemotherapy





# Data in het PATTERN-model

## PATTERN-model:

- PFS en OS: Nederlandse Kankerregistratie <sup>(1)</sup>
- Behandeleffect chemotherapy: 3 mnd CAPOX <sup>(2)</sup>
- Quality of Life <sup>(3)</sup>
- Kosten

1. Jongeneel G 2020. Modeling Personalized Adjuvant Treatment in Early stage colon cancer (PATTERN). *Eur J Health Econ.*

2. Jongeneel G 2020. Estimating adjuvant treatment effects in Stage II colon cancer: Comparing the synthesis of randomized clinical trial data to real-world data. *Int J Cancer.*

3. Jongeneel G 2021. Longitudinal effects of adjuvant chemotherapy and related neuropathy on health utility in stage II and III colon cancer patients: A prospective cohort study. *Int J Cancer.*

## ctDNA data stadium II: (PLCRC-MEDOCC)

- 5.8% ctDNA+ na chirurgie
- HR 9.23 voor recurrence bij ctDNA+ vs ctDNA-
- Kosten per ctDNA test: €2400 per patient\*  
(\*gemiddeld tarief tissue + plasma sequencing)

## ctDNA data stadium III: (Proven3 studie)

- 13.4% ctDNA+ na chirurgie
- HR 4.6 voor recurrence bij ctDNA+ vs ctDNA-
- Kosten per ctDNA test: €3200 per patient\*  
(\*gemiddeld tarief tissue + plasma sequencing)

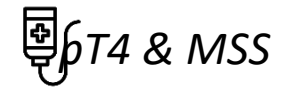
# Stadium II: 6 strategieën

## 1. Geen ACT

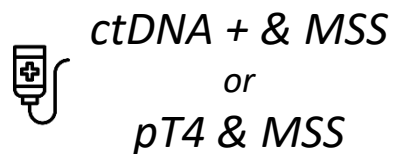
## 2. ctDNA strategie



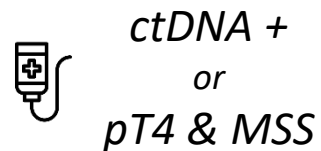
## 3. Huidige richtlijn



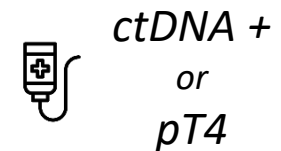
## 4. Combinatie 1



## 5. Combinatie 2



## 6. Combinatie 3



# Stadium III: 4 strategieën

## 1. LowCtDNA- strategie



*pT1-3 &  
pN1 & ctDNA -*

## 2. LowNoVICtDNA- strategie



*pT1-3 & pN1 &  
No VI & ctDNA -*

## 3. VeryLowCtDNA- strategie



*pT1-2 &  
pN1 & ctDNA -*

## 4. Iedereen ACT

# Uitkomsten

- % behandeld met AC
- Gevallen van darmkanker
  - Recurrences
  - Sterfgevallen
- HTA gezondheidsuitkomsten
  - Levensjaren
  - Quality-adjusted life years (QALY)
- Kosten

# Doelmatigheidsuitkomst NMB

**NMB: Net Monetary Benefit** (hoger = beter)

$$= QALYs * WTP - costs$$

WTP: willingness-to-pay threshold (50,000€/QALY)

🗨️ health outcomes + costs → monetary values

Gegeven een willingness-to-pay threshold: is de winst in QALYs meer waard dan de kosten?

NMB>0, YES; NMB<0, NO.

