

---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας εναλλακτικών  
πολιτικών για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του  
τραχήλου της μήτρας.**

**Αθανασιάδη Έλενα**

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης  
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2015





**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας εναλλακτικών  
πολιτικών για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του  
τραχήλου της μήτρας.**

**Αθανασιάδη Έλενα, Α.Μ.: ΔΥ/1101**

Επιβλέπων: Βοζίκης Αθανάσιος, Επ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης  
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2015



---

**UNIVERSITY of PIRAEUS**



**DEPARTMENT of  
ECONOMICS**

---

**M.Sc. in Health Management**

**Cost-Effectiveness Analysis on alternative triage policies for  
cervical cancer screening.**

**Helena Athanasiadis**

Master Thesis submitted to the Department of Economics  
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements  
for the degree of M.Sc. in Health Management  
Piraeus, Greece, 2015



*Στην οικογένειά μου*





## Ευχαριστίες

Η συγγραφή μιας διπλωματικής εργασίας σημαίνει το τέλος μιας δύσκολης αλλά συνάμα επικοινωνιακής περιόδου μέσα στην οποία πραγματοποιήθηκε με επιτυχία η παρακολούθηση των μεταπτυχιακών σπουδών.

Οι αρχικές μου ευχαριστίες απευθύνονται στους καθηγητές μου, που με την πολυετή πείρα τους κατόρθωσαν να μεταδώσουν με επιτυχία τις εξελίξεις στην επιστήμη μας και να θωρακίσουν με πολύτιμες γνώσεις την περαιτέρω επαγγελματική μου σταδιοδρομία. Ευχαριστώ τον επιβλέπων καθηγητή μου κ. Αθανάσιο Βοζίκη που μου εμπιστεύτηκε την έρευνα αυτού του θέματος, επιτρέποντάς μου μ' αυτόν τον τρόπο να εξοικειωθώ με την οικονομική αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας και να εμπλουτιστεί το γνωστικό μου πεδίο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον καθηγητή μου κ. Πέτρο Καρακίτσο για την έμπρακτη υποστήριξη και την παροχή των κλινικών δεδομένων που απαιτούσε η διεξαγωγή της ανάλυσης, αλλά και την αμέριστη κατανόηση που έδειξε, ιδιαίτερα κατά τις ημέρες απουσίας μου από τις επαγγελματικές μου υποχρεώσεις, κατά την περάτωση της μελέτης.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τον Δρ. Βασίλειο Φραγκουλάκη για την ανιδιοτελή και πολύτιμη υποστήριξή του.

Ειδικές ευχαριστίες στον κο Άγγελο Μουζακίτη που με δική του ενθάρρυνση επετεύχθη αυτός ο στόχος όταν εγώ κυριευόμουν από άγχος.

Το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στους γονείς μου, Θανάση και Αλεξάνδρα, για την παροιμιώδη υπομονή που επέδειξαν σε ουκ ολίγες στιγμές, αλλά και για την άγρυπνη συμπαράστασή τους στην προσπάθειά μου.

Την παρούσα εργασία την αφιερώνω στον αδελφό μου Λευτέρη.



## Περίληψη

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (Cost- Effectiveness Analysis-CEA) ορίζεται ως «η αναλυτική τεχνική που αποσκοπεί στην συστηματική συγκριτική αξιολόγηση του συνολικού κόστους και οφέλους που προκύπτει από εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις κατά την διαχείριση μιας νόσου. Με αυτή την προσέγγιση μπορεί να συγκριθούν διαφορετικές τεχνολογίες υγείας που στοχεύουν στην ίδια νόσο, αρκεί οι εκβάσεις να μετρώνται στην ίδια κλίμακα (μήνες ή έτη ζωής) και το κόστος σε ενιαία μονάδα μέτρησης (€). Το κατάλληλο μέτρο εκτίμησης, είναι το αυξητικό (incremental) όφελος που προκύπτει από μια παρέμβαση και το αντίστοιχο κόστος έναντι της θεραπείας που θεωρείται ως θεραπεία εκλογής (gold standard) και ο προσδιορισμός του λόγου της διαφοράς τους. Το ύψος του λόγου της διαφοράς που προαναφέρθηκε, αποτελεί το βασικό κριτήριο απόρριψης ή αποδοχής μιας νέας θεραπείας. Ο ICER είναι ο δείκτης εκείνος που υπολογίζει το αυξητικό κόστος που απαιτείται ανά μονάδα οφέλους, για παρεμβάσεις της ίδιας ασθένειας. Επικεντρώνεται στην παροχή πληροφοριών όταν οι θεραπείες είναι ακριβότερες και αποτελεσματικότερες, γεγονός που λαμβάνει χώρα στην πλειοψηφία των αναλύσεων που διεξάγουν οι οικονομολόγοι υγείας. Για την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων οφείλει να προσδιοριστεί ένα τέτοιο κατώφλι του ICER το οποίο θα αποτελέσει κριτήριο για εκείνες τις παρεμβάσεις που μεγιστοποιούν την αποτελεσματικότητα. Έτσι, όλες οι παρεμβάσεις υγείας μπορούν να καταταχθούν με βάση ένα μέσο ICER και να χρηματοδοτούνται εκείνες που έχουν το χαμηλότερο ICER.

Επειδή πολλά χρόνια πριν από την εμφάνιση του καρκίνου τραχήλου μήτρας, προηγείται η ανάπτυξη καρκινωματοδών αλλοιώσεων, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι δυνατόν να προληφθεί αποτελεσματικά μέσω περιοδικού ελέγχου. Μέχρι σήμερα, όλα τα οργανωμένα προγράμματα πρόληψης καρκίνου τραχήλου μήτρας, βασίζονται στον εντοπισμό κυτταρικών αλλοιώσεων μέσω μικροσκοπικής εξέτασης κολποτραχηλικών επιχρισμάτων με το τεστ Παπανικολάου.

Τα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σήμερα, χρησιμοποιούν για τον έλεγχο προκαρκινικών αλλοιώσεων το τεστ Παπανικολάου (με τεχνική συμβατικής κυτταρολογίας αλλά και κυτταρολογίας υγρής

φάσης) αλλά και εγκεκριμένες μεθοδολογίες μοριακού ελέγχου (ανίχνευσης του HPV). Είναι δυνατό να προταθούν πιλοτικά προγράμματα με πιστοποιημένα HPV τεστ, εάν αυτά εντάσσονται σε οργανωμένα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου και πραγματοποιούνται με προσεκτική παρακολούθηση της ποιότητας, συστηματική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και των δυσμενών επιπτώσεων και του κόστους.

Τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί ποικίλες μελέτες που επιχειρούν μέσω υποδειγμάτων οικονομικής αξιολόγησης να υποστηρίξουν την εφαρμογή του HPV DNA test ως μέθοδο πρώτης επιλογής για έλεγχο ρουτίνας σε προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου. Στην παρούσα μελέτη, προσδιορίστηκε με βάση τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από ανάλυση του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου ένας συγκεκριμένος συνδυασμός τεστ που συμπεριλάμβανε συνδυαστικά τα ανωτέρω με βάση ένα «ευφύες» σύστημα λήψης αποφάσεων, προκειμένου να αναγνωρίζονται οι γυναίκες με πραγματικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (CDSS). Προκειμένου να αναπτυχθεί το προτεινόμενο σύστημα χρησιμοποιήθηκε μια συνδυαστική προσέγγιση μοντέρνων τεχνολογιών υψηλής απόδοσης ήτοι α) Τεχνικές μοριακής βιολογίας: μικρο-συστοιχίες DNA, ανίχνευση mRNA, πολυπαραμετρική κυτταρομετρίας ροής (Flow Cytometry - FC), Κυτταρομικής (Cytomics) και Μεθυλομικής (Methylomics), και β) Βιοπληροφορική: μοντελοποίηση με υπολογιστή και τεχνητή νοημοσύνη. Στα πλαίσια αυτά, επιχειρήθηκε η οικονομική αξιολόγηση του CDSS.

Το κόστος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αφορά στο κόστος των εξετάσεων (συμπεριλαμβάνει το κόστος αγοράς των αντιδραστηρίων και το κόστος της εργατοώρας ανά εξέταση) και είναι σταθερό σύμφωνα με τις τιμές αποζημίωσης των κέντρων της μελέτης ενώ το κόστος μετάβασης της γυναίκας από και προς το κέντρο ελέγχου κάθε φορά που απαιτείται δειγματοληψία προσεγγίστηκε πιθανοθεωρητικά μέσω μίας κανονικής κατανομής με μέσο τα 40 ευρώ και τυπική απόκλιση 4 ευρώ.

Για τις ανάγκες της παρούσας ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης αποτελεσματικότητας η θετική προγνωστική αξία των τεστ (Positive Predictive Value) αλλά και ο Youden's Index. Οι ανωτέρω δείκτες προσδιορίστηκαν για 14 τεστ (και συνδυασμούς τεστ) που είναι κοινοί και χρησιμοποιούνται στη διεθνή πρακτική. Οι συγκρινόμενες τεχνολογίες αποτελούνται είτε από ξεχωριστά τεστ ή συνδυασμούς μεμονωμένων τεστ. Στην μελέτη αξιολογήθηκαν συνδυαστικά οι ανωτέρω επιλογές, τόσο μεταξύ τους όσο και με το CDSS.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η επιλογή του CDSS συνδέθηκε με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα αλλά και αρκετά υψηλότερο κόστος σε σχέση με τους συγκριτές του. Σε αντίστοιχες περιπτώσεις, οι οικονομολόγοι υγείας επιδιώκουν να υπολογίσουν τον οριακό λόγο κόστους αποτελεσματικότητας μεταξύ των συγκρινόμενων συνδυασμών προκειμένου να προσδιοριστεί αν το υψηλότερο κόστος διάγνωσης συνδέεται με αντίστοιχα κοινωνικά αποδεκτά διαγνωστικά ή κλινικά οφέλη.

Το συμπέρασμα της ανάλυσης υποδεικνύει ότι η υιοθέτηση του CDSS ως πρώτης γραμμής διαγνωστικό εργαλείο θα διογκώσει δραματικά το κόστος για το σύστημα υγείας και έτσι η γενικευμένη χρήση του εγείρει αμφιβολίες για τη βιωσιμότητα του συστήματος στο μέλλον. Από την άλλη πλευρά, η εξειδικευμένη χρήση ενός τέτοιου συνδυασμού για ευαίσθητες υπο-ομάδες του πληθυσμού στόχου ίσως να δικαιολογείται κλινικά στις περιπτώσεις που υπερισχύει ο κοινωνικός χαρακτήρας των υπηρεσιών υγείας έναντι μιας αυστηρά «ορθολογικής» μεγιστοποιητικής συμπεριφοράς στη βάση μόνο οικονομικών κριτηρίων. Σε κάθε περίπτωση, αντίστοιχες αποφάσεις εντέλει υιοθετούνται ή προτείνονται από τους θεσμικούς εκπροσώπους της κοινωνίας και δεν άπτονται της σφαίρας δραστηριοτήτων ενός οικονομολόγου υγείας, του οποίου η συνεισφορά περατώνεται με την ορθή αποτύπωση των σχετικών μεγεθών κόστους και αποτελεσματικότητας. Μέχρι αυτή τη στιγμή, δεν υπάρχει ένας ευθύς, άμεσος τρόπος διασύνδεσης μιας ορθής διάγνωσης (ενδιάμεσο κλινικό αποτέλεσμα) με τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης για το μέσο υπο εξέταση πληθυσμό. Η διασύνδεση και η μετατροπή των κλινικών μεγεθών σε τελικούς δείκτες υγείας (Life-Years / Quality Adjusted Life-Years) θα μπορούσε να αποτελέσει το σκοπό μιας άλλης εργασίας στο μέλλον.



## **Abstract**

Cost-effectiveness analysis (CEA) is a technique that compares relative costs and outcomes (effects) of alternative health interventions used for the same health outcome. Using this tool facilitates the comparison of different health technologies, when outcomes are measured with the same unit (life-months, life years) and costs are calculated in the same monetary unit. The incremental cost effectiveness ratio (ICER) is defined by the difference in cost between two possible interventions, divided by the difference in their effect. It represents the average incremental cost associated with 1 additional unit of the measure of effect. ICER focuses on interventions that are more expensive and more effective. If a willingness-to-pay value is established, for the outcome of interest, it is possible to adopt this value as a threshold. If ICER is above this threshold it will be considered too expensive and thus should not be funded, whereas if the ICER lies below the threshold the intervention can be judged cost-effective. Additionally, different health interventions can be ranked and thus decision makers are able to proceed with efficient policy making.

Precancerous lesions can be detected years before cancer occurrence, giving the possibility of effective prevention. Organised screening is based on cytological examination of cervical smears with the Papanicolaou test. Nowadays, molecular testing for HPV is used as ancillary tests in screening. Pilot studies can be implemented as quality control indicators of screening programs in order to assess molecular testing in terms of cost-effectiveness.

Economic models have been widely constructed in order to assess different tests for HPV detection. The present study aims to assess a decision support system based on advanced clinical theranostics protocols for the cost-effective, personalized management of HPV related diseases. In order to develop the proposed system a combinatorial approach of high throughput technologies will be used; a) Molecular biology techniques: DNA micro-arrays, mRNA detection, multiparametric Flow Cytometry (FC), Cytomics and Methyloomics, and b) Bioinformatics, Computational Modelling and Artificial Intelligence methods. Cumulative risk scenarios that are

expected to be produced as outputs of the proposed system will be accessed and further processed with financial feasibility methods.

In order to make the analysis costs included the costs of each test (implied by unit cost of each participating laboratory) and the transportation cost calculated for each woman through a probabilistic allocation. Positive predictive value (PPV) and Youden's Index were calculated for all tests (including the proposed system –CDSS) in order to measure effectiveness.

Results: CDSS is associated with increased effectiveness and elevated costs, implying that a broad implementation of the system in general population is discouraged. On the other hand, it could be clinically justified in certain sub-groups with significant social interest (high risk women, populations with limited access to health services etc).



## Περιεχόμενα:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	- 1 -
Οικονομική Αξιολόγηση Υπηρεσιών Υγείας.....	- 1 -
1.1. Η αναγκαιότητα για την εκπόνηση οικονομικών αξιολογήσεων.....	- 1 -
1.2. Εισαγωγή στη μέθοδο της ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας.....	- 2 -
1.3. Η CEA σε σχέση με εναλλακτικές προσεγγίσεις.....	- 3 -
1.3.1. Το μέτρο εκτίμησης της CEA.....	- 4 -
1.3.2. Τα κριτήρια απόφασης της CEA.....	- 4 -
1.3.3. Η αποτίμηση της ποιότητας ζωής.....	- 6 -
1.3.4. Η εννοιολογική προσέγγιση του QALY.....	- 8 -
1.3.5. Το ύψος του ICER ή του λ.....	- 8 -
1.3.6. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας.....	- 10 -
1.3.7. Η εκτίμηση του κόστους και η οπτική της ανάλυσης του.....	- 11 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	- 15 -
Οικονομική Αξιολόγηση και Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας.....	- 15 -
2.1. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.....	- 15 -
2.2. Τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου.....	- 16 -
2.2.1. Αρχές και σημεία θεμελιώδους σημασίας.....	- 17 -
2.2.2. Ευρωπαϊκή πολιτική.....	- 18 -
2.3. Η χρήση του τεστ Παπανικολάου και των DNA tests στον πληθυσμιακό έλεγχο..	- 19 -
2.3.1. Χρήση μοντέλων κόστους-οφέλους για το σχεδιασμό πληθυσμιακών προγραμμάτων ελέγχου HPV.....	- 23 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	- 25 -
Περιγραφή του πληθυσμού της μελέτης και των επιδημιολογικών δεδομένων.....	- 25 -
3.1. Δεδομένα κόστους και αποτελεσματικότητας.....	- 27 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	- 31 -
Ανάλυση με βάση την θετική προγνωστική αξία και τον δείκτη Youden.....	- 31 -
4.1. Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας με μέτρο αποτελεσματικότητας την θετική προγνωστική αξία.....	- 32 -
4.2. Ανάλυση με μέτρο αποτελεσματικότητας το Youden's Index.....	- 37 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	- 43 -
Συμπεράσματα.....	- 43 -
Βιβλιογραφία.....	- 47 -

## **Κατάλογος Πινάκων**

Πίνακας 1-1 Τιμές QALY ανά χώρα .....	- 10 -
Πίνακας 1-2 Οπτική της ανάλυσης και προσδιορισμός του κόστους .....	- 12 -
Πίνακας 1-3 Η εκτίμηση του κόστους μίας νόσου .....	- 14 -
Πίνακας 3-1 Πίνακας Κόστους Ανά Επιλογή Test(s) .....	- 28 -
Πίνακας 3-2 Κλινική Αποτελεσματικότητα ανά Επιλογή Test(s) .....	- 30 -
Πίνακας 4-1 Πιθανολογική Εκτίμηση Κόστους, PPV και Youden's Index .....	- 32 -
Πίνακας 4-2 Επικρατούντες Συνδυασμοί με βάση την Θετική Προγνωστική Αξία.....	- 33 -
Πίνακας 4-3 Δείκτες ICER των επικρατούντων επιλογών .....	- 37 -
Πίνακας 4-4 Επικρατούντες Συνδυασμοί με βάση το δείκτη Youden.....	- 38 -
Πίνακας 4-5 Δείκτες ICER των επικρατούντων συνδυασμών.....	- 38 -

### **Κατάλογος εικόνων:**

- Εικόνα 1-1: Οπτική αναλογική κλίμακα (visual analog scale) .....- 7 -
- Εικόνα 1-2: Το ερωτηματολόγιο EQ-5D™ .....- 7 -
- Εικόνα 3-1 Φόρμα Καταχώρησης Οικονομικών Στοιχείων στη Βάση Δεδομένων.....- 27 -

### **Κατάλογος Γραφημάτων**

- Γράφημα 1-1: Το διάγραμμα κόστους αποτελεσματικότητας .....- 5 -
- Γράφημα 1-2 Πιθανότητα αποδοχής ανάλογα με το ύψος του ICER.....- 10 -
- Γράφημα 4-1 στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του P16 έναντι του ASCUS cytology.....- 34 -
- Γράφημα 4-2 στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του CDSS έναντι του ASCUS cytology .....- 35 -
- Γράφημα 4-3 στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του CDSS έναντι του P16.....- 36 -
- Γράφημα 4-4 Καμπύλη Αποδοχής των Συγκρινομενων Επιλογών .....- 37 -
- Γράφημα 4-5 στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του CDSS έναντι του ASCUS cytology /LSIL-IntelDX.....- 39 -
- Γράφημα 4-6 στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του CDSS έναντι του ASCUS cytology .....- 40 -
- Γράφημα 4-7 στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του ASCH or ASCUS/LSIL-INTELDX έναντι ASCUS.....- 40 -
- Γράφημα 4-8 Καμπύλη Αποδοχής των Επικρατούντων Επιλογών με βάση το δείκτη Youden .....- 41 -



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### Οικονομική Αξιολόγηση Υπηρεσιών Υγείας

#### 1.1. Η αναγκαιότητα για την εκπόνηση οικονομικών αξιολογήσεων

Στόχος κάθε συστήματος υγείας είναι να παράσχει ποιοτικές υπηρεσίες υγείας στους χρήστες με τρόπο ισότιμο, αποδοτικό, καθολικό και με την λιγότερη δυνατή επένδυση πόρων. Η διαδικασία αυτή προϋποθέτει πολύπλοκα συστήματα διαμόρφωσης πολιτικής, σχεδιασμού και ελέγχου. Παράγοντες που δυσχεραίνουν την επίτευξη των στόχων συμπεριλαμβάνουν:

- Το Δημογραφικό πρόβλημα
- Η απόφαση για καθολική υγειονομική κάλυψη του πληθυσμού (ειδικά στις Δυτικές κοινωνίες) που επιβαρύνει το κόστος
- Ο σύγχρονος ανθυγιεινός τρόπος ζωής (αύξηση στα χρόνια νοσήματα και στις επιπλοκές)
- Η ραγδαία τεχνολογική εξέλιξη των υπηρεσιών υγείας και το ολοένα και αυξανόμενο κόστος κτήσης των τεχνολογιών σε συνδυασμό με την ταχεία διαδικασία αντικατάστασης από νέες, εξελιγμένες αλλά και ακριβότερες τεχνολογίες.
- Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης αλλά όχι και των ετών υγιούς διαβίωσης- έτη κατά τα οποία ο πληθυσμός δεν έχει ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης λόγω νόσων που σχετίζονται με την ηλικία).
- Οι προσδοκίες του πληθυσμού με έμφαση στην κοινωνική ευημερία, όπως είναι αναμενόμενο, χωρίς να συνυπολογίζεται η συνεπαγόμενη οικονομική επιβάρυνση.
- Τα ιατρικά λάθη (τα οποία κοστίζουν δις ευρώ και χιλιάδες ανθρώπινες ζωές κάθε χρόνο).

- Η κατανάλωση-σπατάλη υγειονομικών πόρων

Δεδομένου τα ανωτέρω άμεσα ή έμμεσα επιβαρύνουν οικονομικά τα συστήματα υγείας και τους κρατικούς προϋπολογισμούς, οι κυβερνήσεις προσπαθούν να ορίσουν προτεραιότητες ή να αλλάξει το μείγμα συμμετοχής στην δαπάνη μεταξύ κράτους και ασθενών. Τον ρόλο αυτό καλείται να διαδραματίσει, μεταξύ άλλων, και η οικονομική αξιολόγηση. Σκοπός δεν είναι η ελαχιστοποίηση του κόστους, όσο η μείωση του ρυθμού αύξησης των υπέρογκων δαπανών και φυσικά η ορθολογική χρήση των διαθέσιμων πόρων. Καταλαβαίνουμε και εδώ ότι το κοινωνικό κόστους συνυπολογίζεται στην λήψη απόφασης και τα κριτήρια της οικονομικής αξιολόγησης ενσωματώνουν τις απαιτήσεις για κοινωνική ευημερία.

### **1.2. Εισαγωγή στη μέθοδο της ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας**

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (Cost- Effectiveness Analysis-CEA) ορίζεται ως «η αναλυτική τεχνική που αποσκοπεί στην συστηματική συγκριτική αξιολόγηση του συνολικού κόστους και οφέλους που προκύπτει από εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις κατά την διαχείριση μιας νόσου».

Το κόστος κάθε παρέμβασης μετριέται σε νομισματικές μονάδες, ενώ το όφελος ορίζεται σε ομοειδείς, φυσικές μονάδες που προσδιορίζονται από ειδική μέτρηση και με τη βοήθεια εξειδικευμένων εργαλείων. Οι υπό εξέταση παρεμβάσεις ενδέχεται να μειώνουν τις επιπτώσεις της νόσου, να εξαλείφουν τα συμπτώματα της ασθένειας, να βελτιώνουν την ποιότητα της ζωής των ασθενών, να επιμηκύνουν επίσης το προσδόκιμο ζωής. Η διαφορά συνήθως υπολογίζεται από την μέθοδο εκλογής τη χρονική στιγμή εκπόνησης της ανάλυσης, δηλαδή την παρέμβαση που εφαρμόζεται στην κλινική πράξη συνήθως για την αντιμετώπισή της υπό εξέταση νόσου.

Η συγκριτική αξιολόγηση είναι θεμελιώδης για την οικονομική επιστήμη. Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, είναι μια τυπική προσέγγιση του προβλήματος αξιολόγησης εναλλακτικών παρεμβάσεων μέσω του κόστους ευκαιρίας. Αποτελεί βασικό εργαλείο ορθολογικής κατανομής και κεντρικό σημείο αναφοράς της μεθοδολογίας των οικονομικών της υγείας. Επιχειρεί δηλαδή να αποτιμήσει διαφορετικές τεχνολογίες υγείας συγκρίνοντας τη διαφορά σε πόρους μεταξύ των εναλλακτικών παρεμβάσεων τόσο σε κοινωνικό, όσο και σε ατομικό επίπεδο. Το ανωτέρω κόστος δεν αποτελεί το λογιστικό κόστος κτήσης/παραγωγής της τεχνολογίας

αλλά αποτιμάται περιοδικά και μεταβάλλεται χρονικά στον βαθμό που νέες τεχνολογίες εισάγονται στην κλινική πράξη.