**Verschil in NMB van elke strategie:**

Referentie stadium II = geen ACT

Referentie stadium III = iedereen ACT

# Grootste onzekerheden

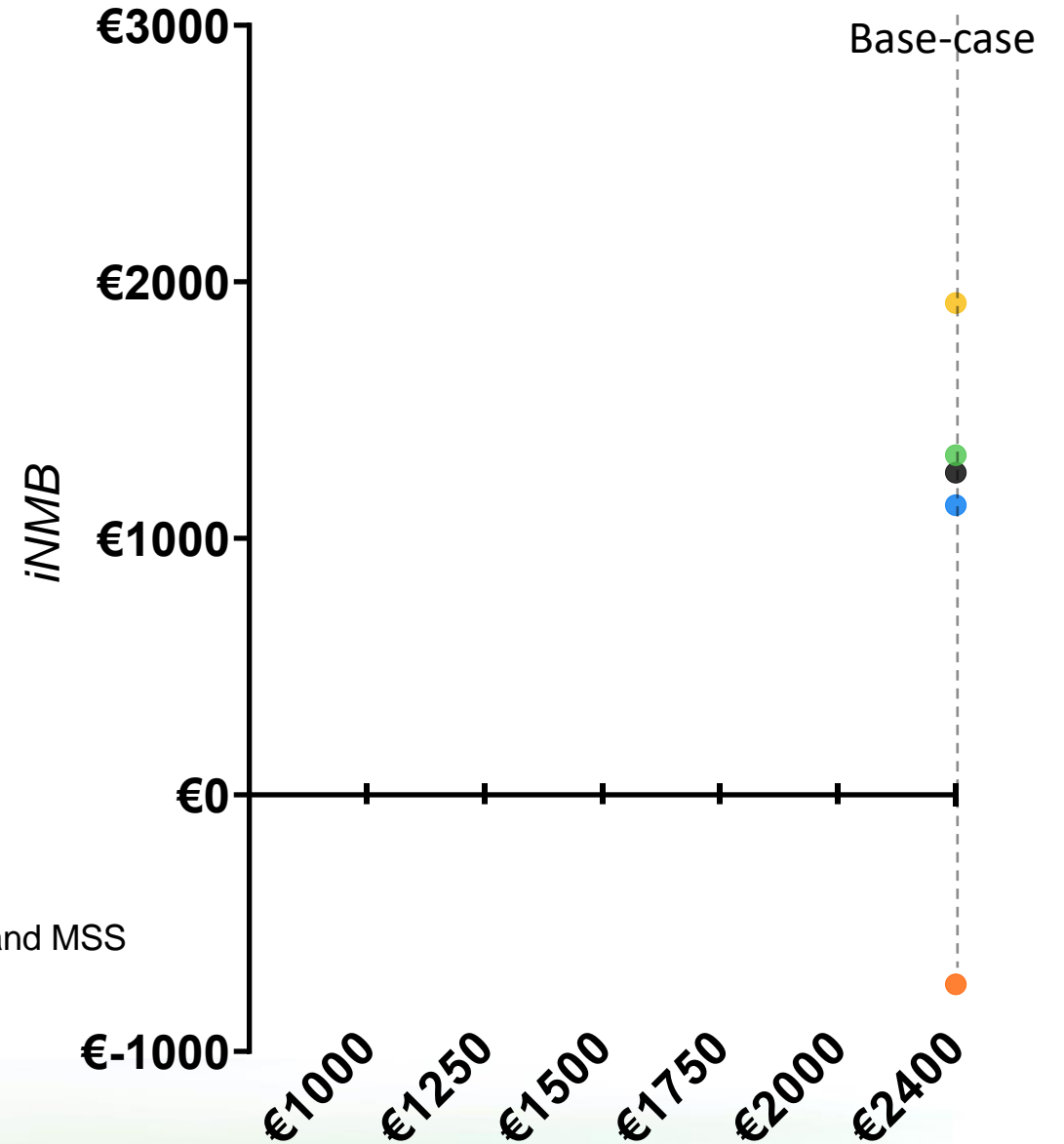
- Test kosten
- Performance van de test (% test positieven)
- Behandeleffect in ctDNA positieven