Με την εφαρμογή της CEA, επιχειρείται η βέλτιστη χρησιμοποίηση των περιορισμένων πόρων που μπορούν να διαθέσουν τα συστήματα υγείας.

Τρεις είναι οι βασικοί στόχοι που εξυπηρετεί αυτού του είδους η ανάλυση:

- Ο προσδιορισμός της τιμής μιας τεχνολογίας,
- ο ορισμός του επίπεδου αποζημίωσης από τα ασφαλιστικά ταμεία και
- η έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών που θα χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας.

### **1.3. Η CEA σε σχέση με εναλλακτικές προσεγγίσεις**

Η εφαρμογή της μεθόδου κόστους αποτελεσματικότητας κυρία αποσκοπεί στην μέτρηση διαφοράς μεταξύ του προσδόκιμου επιβίωσης εναλλακτικών παρεμβάσεων ή/και την ποιότητα της επιβίωσης -οπότε τότε αναφερόμαστε στην ανάλυση κόστους-χρησιμότητας, δηλαδή τις τελικές εκβάσεις υγείας που θα προκύψουν από την εφαρμογή μιας παρέμβασης και όχι για τις ενδιάμεσες εκβάσεις. Τέτοιου είδους τελικές εκβάσεις είναι θεραπεία/εμμένουσα νόσος, επιβίωση/θάνατος κλπ.

Υπό αυτή την έννοια, η οικονομική αξιολόγηση «παραβλέπει» τον τρόπο δράσης της τεχνολογίας υγείας αφού είναι τεχνική ανάλυση. Η παρέμβαση αποτιμάται από τον δείκτη που ενδιαφέρει περισσότερο ασφαλιστικούς οργανισμούς, διαμορφωτές πολιτικών και ασθενείς: την επιβίωση του ασθενούς και την αντίστοιχη ποιότητα ζωής του. Με αυτή την «ελαστική» προσέγγιση μπορεί να συγκριθούν ακόμα και τελείως διαφορετικές τεχνολογίες υγείας που στοχεύουν στην ίδια νόσο, αρκεί οι εκβάσεις να μετρώνται στην ίδια κλίμακα (μήνες ή έτη ζωής) και το κόστος σε ενιαία μονάδα μέτρησης (€).

Ο μέσος όρος είναι το κατάλληλο μέτρο υπολογισμού των πραγματικών οικονομικές επιπτώσεις από την υιοθέτηση μιας νέας παρέμβασης στην υγεία. Αν και δεν είναι το άριστο μέτρο σύγκρισης στην κλινική ανάλυση, εξισώνει τις διαφορές των μεγαλύτερων και μικρότερων τιμών, καθιστώντας δυνατό να προσεγγιστεί το αληθινό συνολικό όφελος ή κόστος μιας παρέμβασης. Το πρόβλημα της ασυμμετρίας και της επαγωγικής ανάλυσης με την συμπερίληψη του μέσου όρου αντιμετωπίζεται με την χρήση επαναληπτικών τεχνικών προσομοίωσης (bootstrapping όταν έχουν δεδομένα ασθενών ή Monte Carlo για κατανομές).

### 1.3.1. Το μέτρο εκτίμησης της CEA

Το κατάλληλο μέτρο εκτίμησης, είναι το αυξητικό (incremental) όφελος που προκύπτει από μια παρέμβαση και το αντίστοιχο κόστος έναντι της θεραπείας που θεωρείται ως θεραπεία εκλογής (gold standard) και ο προσδιορισμός του λόγου της διαφοράς τους. Το ύψος του λόγου της διαφοράς που προαναφέρθηκε, αποτελεί το βασικό κριτήριο απόρριψης ή αποδοχής μιας νέας θεραπείας.

### 1.3.2. Τα κριτήρια απόφασης της CEA

Έστω ότι επιχειρούμε να συγκρίνουμε δύο διαφορετικές θεραπείες T (New Treatment) και S (Standard Treatment) που συνδέονται με συγκεκριμένο όφελος (E) και κόστος (C). Τα  $E_T$ ,  $E_S$ ,  $C_T$ ,  $C_S$  συμβολίζουν το μέσο όφελος της νέας θεραπείας, το μέσο όφελος της στάνταρ θεραπείας, το μέσο κόστος της νέας θεραπείας και το μέσο κόστος της στάνταρ θεραπείας, ενώ τα  $\Delta E = E_T - E_S$  και  $\Delta C = C_T - C_S$ , ορίζουν τις διαφορές του κόστους και του οφέλους, αντίστοιχα.

Τέσσερα είναι τα δυνατά σενάρια που μπορούν να προκύψουν κατά την συγκριτική αξιολόγηση:

#### **A) $\Delta E = E_T - E_S > 0$ και $\Delta C = C_T - C_S > 0$**

Το ανωτέρω σενάριο είναι και το πλέον σύνηθες που συναντάται στις οικονομικές αξιολογήσεις. Συνήθως παρατηρείται μια αύξηση της μέσης επιβίωσης και αντίστοιχη αύξηση του συνολικού κόστους που συνοδεύει την χορήγησή της, ως νεότερη τεχνολογία υγείας που ενσωματώνει κόστος έρευνας και τεχνολογίας. Το ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι κατά πόσο το παραπάνω κόστος δικαιολογείται από το επιπρόσθετο όφελος.

#### **B) $\Delta E = E_T - E_S > 0$ και $\Delta C = C_T - C_S < 0$**

Σε αυτό το σενάριο η νέα θεραπεία επιφέρει μεγαλύτερο όφελος σε μικρότερο κόστος και κυριαρχεί (dominance) Έτσι η παλαιά τεχνολογία θα πρέπει να υιοθετηθεί πλήρως από το σύστημα υγείας.

#### **Γ) $\Delta E = E_T - E_S < 0$ και $\Delta C = C_T - C_S > 0$**

Ίσως το σπανιότερο σενάριο. Η νέα τεχνολογία επιφέρει μικρότερο όφελος σε σχέση με την στάνταρ θεραπεία και σε μεγαλύτερο κόστος. Η νέα θεραπεία κυριαρχείται (dominated) από την παλιά και θα πρέπει να απορριφθεί ως κοινωνικά επιζήμια και κοινωνικά ασύμφορη. Πρακτικά μια νέα τεχνολογία με μικρότερο όφελος θα είχε



απορριφθεί από τα αρχικά στάδια έρευνας και ανάπτυξης του προϊόντος, γεγονός που καθιστά το σενάριο σπάνιο.

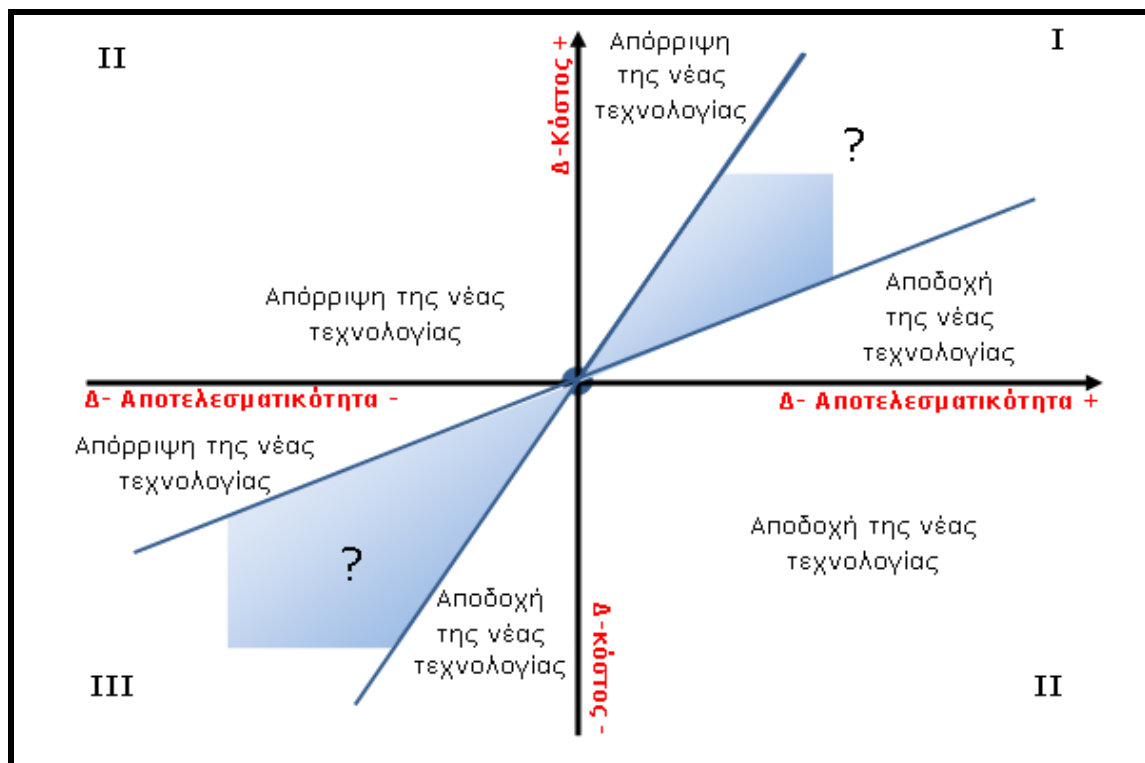
**$\Delta E = ET - ES < 0$  και  $\Delta C = CT - CS < 0$**

Σύμφωνα με το τέταρτο σενάριο, η νέα τεχνολογία επιφέρει μικρότερο όφελος σε σχέση με την στάνταρ θεραπεία αλλά σε μικρότερο κόστος. Το ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι κατά πόσο το μικρότερο κόστος δικαιολογεί την υιοθέτηση μιας λιγότερο αποτελεσματικής από άποψη οφέλους παρέμβασης

Μια εξειδικευμένη και πρακτικά δύσκολο να συναντήσει ένας οικονομολόγος υγείας περίπτωση, αποτελεί η σύγκριση δυο εναλλακτικών με το ίδιο ακριβώς όφελος. Σε αυτή την περίπτωση θα επιλεγεί εκείνη η θεραπεία που σχετίζεται με το χαμηλότερο συνολικό κόστος. Αυτού του είδους η ανάλυση ονομάζεται ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (cost-minimization) και δεν θεωρείται πλήρης οικονομική ανάλυση,

Οι παραπάνω περιπτώσεις που αναφέρθηκαν απεικονίζονται γραφικά κατωτέρω.

**Γράφημα 1-1: Το διάγραμμα κόστους αποτελεσματικότητας**



Από το διάγραμμα αποκαλύπτεται ότι η περιοχή απόρριψης της νέας τεχνολογίας είναι μεγαλύτερη τώρα στο τεταρτημόριο III, καθώς η γωνία αδιαφορίας είναι αρκετά μικρότερη έναντι του τεταρτημορίου I.

Η μαθηματική έκφραση του λόγου των διαφορών ονομάζεται αυξητικός λόγος κόστους αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio-ICER).

$$\text{ICER} = \Delta C / \Delta E \text{ ή } \text{ICER} = (CT - CS) / (ET - ES)$$

Το ποσό διατίθεται να πληρώσει ένα σύστημα υγείας προκειμένου να κερδίσει ένα έτος ζωής ονομάζεται οριακή διάθεση πληρωμής (Willingness To Pay- WTP) και συμβολίζεται με το ελληνικό γράμμα λ, ενώ η οριακή διάθεση αποδοχής (Willingness To Accept- WTA) εκφράζει το ποσό που η κοινωνία απαιτεί να κερδίσει από την υιοθέτηση μιας παρέμβασης μικρότερου οφέλους για να απολέσει ένα επιπλέον έτος ζωής.

Το ύψος του λ προσδιορίζει την κλίση της ευθείας που χωρίζει το διάγραμμα κόστους-αποτελεσματικότητας σε δύο τμήματα. Αν ο ICER είναι μεγαλύτερος από το λ η νέα τεχνολογία θα απορριφθεί, ενώ αν είναι μικρότερος τότε αποτελεί κοινωνικά συμφέρουσα επιλογή γιατί θεωρείται αποτελεσματική-με-βάση-το-κόστος (cost-effective επιλογή).

Στην πραγματικότητα το ΔE και το ΔC δεν είναι δύο απλά σημεία (τιμές), αλλά κατανομές με εκτιμώμενο μέσο και τυπική απόκλιση (όπως επίσης και το ICER). Έτσι, σε ορισμένες περιπτώσεις είναι βολικό να μετασχηματίζουμε την παράσταση του ICER με έναν κατάλληλο γραμμικό μετασχηματισμό

### 1.3.3. Η αποτίμηση της ποιότητας ζωής

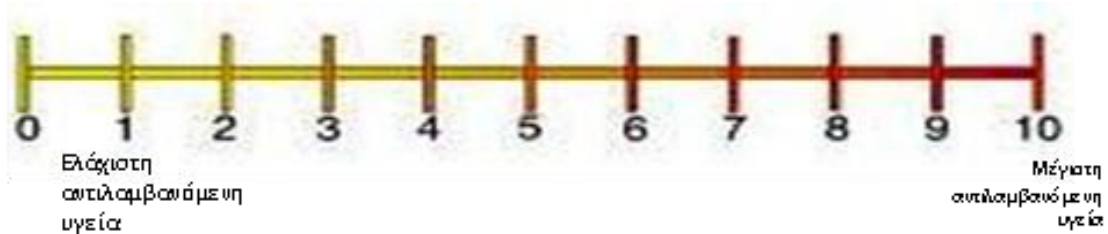
Η μέτρηση της ποιότητας της ζωής του ασθενούς επιχειρείται προκειμένου να σταθμιστεί το αποτέλεσμα μιας παρέμβασης σε σχέση με την ποιότητα της ζωής του ασθενούς. Ένα κοινά απαντώμενο μέτρο αποτελεσματικότητας είναι τα «ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής» (Quality-Adjusted-Life-Years). «Ποιοτικώς σταθμισμένο έτος ζωής» είναι ένα έτος σταθμισμένο σε σχέση με τον συντελεστή ποιότητας που βιώνει ο ασθενής, όταν πάσχει από μια ασθένεια ή όταν γίνει καλύτερα ως αποτέλεσμα της θεραπείας.

Η μέτρηση επιχειρείται με εξειδικευμένα εργαλεία αποτύπωσης της εκτίμησης των ασθενών για την ποιότητα ζωής τους. Ορισμένα από αυτά τα εργαλεία είναι ειδικά διαμορφωμένα για μια συγκεκριμένη νόσο ενώ άλλα είναι πιο γενικά εργαλεία. Παραδείγματα τέτοιων εργαλείων αποτελούν το “EuroQol EQ-5D”, ο “Health Utility Index” (HUI), το “Quality of well-Being Scale” (QWB), το SF-36 κτλ. Πολλοί

οργανισμοί όπως το Ίδρυμα Κλινικής Αριστείας (NICE) στην Αγγλία ενθαρρύνουν τη χρήση τέτοιων εργαλείων και την προτύπωση τους κατά το εφικτό.

Η απλούστερη μέθοδος μέτρησης της χρησιμότητας αποτελεί η οπτική αναλογική κλίμακα (visual analog scale). Σε αυτή την περίπτωση ο ασθενής καλείται να προσδιορίσει το επίπεδο υγείας του σε μια 100βαθμια κλίμακα. Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η υπολογιστική της απλότητα με βάση την οποία μπορεί να εκτιμήσει - ακόμη και ένας σχετικά άπειρος ερευνητής- την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Εικόνα 1-1: Οπτική αναλογική κλίμακα (visual analog scale)



Μια ευρέως διαδεδομένη τεχνική μέτρησης είναι η εκτίμηση της ποιότητας με βάση κάποιο ερωτηματολόγιο. Το πόσο ευρέως διαδεδομένο θεωρείται το γενικό EQ-5D™, στο οποίο οι ασθενείς καλούνται να απαντήσουν σε 5 διαστάσεις της υγείας που αφορούν την κινητικότητα, την αυτοεξυπηρέτηση, την καθημερινές δραστηριότητες, τον πόνο και το άγχος. Οι απαντήσεις είναι επίσης προτυπωμένες σε τριβάθμια κλίμακα του τύπου «no problem», «some problems», «severe problem».

Εικόνα 1-2: Το ερωτηματολόγιο EQ-5D™

#### 1.3.4. Η εννοιολογική προσέγγιση του QALY

Το QALY ως δείκτης εξυπηρετεί την αξιολόγηση με βάση την έννοια της ανακατανομικής αποτελεσματικότητας (allocative efficiency). Εύλογα κάποιος θα σκεφτόταν πως θα έπρεπε να διαθέσουμε τους πόρους σε παρεμβάσεις που «προσφέρουν» τα περισσότερα QALYs. Μια ακόμα λογική προσέγγιση θα ήταν αν κάποιος σκεφτόταν με κοινωνικά ευαίσθητα κριτήρια και επέλεγε να διαθέσει πόρους σε νόσους με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης (λίγα QALYs) άρα πιθανότατα σε «δύσκολες» ασθένειες όπως οι νεοπλασίες. Μια άλλη προσέγγιση θα ήταν να μοιράσουμε σε κάποιο βαθμό οριζόντια τους πόρους λαμβάνοντας υπόψη τον επιπολασμό τους στον πληθυσμό ενώ κάποιος άλλος θα σκεφτόταν την επένδυση σε παρεμβάσεις πρόληψης με βάση τη χρόνια επίπτωση της νόσου στον πληθυσμό. Αντιλαμβανόμαστε ότι ίσως κανένα από τα ανωτέρω δεν αποτελεί καθολική αλήθεια καθώς ο τρόπος ορισμού των «προτιμήσεων» μιας κοινωνίας μπορεί να μεταβάλλεται διαχρονικά ενώ επίσης να διαφοροποιείται στη βάση κοινωνικών, οικονομικών και δημοσιονομικών παραγόντων.

Δεν θα θέλαμε να επεκταθούμε περαιτέρω σε αυτό το ζήτημα κουράζοντας τον αναγνώστη, όμως θα θέλαμε να τονίσουμε ότι συχνά διαφεύγει την προσοχή αυτό το συγκεκριμένο βήμα. Πολλές φορές τα ζητήματα της οικονομικής επιστήμης αντιμετωπίζονται με μια αδρή, «μοντέρνα» και συνοπτική μαθηματική προσέγγιση, της οποίας οι ισχυρές παραδοχές εκφράζονται με ασαφείς επιστημονικούς όρους και εξισώσεις. Αυτό το σχόλιο τίθεται εδώ για να εξοικειώσει τον αναγνώστη με την ιδέα ότι τα οικονομικά είναι πρωτίστως μια κοινωνική επιστήμη και ότι τα μαθηματικά, παρότι κομψά, αδυνατούν να συμπεριλάβουν στην ανάλυσή τους όλες τις κοινωνικές παραμέτρους μιας απόφασης που σχετίζονται με την περίθαλψη των πολιτών.

#### 1.3.5. Το ύψος του ICER ή του λ

Ο ICER είναι ο δείκτης εκείνος που υπολογίζει το αυξητικό κόστος που απαιτείται ανά μονάδα οφέλους, για παρεμβάσεις της ίδιας ασθένειας. Επικεντρώνεται στην παροχή πληροφοριών όταν οι θεραπείες είναι ακριβότερες και αποτελεσματικότερες, γεγονός που λαμβάνει χώρα στην πλειοψηφία των συγκρίσεων των οικονομολόγων υγείας. Για την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων οφείλει να προσδιοριστεί ένα τέτοιο κατώφλι

του ICER το οποίο θα αποτελέσει κριτήριο για εκείνες τις παρεμβάσεις που μεγιστοποιούν την αποτελεσματικότητα.

Έτσι, όλες οι παρεμβάσεις υγείας μπορούν να καταταχθούν με βάση ένα μέσο ICER και να χρηματοδοτούνται εκείνες που έχουν το χαμηλότερο ICER. Σε μια τέτοια κατάταξη, ορισμένες ακριβές θεραπείες θα παρέμεναν χωρίς αποζημίωση με το συνεπαγόμενο κοινωνικό κόστος αποκλεισμού. Επίσης τόσο η συνάρτηση ευημερίας όσο και ο προϋπολογισμός θεωρούνται σταθερά και πλήρως γνωστά.

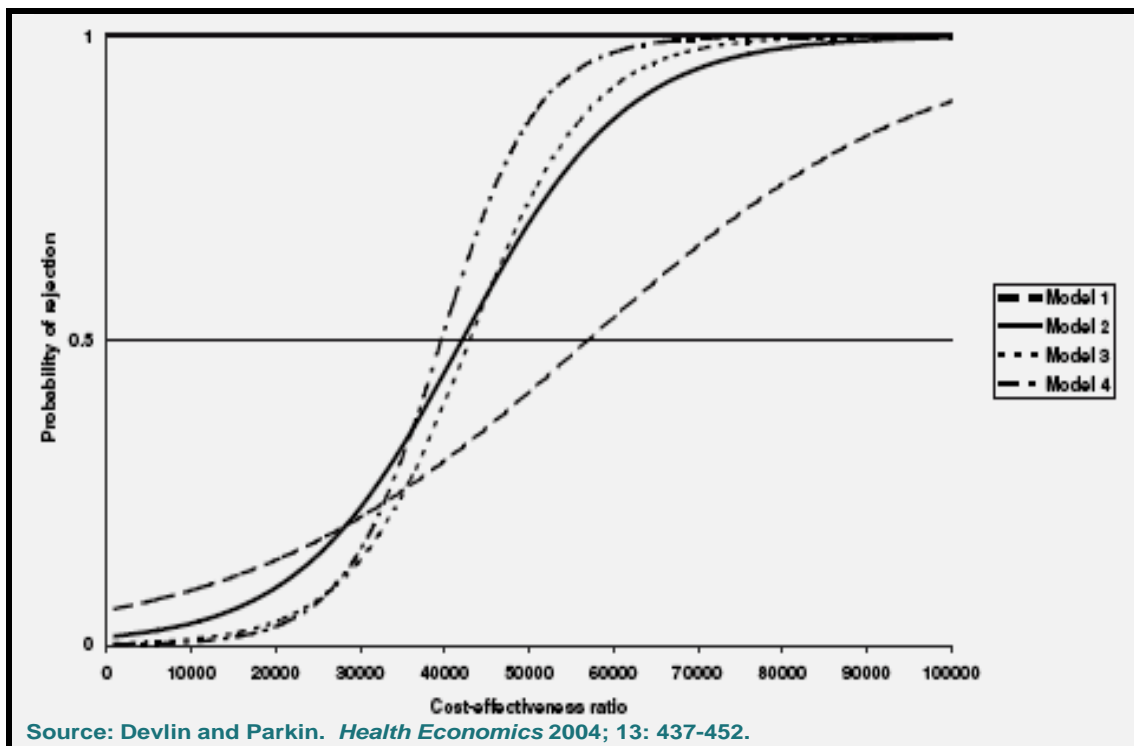
Όλα τα παραπάνω, είναι μια θεωρητική κατασκευή και δεν ανταποκρίνονται κατ' ανάγκη στην πραγματικότητα ή στις ανάγκες εκείνων που λαμβάνουν αποφάσεις στον τομέα της υγείας.

Παρόλα αυτά, η συγκεκριμένη ανάλυση επιτρέπει την εργαλείο αποτίμησης των παρεμβάσεων, καθώς η παραμέληση της οικονομικής διάστασης θα εμπειρίχε σαφείς κινδύνους σπατάλης πόρων σε αναποτελεσματικά προγράμματα. Η οικονομική αξιολόγηση δηλαδή αποτελεί εργαλείο που συνεπικουρεί αναπόσπαστα την λήψη απόφασης, όχι όμως και το μόνο εργαλείο.

Για το λόγο αυτό έχει προταθεί να εξετάζεται είναι η WTP της κοινωνίας για ένα επιπλέον έτος ζωής. Έτσι, αν το WTP ήταν προαποφασισμένο, κάθε παρέμβαση με μικρότερο ICER θα αποζημιώνονταν, ενώ όλες οι υπόλοιπες θα θεωρούνται αναποτελεσματικές. Ο προσδιορισμός του δείκτη επιχειρείται εν μέσω αντιπαραθέσεων να προσδιοριστεί από μεγάλους οργανισμούς όπως το Ίδρυμα Υγείας και Κλινικής Αριστείας της Αγγλίας (NICE) αλλά και σε διάφορα κράτη.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το επιθυμητό ύψος του δείκτη φτάνει περί το τριπλάσιο του μέσου κατά κεφαλή εισοδήματος της χώρας, ενώ για την Αγγλία στις περισσότερες περιπτώσεις μια τιμή μεταξύ των 40,000-60,000 είναι συνήθως η ανώτερη αποδεκτή. Μια τιμή μικρότερη των €20,000 θεωρείται ιδιαίτερα ελκυστική, ενώ άνω των €100,000 θεωρείται ιδιαίτερα δαπανηρή και απορρίπτεται.