| Strategy   | % received ACT <sup>a</sup> | Recurrences <sup>b</sup> | CC deaths <sup>b</sup> |
|--|-----------------------------|--------------------------|------------------------|
| No ACT   | 0.00%                       | 163                      | 138                    |
| Current guideline (pT4, pMMR)                      | 10.98%                      | 155                      | 131                    |
| ctDNA only (ctDNA positive)                        | 5.81%                       | 158                      | 134                    |
| Combination 1 (pT4, pMMR and ctDNA positive, pMMR) | 15.24%                      | 151                      | 127                    |
| Combination 2 (pT4, pMMR, and ctDNA positive)      | 16.16%                      | 150                      | 127                    |
| Combination 3 (pT4 and ctDNA positive)             | 18.10%                      | 149                      | 126                    |

tie

Hoogste NMB = meest gunstige strategie

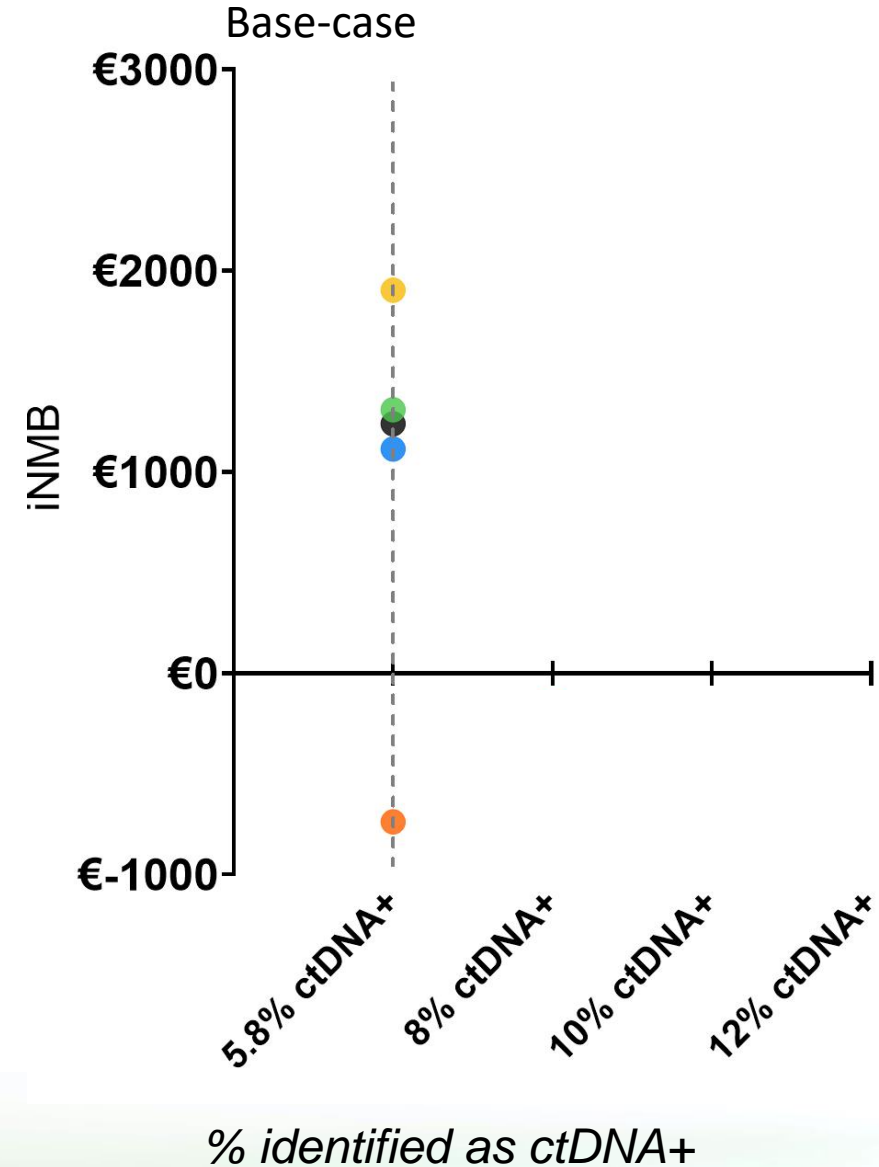
- Current guideline strategy
- ctDNA strategy
- Comb 1: ctDNA+ and MSS / pT4 and MSS
- Comb 2: ctDNA+ / pT4 and MSS
- Comb 3: ctDNA+ or pT4