Γράφημα 1-2 Πιθανότητα αποδοχής ανάλογα με το ύψος του ICER



Πόσο κοστίζει ένα έτος ζωής σε (€);

Χώρα	Κατώτατη τιμή σε τοπικό νόμισμα	Κατώτατη τιμή σε (€)
Αυστραλία	AUS\$42,000-\$76,000 ανά έτος ζωής	€24,700- €44,700 ανά έτος ζωής
Καναδάς	CAN\$20,000- \$100,000 ανά QALY	€12,700- €63,300 ανά QALY
Αγγλία	£20,000- £30,000 ανά QALY	€22,800- €34,100 ανά QALY
Ολλανδία	€20,000- €80,000 ανά QALY	€20,000- €80,000 ανά QALY
Νέα Ζηλανδία	NZ\$3,000- 15000 ανά QALY	€1400- €72000 ανά QALY
Η.Π.Α.	US\$ 50,000 ανά QALY	€34400 ανά QALY

Πινάκας 1-1 Τιμές QALY ανά χώρα

### 1.3.6. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας

Στα πλαίσια της οικονομικής αξιολόγησης, κρίνεται επιτακτικό να υπολογιστεί με ακρίβεια και εγκυρότητα η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων. Οι πηγές άντλησης

των δεδομένων για την αποτελεσματικότητα είναι σε κατάταξη με βάση την αξιοπιστία τους:

- Δεδομένα κλινικών δοκιμών (πειράματα σε νοσούντες με εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις). Η κλινική δοκιμή χωρίζεται σε τέσσερις φάσεις, και θεωρείται η πλέον αξιόπιστη, με μεγάλη εσωτερική εγκυρότητα, αλλά μικρή εξωτερική
- Δεδομένα μετα-αναλύσεων. Πρόκειται για στατιστική τεχνική που αποσκοπεί στην σύνοψη των αποτελεσμάτων που προέρχονται από τις κλινικές δοκιμές. Μπορεί να εξάγει συμπεράσματα με μεγαλύτερη στατιστική ισχύ από τις κλινικές μελέτες, σφάλματα των κλινικών μελετών.
- Κλινικές βάσεις δεδομένων. Χαρακτηρίζονται από μεγάλη εξωτερική εγκυρότητα, καθώς συμπεριλαμβάνουν μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων της καθημερινής δραστηριότητας μεγάλων οργανισμών αλλά πολλές φορές περιέχουν ανακρίβειες στην καταγραφή
- Οι ιατρικοί φάκελοι
- Τέλος τα πάνελ των ειδικών (Delphi method), είναι μια ποιοτική μέθοδος προσδιορισμού της αποτελεσματικότητας που βασίζεται στην γνώμη των εμπειρογνομόνων ιατρών του κάθε κλάδου.

### **1.3.7. Η εκτίμηση του κόστους και η οπτική της ανάλυσης του**

Όταν η αξιολόγηση αναφέρεται σε κάποιον ασφαλιστικό φορέα, τότε μιλάμε για την ανάλυση από την πλευρά του ασφαλιστικού ταμείου και έτσι συμπεριλαμβάνονται οι αντίστοιχες κατηγορίες κόστους όπως οι επιβαρύνσεις των προμηθευτών. Με την ίδια λογική όταν ο ερευνητής επιχειρεί να συμπεριλάβει όλες τις δυνατές συνέπειες, αναφερόμαστε στην κοινωνική προοπτική. Η κοινωνική προοπτική περιλαμβάνει όλες τις δυνατές επιβαρύνσεις χωρίς να εξετάζει ποιος επωμίζεται κάθε φορά την αντίστοιχη επιβάρυνση.

Πεδία Ανάλυσης	Οπτικής της Προσδιορισμός των Οικονομικών Επιπτώσεων
<b>Κοινωνία</b>	Όλα τα είδη ιατρικού και μη ιατρικού κόστους. Απώλειες παραγωγής και παραγωγικότητας. Αόρατο (κρυφό) κόστος.
<b>Κοινωνική Ασφάλιση ή ιδιωτική ασφάλιση</b>	Επιβαρύνσεις σχετικές με την αποζημίωση των προμηθευτών και χρηστών
<b>Μονάδες Παροχής Υπηρεσιών Υγείας Ασθενής</b>	Διάφορα είδη μεταβλητού κόστους τα οποία επιδρούν στη δαπάνη περίθαλψης Όλα τα είδη κόστους με έμφαση στις ίδιες πληρωμές και την απώλεια παραγωγικότητας
<b>Εργοδότης - Επιχείρηση</b>	Επιβαρύνσεις σχετικές με το κόστος της ασφάλισης και την απώλεια παραγωγικότητας

**Πίνακας 1-2 Οπτική της ανάλυσης και προσδιορισμός του κόστους**

Όταν αναφερόμαστε στον προσδιορισμό του κόστους μίας παρέμβασης, αναφερόμαστε σε μια διαδικασία υπολογισμού των πόρων που δαπανώνται για την παραγωγή ιατρικών παρεμβάσεων, τις ανθρωποώρες που καταναλώνονται στην περίθαλψη και στην απώλεια που προκύπτει στην παραγωγική διαδικασία εξαιτίας της αδυναμίας των ασθενών να συνεισφέρουν με την εργασία τους στο εθνικό εισόδημα. Σε ότι αφορά την εκτίμηση του κόστους στην διάρκεια της πορείας μίας νόσου χρησιμοποιείται η τεχνική της αποτίμησης των αξιών με προεξόφληση. Πρόκειται για μια ποσοτική τεχνική με την οποία οι αξίες των μελλοντικών ροών προσαρμόζονται σε παρούσες αξίες. Αποτελεί κύριο ζήτημα στην ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας με σημαντικές επιπτώσεις στην αποτίμηση εναλλακτικών παρεμβάσεων υγείας

Ειδικότερα η έννοια του κόστους περιλαμβάνει τα κάτωθι:

- **Άμεσο κόστος**: το κατ' εξοχήν κόστος που αναλώνεται εξ' αιτίας της παρέμβασης
  - Άμεσο Υγειονομικό κόστος: το κόστος που προκύπτει από τους προμηθευτές υγείας (το σύνολο των δαπανών για την παρακολούθηση, τη θεραπεία, τις διαγνωστικές εξετάσεις, τα φάρμακα κτλ ως αποτέλεσμα της θεραπείας)
  - Άμεσο μη Υγειονομικό κόστος: οι δαπάνες που ανακύπτουν για τον ασθενή ως αποτέλεσμα της νόσου αλλά και της διαδικασίας αναζήτησης



θεραπείας (δαπάνες βοήθειας στο σπίτι, δαπάνες μετακίνησης, δαπάνες ειδικής διατροφής κ.ά.)

➤ **Έμμεσο κόστος:** Οικονομικές απώλειες που ανακύπτουν ως αποτέλεσμα της νόσου χωρίς να αφορούν στο κόστος παροχής της θεραπείας

- Το έμμεσο κόστος ουσιαστικά αναφέρεται στις απώλειες παραγωγικότητας εξ' αιτίας της νόσου είτε λόγω απουσίας από την εργασία, είτε λόγω μειωμένης απόδοσης στην εργασία

- Αντανακλά την αξία των αγαθών που θα μπορούσε να παράγει ο ασθενής εάν δεν είχε νοσήσει

- Συνήθως περιλαμβάνει τις απώλειες παραγωγικότητας, ελεύθερου χρόνου, χρόνου των συγγενών οι οποίοι προστρέχουν προς βοήθεια κ.ά.

- Τέλος, αυτό το είδος του κόστους συμπεριλαμβάνει και την απώλεια της παραγωγικότητας λόγω του πρώιμου θανάτου του ασθενούς

➤ **Αόρατο (ή άυλο) κόστος:** όρος που περιγράφει τις δύσκολα μετρήσιμες επιπτώσεις της νόσου και της θεραπείας

- Οφείλεται στα προκαλούμενα από το νόσημα (ή τη θεραπεία) αισθήματα πόνου, δυσανεξίας, υποβαθμισμένης ποιότητας ζωής ή άλλων κοινωνικών και ηθικών επιπτώσεων.

- Στην πράξη είναι δύσκολο να μετρηθεί ποσοτικά

Άμεσο Υγειονομικό Κόστος	Άμεσο μη Υγειονομικό Κόστος	Έμμεσο Κόστος	Αόρατο Κόστος
Θεραπευτικές Παρεμβάσεις	Μετακίνηση του ασθενούς από προς νοσοκομεία, κλινικές και ιατρεία	Απώλεια εισοδήματος και πρόσκαιρη, μερική ή μόνιμη αναπηρία	Υποβάθμιση ποιότητας ζωής
Εργαστηριακές Εξετάσεις	Μετακίνηση και διαμονή μελών οικογένειας	Απώλεια εισοδήματος και παραγωγικότητας μελών της οικογένειας για τη φροντίδα κατ' οίκον του ασθενούς	Κοινωνικά και επαγγελματικά προβλήματα

<b>Ιατρικά Αγαθά</b>	Οικιακή βοήθεια και νοσηλευτική φροντίδα	Απώλεια και μείωση της παραγωγικότητας εργαζομένων και της παραγωγής των εργοδοτών και της κοινωνίας	Δυσχερείς ψυχοκοινωνικές συνθήκες
<b>Χρήση Διαγνωστικής Τεχνολογίας</b>	Ίδιες πληρωμές από τον ασθενή		Διαταραχή οικογενειακής συνοχής
<b>Χρόνος Ιατρικού Προσωπικού και Άλλων Επαγγελματιών Υγείας</b>			
<b>Διαμονή και εξυπηρέτηση</b>			

**Πίνακας 1-3 Η εκτίμηση του κόστους μίας νόσου**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### Οικονομική Αξιολόγηση και Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας

#### *2.1. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.*

Συνήθως άτομα μεγάλης ηλικίας προσβάλλονται από κακοήθεια. Ο καρκίνος όμως του τραχήλου της μήτρας διαγιγνώσκεται κυρίως σε νεότερες γυναίκες, ηλικίας 35-50 ετών, όσο ακόμα είναι επαγγελματικά ενεργές και με οικογενειακές υποχρεώσεις.

Τα περιστατικά καρκίνου τραχήλου μήτρας είναι ιδιαίτερα αυξημένα στα νεώτερα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Οι χώρες με τα υψηλότερα ετήσια ποσοστά θνησιμότητας από τη νόσο είναι η Ρουμανία και η Λιθουανία (13.7/100 000 και 10.0/100 000), ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά συναντώνται στη Φινλανδία (1.1/100 000). Οι κυβερνήσεις και οι εκπρόσωποι τους πρέπει να έχουν υπόψη ότι η σαφώς υψηλότερη εμφάνιση αυτού του προβλήματος δημόσιας υγείας στην Ανατολική Ευρώπη χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Στη χώρα μας, η προτυπωμένη με βάση την ηλικία αναλογία επίπτωσης της νόσου στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 7,7/100.000 και η θνητότητα σε 2.5/100.000. Επειδή όμως δεν υπάρχει οργανωμένο αρχείο νεοπλασιών στη χώρα μας, τα συγκεκριμένα στοιχεία, εκφράζουν εκτιμήσεις και όχι την πραγματική εικόνα, όπως προκύπτει από τα πρόδρομα αποτελέσματα της πρώτης προσπάθειας δημιουργία οργανωμένου προγράμματος πληθυσμιακού ελέγχου στη χώρα μας.