# Stadium II Test performance

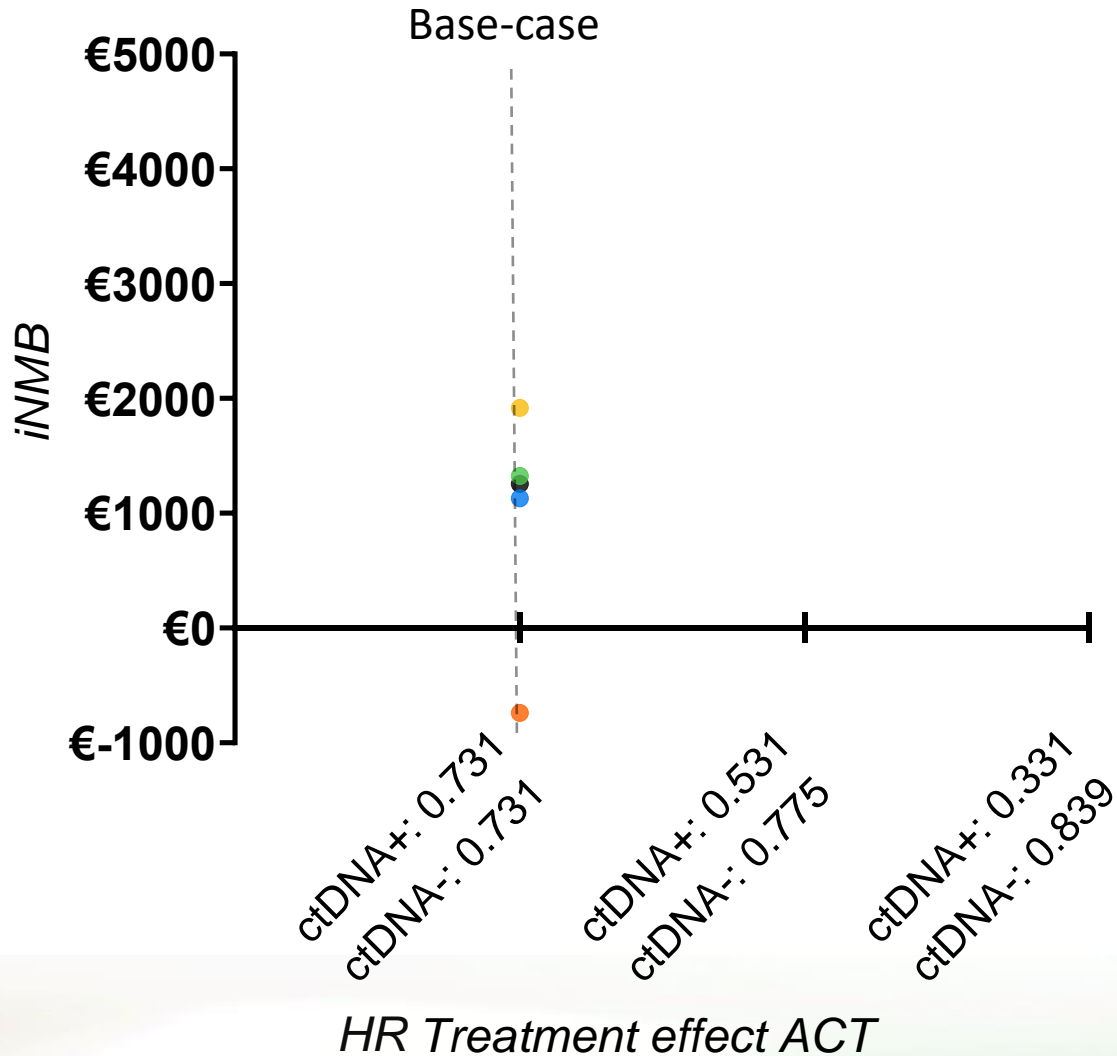
Alleen als grootste deel van recurrences ctDNA positief test na operatie zijn combinatiestrategieën het beste