Επειδή πολλά χρόνια πριν από την εμφάνιση του καρκίνου τραχήλου μήτρας, προηγείται η ανάπτυξη καρκινωματοδών αλλοιώσεων, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι δυνατόν να προληφθεί αποτελεσματικά μέσω περιοδικού ελέγχου. Μέχρι σήμερα, όλα τα οργανωμένα προγράμματα πρόληψης καρκίνου τραχήλου μήτρας, βασίζονται στον εντοπισμό κυτταρικών αλλοιώσεων μέσω μικροσκοπικής εξέτασης κολποτραχηλικών επιχρισμάτων με το τεστ Παπανικολάου. Η εξέλιξη σε καρκίνο προλαμβάνεται με τη θεραπεία των υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων.

Ο περιοδικός έλεγχος με τεστ Παπανικολάου του γυναικείου πληθυσμού οδηγεί σε μείωση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου μέχρι και 80%. Τα αποτελέσματα αυτά είναι εφικτά μόνο όταν η ποιότητα των διαδικασιών διασφαλίζεται καθ' όλη τη διαδικασία πληθυσμιακού ελέγχου, από την κλήση και διαχείριση του κατάλληλου

πληθυσμού στόχου προς έλεγχο μέχρι και τη διεξαγωγή των διαγνωστικών δοκιμασιών αλλά και την θεραπεία των αλλοιώσεων, όταν αυτές εντοπιστούν.

Η διασφάλιση της ποιότητας των προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου απαιτεί εύρωστο σύστημα διαχείρισης και συντονισμού, το οποίο εξασφαλίζει την επάρκεια των παρεχομένων υπηρεσιών. Πρέπει να δοθεί προσοχή σε ότι αφορά την επικοινωνία, την υλικοτεχνική υποδομή, την εκπαίδευση του προσωπικού, τον έλεγχο των επιδόσεων και τέλος τον αντίκτυπο του πληθυσμιακού ελέγχου στην επίπτωση της νόσου.

Η διασφάλιση της ποιότητας επιτυγχάνεται μέσω ενός κανονιστικού πλαισίου, το οποίο επιτρέπει την εφαρμογή πολιτικής προληπτικού ελέγχου, η οποία διαμορφώνεται με εξατομικευμένη προσέγγιση και σύμφωνα με κριτήρια και διαδικασίες που συμμορφώνονται στις πρακτικές της ιατρικής που βασίζεται σε ενδείξεις (evidence-based medicine). Προαπαιτούμενο της διαδικασίας είναι η καθιέρωση μητρώων και η διατήρηση των προσωπικών αρχείων ελέγχου σε συγκεντρωτικά αρχεία, τα οποία θα πληρούν πρότυπα προστασίας και διασφάλισης δεδομένων.

## **2.2. Τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου**

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες, η εξέλιξη των ευκαιριακών προγραμμάτων, καθώς επίσης και των προγραμμάτων μαζικού ελέγχου πληθυσμού, σε προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου, με διασφάλιση ποιότητας σε όλα τα ενδεδειγμένα επίπεδα, οδηγεί στην παροχή αποτελεσματικών και οικονομικά αποδοτικών υπηρεσιών, εύκολα προσβάσιμων από τις γυναίκες του πληθυσμού στόχου. Ταυτόχρονα εμμένοντας στην πιστή τήρηση των μεσοδιαστημάτων επανελέγχου, όπως αυτά καθορίζονται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (3-5 έτη), προσδοκάται σημαντική μείωση των περιττών διαγνωστικών εξετάσεων. Συνολικά, η διαμόρφωση πολιτικής πληθυσμιακού ελέγχου πρέπει να επικεντρώνεται στη ελαχιστοποίηση των δυσμενών αποτελεσμάτων και τη μεγιστοποίηση του οφέλους από την εφαρμογή της. Επομένως και η χώρα μας, οφείλει να οργανώσει πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου σύμφωνα με τις υποδείξεις των Ευρωπαϊκών Κατευθυντηρίων Οδηγιών. Η οργάνωση του προγράμματος οφείλει να βασίζεται στην ελληνική πραγματικότητα (κοινωνική, οικονομική, πολιτιστική και πολιτισμική). Αναγκαιότητα, την οποία αναγνωρίζει και η Ε.Ε., που προτείνει να εφαρμοστούν διαφορετικές λύσεις σε κάθε χώρα και περιοχή, ανάλογα με τους

διαθέσιμους πόρους αλλά και την ευρύτερη δομή των υπηρεσιών υγείας, ικανοποιώντας τα ισχύοντα μεθοδολογικά πρότυπα.

#### 2.2.1. Αρχές και σημεία θεμελιώδους σημασίας

- Το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο προτείνει την εφαρμογή πληθυσμιακού ελέγχου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε όλα τα κράτη μέλη με διαδικασίες διασφάλισης ποιότητας σε όλα τα επίπεδα και σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες.

- Ο προληπτικός έλεγχος, όπως προτείνεται από το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο και τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες, αφορά ένα πληθυσμιακό πρόγραμμα δημόσιας υγείας μέσω του οποίου γυναίκες που αποτελούν το πληθυσμό «στόχο» αναγνωρίζονται και καλούνται προσωπικά να συμμετέχουν. Κρίσιμα βήματα διοικητικού και οργανωτικού πλαισίου του προγράμματος προληπτικού ελέγχου κατόπιν πρόσκλησης των γυναικών αποτελούν: η διασφάλιση της ποιότητας των υπηρεσιών, η παρακολούθηση των διαδικασιών και η αξιολόγησή τους. Οι ανωτέρω διαδικασίες ορίζονται με σαφήνεια βάσει θεσμοθετημένων κανόνων και κανονισμών σε εθνικό και περιφερειακό επίπεδο.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία που αφορούν στην Ελληνική πραγματικότητα, ο κύριος πληθυσμός-στόχος είναι γυναίκες ηλικίας 25-65 ετών. Για τη διασφάλιση της ποιότητας του προγράμματος, όλοι οι φορείς που συμμετέχουν στην υλοποίηση των διαφορετικών σταδίων του προγράμματος, πρέπει σταδιακά να πιστοποιηθούν κατά ISO 9001, 15189 ή/και 27001, ανάλογα με τις εργασίες που εκτελούν.

- Ο σχεδιασμός ενός προγράμματος προληπτικού ελέγχου προϋποθέτει την χάραξη της πολιτικής ελέγχου, π.χ. επιλογή των εξετάσεων, ορισμός της ηλικιακής ομάδας στόχου, ορισμός του μεσοδιαστήματος που παρεμβάλλεται μεταξύ ελέγχων με φυσιολογικά αποτελέσματα (3 ή 5 έτη), καθιέρωση στρατηγικών επανελέγχου και θεραπευτικής αντιμετώπισης των γυναικών με παθολογικά ευρήματα, συνυπολογίζοντας τη μεταβλητότητα του «υποθάλλοντος» κινδύνου και τη φυσική ιστορία της νόσου, η οποία χαρακτηρίζεται από μία σαφώς μεγάλη περίοδο προκαρκινωματώδων αλλοιώσεων (πριν την ανάπτυξη ενδεχόμενης κακοήθειας) και σημαντικά ποσοστά αποδρομής τους.

- Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, το τεστ Παπανικολάου αποτελεί σήμερα την εξέταση εκλογής για τον προληπτικό έλεγχο του τραχήλου της μήτρας.

- Προσοχή πρέπει να δοθεί σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, οι οποίες δεν έχουν ελεγχθεί στο παρελθόν, καθώς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο τραχήλου της μήτρας.

- Ο ευκαιριακός έλεγχος γυναικών που πραγματοποιείται σε περιβάλλον δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας και άπτεται της θέλησης της γυναίκας ή του γιατρού της, πρέπει να αποθαρρύνεται. Τέτοιου είδους πολιτικές οδηγούν στην συνύπαρξη μεγάλων ποσοστών γυναικών που ελέγχονται αναίτια και συχνά ενώ το ποσοστού του πληθυσμού που χρίζει ελέγχου, συνήθως χαμηλού κοινωνικοοικονομικού προφίλ και ετερογενών χαρακτηριστικών, δεν ελέγχεται επαρκώς. Κάτι τέτοιο είναι όχι μόνο αναποτελεσματικό αλλά οδηγεί σε κακή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

### 2.2.2. Ευρωπαϊκή πολιτική

Από το 2003 το συμβούλιο της Ε.Ε. (Council of the European Union) συνιστά την υλοποίηση οργανωμένων προγραμμάτων πληθυσμικού ελέγχου. Σύμφωνα με αυτήν τη σύσταση, η υλοποίηση αυτών των προγραμμάτων απαιτεί οργάνωση με σύστημα κλήσης/επανάκλησης καθώς και διασφάλισης της ποιότητας σε όλα τα επίπεδα λειτουργίας τους, απαιτεί επίσης αποτελεσματική και κατάλληλη διαγνωστική διαδικασία, θεραπεία, και μεταθεραπευτική παρακολούθηση σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται σε τεκμηριωμένα στοιχεία. Επίσης απαιτούνται κεντρικά συστήματα δεδομένων. Η σύσταση περιλαμβάνει ακόμη κατευθυντήριες οδηγίες για την υλοποίηση, καταγραφή, παρακολούθηση και αξιολόγηση, εκπαίδευση, πληροφόρηση των συμμετεχόντων και τέλος την εισαγωγή νέων διαγνωστικών μεθόδων στον πληθυσμικό έλεγχο. Σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, οι συστάσεις αυτές δεν έχουν υλοποιηθεί.

Ο πληθυσμικός έλεγχος για καρκίνο τραχήλου της μήτρας έχει συσταθεί για ηλικίες από 25 ή 30 ετών μέχρι 60 ή 65 ετών (Advisory Committee on Cancer Prevention, 2000, Coleman et al., 1993). Ο πληθυσμικός έλεγχος δεν πρέπει να ξεκινά σε ηλικία μικρότερη των 20 ετών ή μεγαλύτερη των 30 ετών Σύμφωνα με τη σύσταση του Συμβουλίου, δεν καθορίζεται η ηλικία που σταματά ο έλεγχος. Σύμφωνα με το Advisory Committee, το ανώτερο όριο δεν πρέπει να είναι μικρότερο των 60 ετών. Η πρώτη έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών συνιστά πως το βέλτιστο πρόγραμμα πληθυσμικού ελέγχου πρέπει να στοχεύει σε ηλικίες μεταξύ 25 και 65 ετών. Σύμφωνα με την IARC, γυναίκες που πάντα είχαν αρνητικά αποτελέσματα πρέπει να σταματούν τον έλεγχο όταν φτάσουν στην ηλικία των 65 ετών. Οι ευρωπαϊκές χώρες έχουν

σημαντικές αποκλίσεις στα διαστήματα ελέγχου και στην ηλικιακή ομάδα. Επαναλήψεις σε διαστήματα μικρότερα των τριών ετών πρέπει να αποθαρρύνονται, διότι είναι ελάχιστα αποτελεσματικότερο και μη αποδοτικό οικονομικά. Δεν υπάρχει ασφαλές στοιχείο για τη βέλτιστη ηλικία που πρέπει να αρχίσει ο έλεγχος. Έναρξη του ελέγχου σε μικρή ηλικία θα καταλήξει σε θεραπεία πολλών περιστατικών με CIN που αν έμεναν αθεράπευτα δε θα εξελίσσονταν ποτέ σε διηθητικό καρκίνωμα. Έναρξη του ελέγχου σε μεγάλη ηλικία οδηγεί σε μη-διάγνωση κάποιων πρώιμων διηθητικών καρκινωμάτων. Έναρξη σε ηλικία 15 ετών είναι πάρα πολύ πρόωμη, διότι τα περιστατικά με διηθητικά καρκινώματα στην ηλικία των 20 ετών είναι σχεδόν μηδενικά, και σίγουρα θα οδηγούσε σε υπερθεραπεία.

Οι συστάσεις του Advisory Committee, που ιδρύθηκε από το πρόγραμμα Europe against Cancer, αναφέρουν πως ο έλεγχος πρέπει να γίνεται/προσφέρεται τουλάχιστον κάθε πέμπτο έτος, και εφόσον υπάρχουν οι διαθέσιμοι πόροι, κάθε τρίτο έτος. Το πλήθος των μη απαραίτητων θεραπειών (υπερθεραπειών) αυξάνει με τον αριθμό των επιχρισμάτων που λαμβάνονται στη διάρκεια ζωής της γυναίκας. Όταν δεν υπάρχουν οι διαθέσιμοι πόροι, είναι προτιμότερος ο έλεγχος ανά πενταετία, με υψηλής ποιότητας υπηρεσίες και συμμόρφωση των γυναικών, παρά ο έλεγχος ανά τριετία με μικρότερα ποσοστά συμμόρφωσης.