- Current guideline strategy
- ctDNA strategy
- Comb 1: ctDNA+ and MSS / pT4 and MSS
- Comb 2: ctDNA+ / pT4 and MSS
- Comb 3: ctDNA+ or pT4





# Stadium II Treatment effect



- Current guideline strategy
- ctDNA strategy
- Comb 1: ctDNA+ and MSS / pT4 and MSS
- Comb 2: ctDNA+ / pT4 and MSS
- Comb 3: ctDNA+ or pT4

Combinatiestrategieën worden het gunstigst

De alléén ctDNA strategie wordt effectiever dan huidige richtlijn.

# Stadium II ACT escalatie: conclusies



## Effectiviteit

- CtDNA alleen is minder effectief dan huidige richtlijn
- Combinatiestrategieën zijn effectiever



## Kosteneffectiviteit

- Combinatiestrategieën zijn nog niet kosteneffectief, maar er zijn condities waarbij dat te bereiken is



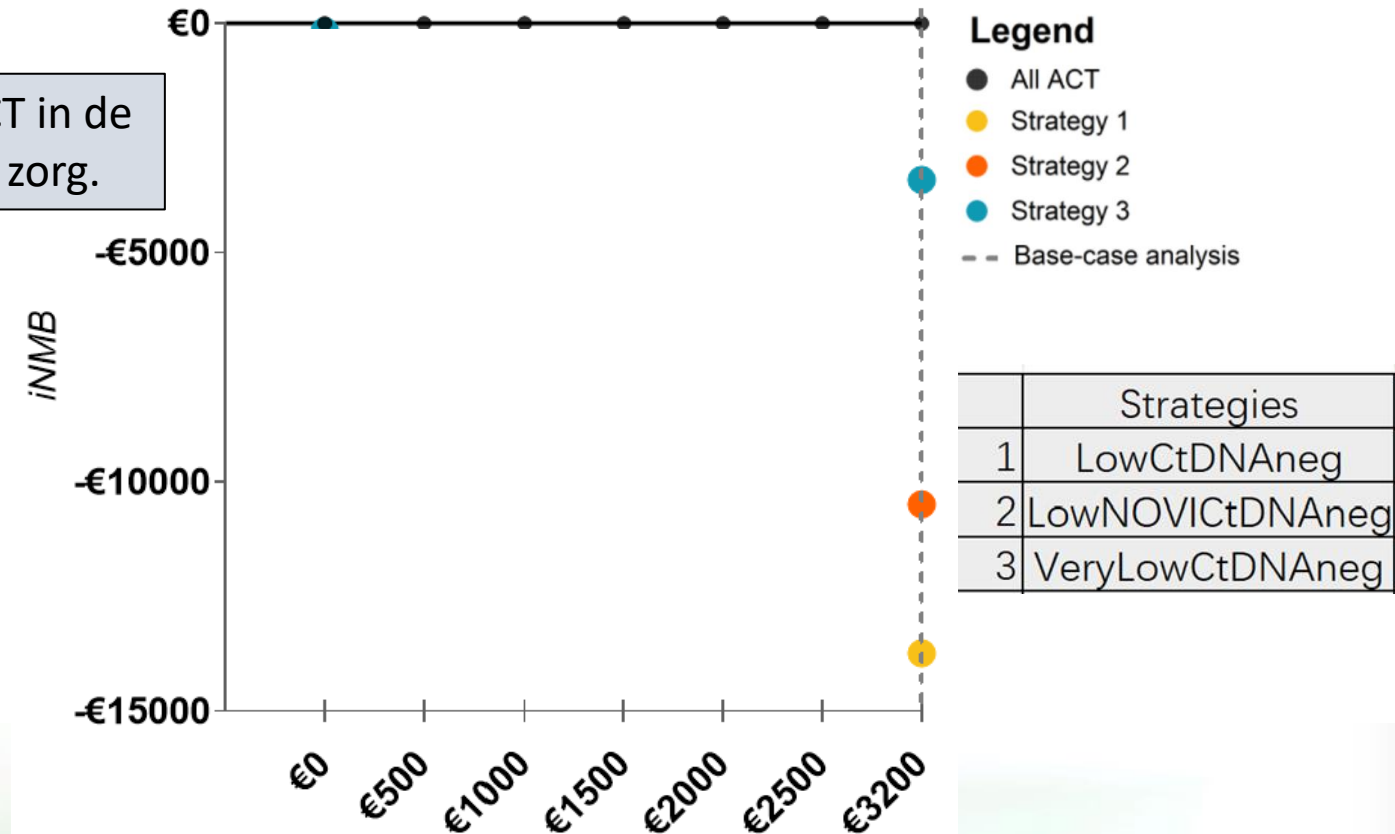
## Cruciale onzekerheden

- Belangrijke onzekerheid: is ctDNA predictief voor ACT respons?
- Verschillende test platforms en verschillende kosten

| Strategy (patients without ACT) | %treated | Recurrences | CC deaths |
|---------------------------------|----------|-------------|-----------|
| LowCtDNAneg                     | 51.77%   | 321         | 299       |
| LowNOVICtDNAneg                 | 61.11%   | 315         | 293       |
| VeryLowCtDNAneg                 | 88.26%   | 301         | 280       |
| AllACT                          | 100.00%  | 298         | 278       |

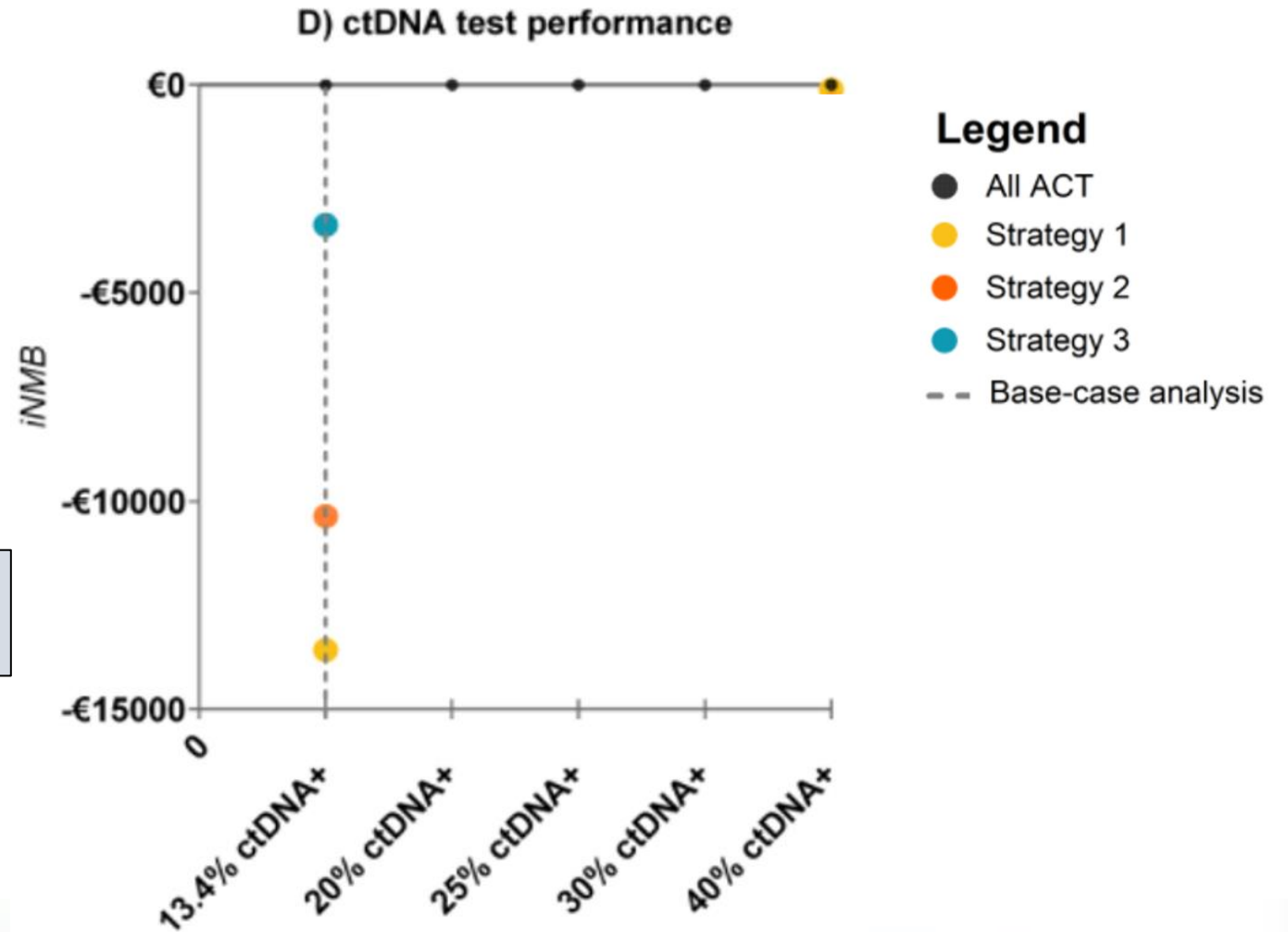
Cost of ctDNA test

Als kosten ctDNA test 0 euro, dan is het afzien van ACT in de groep met allerlaagst risico vergelijkbaar met huidige zorg.