### **2.3. Η χρήση του τεστ Παπανικολάου και των DNA tests στον πληθυσμιακό έλεγχο.**

Τα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σήμερα, χρησιμοποιούν για τον έλεγχο προκαρκινικών αλλοιώσεων το τεστ Παπανικολάου (με τεχνική συμβατικής κυτταρολογίας αλλά και κυτταρολογίας υγρής φάσης) αλλά και εγκεκριμένες μεθοδολογίες μοριακού ελέγχου (ανίχνευσης του HPV).

Σε καλά οργανωμένο πλαίσιο, με υψηλής ποιότητας επιβεβαίωση, η συμβατική κυτταρολογική εξέταση για τον πληθυσμιακό έλεγχο μειώνει τον επιπολασμό του καρκίνου από κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου κατά 80% ή περισσότερο. Ωστόσο, ως μειονεκτήματα της κυτταρολογικής παραμένουν η μέτρια έως χαμηλή επαναληψιμότητα και η μεγάλη διακύμανση στην ευαισθησία μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων για την αναγνώριση υψηλόβαθμων αλλοιώσεων.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς των Ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών, η ευαισθησία και η ειδικότητα, για την αναγνώριση υψηλόβαθμων αλλοιώσεων, της κυτταρολογίας υγρής φάσης είναι παρόμοια με αυτή της συμβατικής κυτταρολογίας. Το ποσοστό των ακατάλληλων δειγμάτων είναι μικρότερο καθώς και ο χρόνος μικροσκόπησης και αξιολόγησης είναι συντομότερος από ό,τι με τη συμβατική. Η ποιότητα της αξιολόγησης που αναφέρεται βιβλιογραφικά είναι αρκετά φτωχή. Αντίθετα μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση που οδήγησαν στην αποδοχή της κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep ως καλύτερης σε σχέση με τη συμβατική κυτταρολογία από το FDA, υποστηρίζουν εντελώς αντίθετα αποτελέσματα. Μια μεγάλης κλίμακας τυχαίοποιημένη μελέτη, η οποία επελέγη από τους συγγραφείς των Ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών, και στην οποία συγκρίθηκε η αυτοματοποιημένη κυτταρολογία με την υψηλής ποιότητας συμβατική κυτταρολογία, ανέδειξε παρόμοιες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας για την αναγνώριση υψηλόβαθμων CIN και καρκίνου. Αντίθετα στις μελέτες πραγματικού χρόνου που πραγματοποιήθηκαν στην Αυστραλία και στις Η.Π.Α. παρουσιάζεται υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια με τη χρήση αυτοματοποιημένης Κυτταρολογίας όσον αφορά την συμβατική Κυτταρολογία ή την Κυτταρολογία υγρής φάσης.

Η δοκιμασίες για την ανίχνευση HPV DNA με πιστοποιημένες μεθόδους είναι υψηλά αναπαραγώγιμες. Το αποτέλεσμα με χρήση του μείγματος ιχνηθετών για υψηλού κινδύνου HPV του HC2 είναι πιο ευαίσθητο και παρόμοια ειδικό συγκρινόμενο με την επανάληψη κυτταρολογικής εξέτασης για την επιλογή γυναικών με οριακή κυτταρολογική, που έχουν ανάγκη περαιτέρω παρακολούθηση. Οι περισσότερες γυναίκες με αλλοιώσεις LSIL είναι HPV θετικές, μειώνοντας την αποτελεσματικότητα ταξινόμησης των γυναικών με βάση ένα θετικό HPV αποτέλεσμα. Έπειτα από συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, το HPV τεστ αναδεικνύει υπολειπόμενη μόλυνση ή επανα-επιμόλυνση πιο σύντομα από την κυτταρολογική, με μεγαλύτερη ευαισθησία και παρόμοια ειδικότητα.

Η χρήση του HC2 ή κάποιας πιστοποιημένης μεθόδου PCR στον πληθυσμιακό έλεγχο είναι σημαντικά πιο ευαίσθητη στην αναγνώριση CIN2, CIN3, ή καρκίνου από ό,τι η κυτταρολογική με κατώφλι είτε τα ASCUS είτε τα LSIL, αλλά λιγότερο ειδική. Η ειδικότητα της χρήσης HPV δοκιμασιών βελτιώνεται, όταν χρησιμοποιείται σε γυναίκες ηλικίας 30-35 ετών. Ο συνδυασμός του HPV τεστ με την κυτταρολογική στον πληθυσμιακό έλεγχο επιφέρει μικρή βελτίωση στην ευαισθησία για τις υψηλόβαθμες



CIN αλλοιώσεις, εις βάρος της ειδικότητας, συγκρινόμενος με τη χρήση του HC2. Οι πιθανές μέθοδοι επιλογής των HPV θετικών γυναικών είναι: κυτταρολογική, επανάλυση του HPV τεστ μετά από 6 έως 12 μήνες, τυποποίηση για επιλεγμένους τύπους του HPV (συμπεριλαμβανομένου του HPV 16), ποσοτικοποίηση του ιικού φορτίου, έλεγχος ενσωμάτωσης του ιού, mRNA του HPV ή έλεγχος πρωτεϊνών του κυτταρικού κύκλου. Η αναγνώριση της βέλτιστης μεθόδου επιλογής αποτελεί ακόμα θέμα έρευνας (Tsoumprou et al., 2011, Spathis et al., 2011, Nasioutziki et al., 2011, Karakitsos et al., 2011, Karakitsos, 2011).

Σύγχρονες τυχαιοποιημένες μελέτες πιθανώς να αναδείξουν χαμηλότερη αθροιστική συχνότητα σε περιστατικά CIN3 και διηθητικών καρκινωμάτων σε σχέση με μεμονωμένες μελέτες σε περιστατικά με αρνητικό HPV τεστ ή αρνητική κυτταρολογική απάντηση. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών είναι αναγκαία πριν από τη λήψη αποφάσεων χάραξης πολιτικής για την ένταξη του HPV τεστ στον πληθυσμιακό έλεγχο. Τέτοιες πολιτικές πρέπει να εξασφαλίσουν ότι θα πραγματοποιηθεί ή ελάχιστη πιθανή αύξηση και η ορθή διαχείριση χαμηλόβαθμων αλλοιώσεων. Χρήση του HPV τεστ σε πρωτογενή πληθυσμιακό έλεγχο δεν προτείνεται χωρίς εξειδίκευση με βάση την ηλικία, το μεσοδιάστημα μεταξύ ελέγχων και τις στοιχειώδεις διασφαλίσεις ποιότητας για την εφαρμογή σε μελέτες. Η χρήση του HPV τεστ κατά τον πληθυσμιακό έλεγχο σε ευκαιριακές συνθήκες δεν προτείνεται, καθώς η προσκόλληση στα κατάλληλα μεσοδιαστήματα και ο απαραίτητος ποιοτικός έλεγχος δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθούν υπό αυτές τις συνθήκες.

Είναι δυνατό να προταθούν πιλοτικά προγράμματα με πιστοποιημένα HPV τεστ, εάν αυτά εντάσσονται σε οργανωμένα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου και πραγματοποιούνται με προσεκτική παρακολούθηση της ποιότητας, συστηματική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και των δυσμενών επιπτώσεων και του κόστους. Μετακίνηση προς εθνική ενσωμάτωση του HPV τεστ στον πληθυσμιακό έλεγχο μπορεί να προταθεί, σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, εφόσον το πιλοτικό πρόγραμμα έχει θετικά αποτελέσματα (αποτελεσματικότητας, σχετικής ευαισθησίας, θετικής προγνωστικής αξίας, ικανότητας ταξιθέτησης γυναικών, διαγνωστικής αξιολόγησης, σχέσης κόστους-οφέλους), και εφόσον τα οργανωτικά προβλήματα έχουν επιλυθεί επαρκώς. Στο άρθρο των Kelly και συνεργατών (Kelly et al., Br J Cancer, 105, 983-8. 2011) αμφισβητείται εν μέρει η προηγούμενη πρόταση των Ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών, διότι σύμφωνα με τα ευρήματα στο 10% του πληθυσμού στόχου του Εθνικού Προγράμματος πληθυσμιακού ελέγχου καρκίνου τραχήλου μήτρας

της Αγγλίας (μελέτη παρακολούθησης πραγματικών συνθηκών) προκύπτει ότι η θετική προγνωστική αξία του HPV DNA test (HC2) είναι κατά πολύ μικρότερη από αυτήν που είχε ανακοινωθεί στις πιλοτικές μελέτες που οδήγησαν το Εθνικό Σύστημα Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (NHS) στην αποδοχή της πρότασης για εισαγωγή του HPV DNA test ως μέθοδο ταξινόμησης (triage) των ASCUS/LGSIL αλλοιώσεων. Για το λόγο αυτό οι συγγραφείς καταλήγουν ότι: προκειμένου να αποφευχθεί η αύξηση των άνευ λόγου παραπομπών για κολποσκόπηση απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση ποικίλων τεχνικών ανίχνευσης, η έκφραση των οποίων είναι δυνατόν να αυξήσει την ειδικότητα του συνδυασμού των εξετάσεων χωρίς να μειώνει την ευαισθησία.

Η μακρά εμπειρία των Αμερικανών στην εφαρμογή HPV DNA test, τόσο στον πληθυσμιακό έλεγχο όσο και στην κλινική πράξη, συνοψίζεται στη θέση του Αμερικανικού CETC (Cytopathology Education and Technology Consortium) (Solomon et al., 2009), η οποία είναι αποδεκτή από το σύνολο των Αμερικανικών επιστημονικών εταιριών που εμπλέκονται στο πεδίο του πληθυσμιακού ελέγχου και της παθολογίας τραχήλου (American Cancer Society, American Society for Clinical Pathology, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American Society of Cytopathology, American Society for Cytotechnology, College of American Pathologists, International Academy of Cytology, και Papanicolaou Society of Cytopathology), σύμφωνα με τη οποία το HPV test δεν προτείνεται για έλεγχο ρουτίνας σε προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου αλλά μόνο σε όσες περιπτώσεις θεωρείται πως μπορεί να προσφέρει κλινικά σημαντική πληροφορία και πραγματοποιείται σε συνδυασμό με την κυτταρολογική εξέταση. Επίσης ο συγκεκριμένος οργανισμός υποστηρίζει τη θέση του επειδή θεωρεί ότι η μη λελογισμένη χρήση HPV DNA test αυξάνει το κόστος χωρίς κάποιο σημαντικό αποτέλεσμα και επιπλέον είναι δυνατόν να οδηγήσει σε υπερθεραπεία των γυναικών.

Τέλος, τα τελευταία χρόνια έχουν παρουσιαστεί ποικίλες μελέτες που επιχειρούν μέσω οικονομοτεχνικών μοντέλων να υποστηρίξουν την εφαρμογή του HPV DNA test ως μέθοδο πρώτης επιλογής για έλεγχο ρουτίνας σε προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου (Cuzick et al., 2008, Anttila et al., 2010, Ronco et al., 2008). Βασισμένοι στα στοιχεία αντίστοιχων μελετών, ερευνητές επιχείρησαν την εφαρμογή οικονομοτεχνικών μοντέλων για την υποστήριξη των κλινικών ευρημάτων. Σε μελέτη ανασκόπησης οι Holmes και συνεργάτες (Holmes et al., 2005) κατέγραψαν τις διαφορετικές μεθοδολογίες που έχουν ακολουθήσει οι διάφοροι ερευνητές, καθώς επίσης και την

έλλειψη αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε σχέση με οικονομοτεχνικούς όρους, παράμετρος που κρίνεται απαραίτητη από το NICE για την αποδοχή μίας νέας τεχνικής.

Σύμφωνα λοιπόν με τα ανωτέρω και στη χώρα μας πρέπει να αναπτυχθούν διαδικασίες προσαρμογής των αποφάσεων διαχείρισης των γυναικών που συμμετέχουν σε πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου σύμφωνα με τη διεθνή ορθή πρακτική.