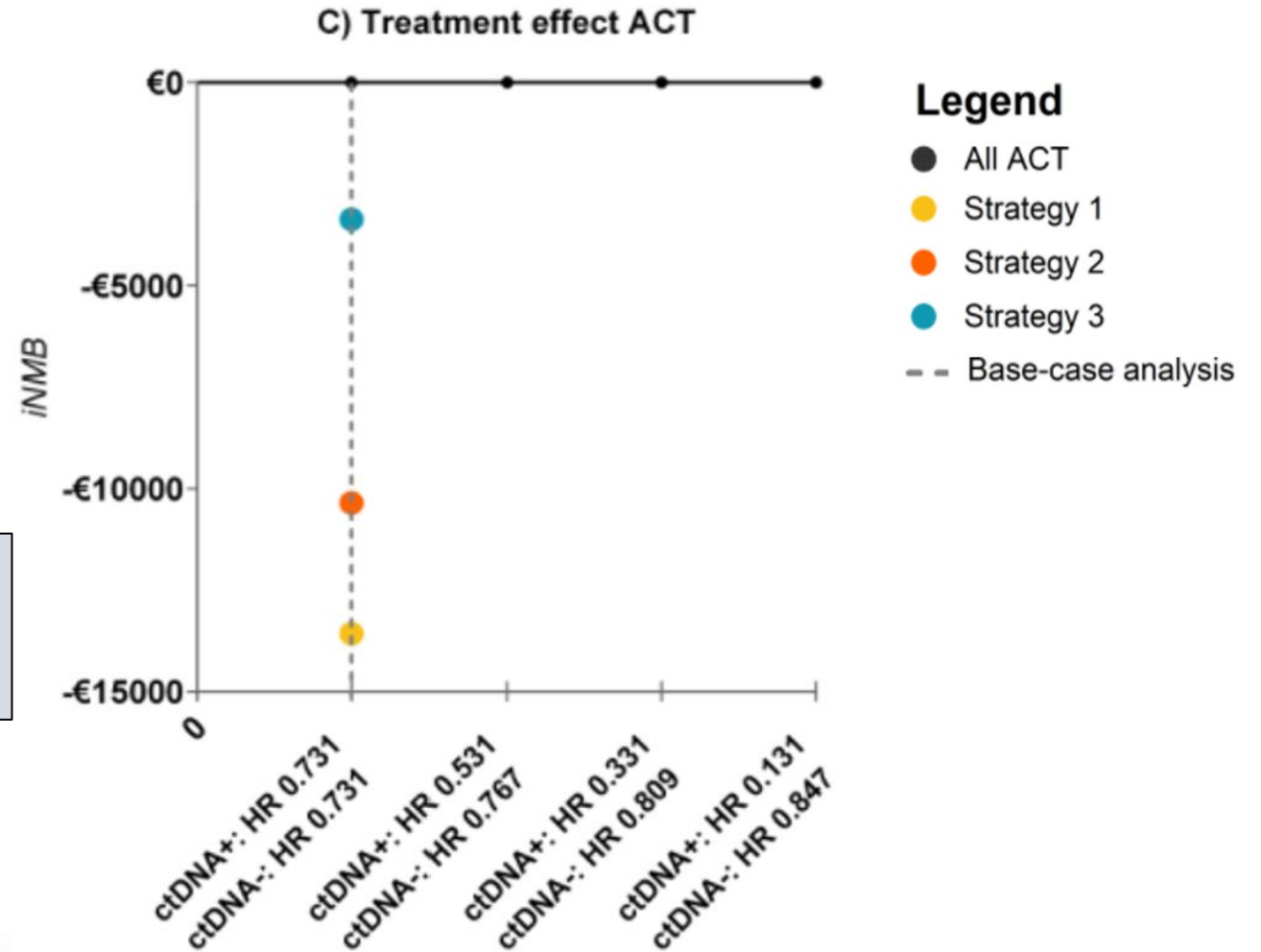
# Stadium III Test performance

Zelfs als veel recurrences ctDNA positief testen na operatie is huidige zorg het meest doelmatig



# Stadium III Treatment effect

Als behandeling in ctDNA+ effectiever wordt, dan worden ctDNA strategieën doelmatiger. Maar huidige zorg nog altijd beter.



# Stadium III ACT de-escalatie: conclusies



## Effectiviteit

- Minder ACT geven leidt tot QALY verlies
- Mate waarin hangt af van behandel-effect in ctDNA+ versus ctDNA-

## Kosteneffectiviteit



- ctDNA nu niet doelmatig om behandeling in stadium III te de-escaleren.
- Alleen als meerdere parameters tegelijkertijd gunstiger worden, kan ctDNA testen in stadium III doelmatig zijn (data niet getoond)



## Cruciale onzekerheden

- Is ctDNA is predictive of ACT respons?
- Betere gevoeligheid van de test mogelijk?
- Test kosten omlaag?

# Overkoepelende conclusie







- Modelmatige HTA analyse geeft grenzen aan waarbinnen doelmatige introductie van nieuwe technologie mogelijk is
- Doelmatigheid van ctDNA testen voor behandelbeslissingen bij vroegstadium colon kanker is nog omgeven door teveel onzekerheden
- Resultaten van lopend onderzoek afwachten vóór grootschalige implementatie

# Acknowledgements



*“Improving healthcare  
through medical decision modeling”*

We use modeling for:

-  Evaluation of cancer screening programs
-  Health economics
-  Predictions for decision support
-  Patient-level micro-simulations
-  Personalization of treatment regimes
-  Optimization of trial design

For more information

[www.decisionmodelingcenter.nl](http://www.decisionmodelingcenter.nl)



@DMC\_Amsterdam