### 2.3.1. Χρήση μοντέλων κόστους-οφέλους για το σχεδιασμό πληθυσμιακών προγραμμάτων ελέγχου HPV

Σε πρωτοποριακές μελέτες ο van Ballegooijen χρησιμοποίησε μαθηματικά μοντέλα για την εκτίμηση του βέλτιστου σχεδιασμού μελέτης με βάση τη σχέση κόστους-οφέλους. Ωστόσο, για την αναγνώριση κρίσιμων θεμάτων, όπου υπάρχει αβεβαιότητα, είναι απαραίτητες και επιπλέον μελέτες (van Ballegooijen et al., 1997, vanBallegooijen et al., 2000, van den Akker van Marle et al., 2003). Το κύριο συμπέρασμα των μελετών αυτών ήταν ότι η διαχρονικά καλή επίδοση του HPV τεστ και η επιμήκυνση των διαστημάτων ελέγχου ήταν απαραίτητα για την επίτευξη καλής σχέσης κόστους-οφέλους, λόγω του υψηλού κόστους και της χαμηλής ειδικότητας της HPV δοκιμασίας σε πληθυσμιακό επίπεδο, σε σύγκριση με τη συμβατική κυτταρολογία.

Η παρατηρούμενη χαμηλότερη επίπτωση των CIN3 σε γυναίκες με αρχικά αρνητικό HPV τεστ σε σχέση με γυναίκες με αρνητική κυτταρολογική, υποδεικνύει πως το HPV τεστ σε πληθυσμιακό επίπεδο μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικό. Μαθηματικά μοντέλα, που εξομοιώνουν τη φυσική ιστορία εξέλιξης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναγωγή αυτού του πρώιμου αποτελέσματος στο τελικά επιθυμητό (μείωση θνησιμότητας από καρκίνο). Η εγκυρότητα τέτοιων εξομοιώσεων από μοντέλα πρέπει να επιβεβαιωθεί «a posteriori» από πραγματικές παρατηρήσεις, που θα προκύψουν από επέκταση παρακολούθησης και συσχέτισμό ιστορικών με δεδομένα από αρχεία νεοπλασιών.

Μαθηματικά μοντέλα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στην εξερεύνηση της επίπτωσης πολλαπλών μεταβλητών, όπως είναι οι αλλαγές του πληθυσμιακού ελέγχου, η συχνότητα ελέγχου, η συμμόρφωση του πληθυσμού και οι επιλογές διαχείρισης των ασθενών, μεταβλητές οι οποίες δεν μπορούν αν συμπεριληφθούν σε τυχαιοποιημένες μελέτες

Τα μοντέλα κόστους-οφέλους παρέχουν οδηγίες για τη λήψη απόφασης, αλλά πρέπει να βασίζονται σε αξιόπιστα δεδομένα και στο εκάστοτε τοπικό κόστος.

Ο σχεδιασμός δοκιμασιών, πολιτικών και μελετών πληθυσμιακού ελέγχου με χρήση HPV τεστ, πρέπει να βασίζεται σε μοντέλα από μελέτες κόστους-οφέλους, ειδικά προσαρμοσμένα για κάθε πληθυσμό-στόχο. Μελέτες ανάδειξης μοντέλων κόστους-οφέλους πρέπει να επαναληφθούν σε διαφορετικούς πληθυσμούς, οι οποίοι θα διαφέρουν στο κόστος, στο ποσοστό HPV θετικών διαφόρων τύπων και σε άλλους παράγοντες σχετιζόμενους με τον καρκίνο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### Περιγραφή του πληθυσμού της μελέτης και των επιδημιολογικών δεδομένων

Ο πληθυσμός της μελέτης συγκεντρώθηκε κατά τη διάρκεια τακτικού ελέγχου με τεστ Παπανικολάου γυναικών που επισκέφθηκαν τα εξής ιατρεία/ κολποσκοπικά ιατρεία.

- Ιατρείο Κολποσκόπησης Γ Μ/Γ Πανεπιστημιακής Κλινικής, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
- Ιατρείο Κολποσκόπησης Β Μ/Γ Πανεπιστημιακής Κλινικής, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
- Ιατρείο Κολποσκόπησης Πανεπιστημιακής Κλινικής, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Στον πληθυσμό της μελέτης πραγματοποιήθηκε το σύνολο του εργαστηριακού ελέγχου που αποτελείται από:

- Κυτταρολογική εξέταση ThinPreP Pap Test
- Ιστολογική εξέταση
- Κολποσκοπική εκτίμηση
- Μοριακή διερεύνηση HPV ιού με τα εμπορικά τεστ
  - Clart2
  - IncellDx
  - NASBA
- Ανοσοκυτταροχημική P16

Τα δεδομένα των γυναικών αποτελούν φωτογραφική απεικόνιση της κατάστασης τους στη δεδομένη στιγμή (αφορούν στην επίσκεψη τους) και δεν ενσωματώνουν την έννοια της παρακολούθησης στην παρούσα μελέτη. Οι εργαστηριακές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν από το ίδιο φιαλίδιο συλλογής κυττάρων κυτταρολογίας υγρής φάσης και όπως στις περισσότερες μελέτες που βασίζονται στον εργαστηριακό έλεγχο, κάποιες εξετάσεις δεν πραγματοποιήθηκαν λόγω ανεπάρκειας υλικού ή αδυναμίας περάτωσης της μοριακής διαδικασίας. Επιπρόσθετα υπήρξε σε μικρό ποσοστό (μικρότερο του 10%) και αποδεκτό από την διεθνή βιβλιογραφία αδυναμία ελέγχου

λόγω ακαταλληλότητας του δείγματος (ολιγοκυτταρική ή ακυτταρική λήψη), με αποτέλεσμα να χρειαστεί επανέλεγχος της γυναίκας σε δεύτερο χρόνο.

Οι γυναίκες κατά την επίσκεψη τους στο ιατρείο κολποσκόπησης και αφού συμπλήρωσαν κατόπιν ενημέρωσης της σχετική φόρμα συγκατάθεσης (consent form) κλήθηκαν να συμπληρώσουν ερωτηματολόγιο με επιδημιολογικές πληροφορίες αλλά και δεδομένα για την οικονομική αξιολόγηση. Συγκεκριμένα, οι ερωτήσεις που υπεβλήθησαν ήταν προκειμένου να συλλεχθούν τα εξής:

- Δεδομένα για την απασχόληση του υπό μελέτη πληθυσμού
- Δεδομένα για το καθεστώς απασχόλησης του υπό μελέτη πληθυσμού
- Δεδομένα οικογενειακής κατάστασης
- Δεδομένα σχετικά με το τελευταίο ετήσιο εισόδημα (σε αριθμητική μορφή € ή σε κάποια εύλογη ομαδοποίηση αν είναι διαθέσιμη)
- Επίπεδο εκπαίδευσης (απόφοιτη δημοτικού/γυμνασίου/λυκείου/ανώτερη/ανώτατη/μεταπτυχιακό-διδασκαλικό)
- Αριθμός τέκνων (αν εφαρμόζεται)
- Αριθμός πρόωγων γεννήσεων (αν εφαρμόζεται)
- Αριθμός εκτρώσεων
- Ηλικία έναρξης σεξουαλικής δραστηριότητας (αν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία)

Τα δεδομένα καταχωρήθηκαν σε βάση δεδομένων και εν συνεχεία εξήχθησαν σε υπολογιστικό φύλλο προκειμένου να προχωρήσουμε σε ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness analysis). Η ανάλυση διενεργήθηκε με Microsoft Excel 2007 και τη χρήση μακροεντολών VBA (Visual Basic for

Applications).

The screenshot shows a web browser window with a form titled "Υπηρεσίες" (Services). The form includes several sections with input fields and dropdown menus. The visible data includes:

- Αποσκόληση: ΕΡΓΑΖΕΤΑΙ
- Καθώςως αποσκόλησης: Μερικής αποσκόλησης
- Τελικότατο επίσημο μειντό οικογενειακό εισόδημα: 10-20 χιλ. €
- Πείτε μας (αν γνωρίζετε) πόσο απέχει (σε km) το Θεραπευτικό Ίδρυμα από την Οικία σας: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με ΙΧ: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με Μετασουλίδα: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με Λευωφρέριο ασπικό: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με Λευωφρέριο υπερσπικό: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με Τραυ: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με Μπαρό: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με Τραίνο: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με Ταξί: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με Πλοίο: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με Αεροπλάνο: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με Ασθενοφόρο: [Empty]
- Κόστος Μετακίνησης με Άλλο μέσο: [Empty]
- Είχατε εργαζόμενο συνοδό κατά την προσέλευση: ΝΑΙ
- Ασφαλιστικός Φορέας: ΕΟΠΥΥ
- Πόσες φορές έχετε μετακινηθεί ανάστημα για τη θεραπεία σας (πέρα από την αστική σας επίσκεψη) μεταξύ 2 διαδοχικών επανελέγχων σας: (Τη για παραλαβή απαντήσεων, για συμβουλευτική, για χειρουργική παρέμβαση κλπ): [Empty]
- Κοστίκευση διαγνωστικών εξετάσεων-ιατρικών Πράξεων(απόκλιση από Ασφαλιστικό υγιείς): Ασφαλιστική τιμή

Εικόνα 3-1 Φόρμα Καταχώρησης Οικονομικών Στοιχείων στη Βάση Δεδομένων

### 3.1. Δεδομένα κόστους και αποτελεσματικότητα

Το κόστος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αφορά στο κόστος των εξετάσεων (συμπεριλαμβάνει το κόστος αγοράς των αντιδραστηρίων και το κόστος της εργατοώρας ανά εξέταση) και είναι σταθερό σύμφωνα με τις τιμές αποζημίωσης των κέντρων της μελέτης ενώ το κόστος μετάβασης της γυναίκας από και προς το κέντρο ελέγχου κάθε φορά που απαιτείται δειγματοληψία προσεγγίστηκε πιθανοθεωρητικά μέσω μιας κανονικής κατανομής με μέσο τα 40 ευρώ και τυπική απόκλιση 4 ευρώ . Τα στοιχεία κόστους μεταφοράς προκύπτουν από μελέτη στην Ελλάδα της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας. Άλλα είδη κόστους που είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν (απώλεια παραγωγικότητας, κόστος διαχείρισης μετά την διάγνωση κλπ) δεν συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη. Επίσης, προσδιορισμός του «άυλου κόστους», δεν πραγματοποιήθηκε λόγω έλλειψης αξιόπιστων στοιχείων στην χώρα μας, πρακτική που ακολουθείται κατά κόρον και στις μελέτες που διεξάγονται στο εξωτερικό.

Συνδυασμός	Κόστος	Κόστος	Συνολικό
	Εξέτασης	Μεταφοράς	Κόστος
ASCUS+ cytology	17,22 €	40	57,00 €
ASCH+ cytology	17,22 €	40	51,21 €

<b>Clart2</b>	79,82 €	40	<b>117,53 €</b>
<b>Clart2 HR</b>	58,30 €	40	<b>93,07 €</b>
<b>Clart2 16/18</b>	58,30 €	40	<b>95,17 €</b>
<b>IntellDx</b>	74,29 €	40	<b>117,33 €</b>
<b>ASCUS+ Clart+</b>	97,04 €	40	<b>136,32 €</b>
<b>ASCH+ or ASCH- Clart+</b>	97,04 €	40	<b>133,19 €</b>
<b>ASCH+ or ASCH- IntelDx+</b>	91,51 €	40	<b>133,66 €</b>
<b>ASCH+ or ASCH- IntelDx+</b>	97,04 €	40	<b>135,87 €</b>
<b>ASCUS/LSIL/Clart+</b>			
<b>ASCH+ or ASCH- IntelDx+</b>	91,51 €	40	<b>136,53 €</b>
<b>ASCUS/LSIL/IntelDx+</b>			
<b>p16</b>	23,86 €	40	<b>64,28 €</b>
<b>CDSS</b>	270,10 €	40	<b>315,70 €</b>
<b>NASBA</b>	74,90 €	40	<b>110,47 €</b>

**Πίνακας 3-1 Πίνακας Κόστους Ανά Επιλογή Test(s)**

Για τις ανάγκες της παρούσας ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης αποτελεσματικότητας η θετική προγνωστική αξία των τεστ (Positive Predictive Value) αλλά και ο Youden's Index. Η θετική προγνωστική αξία εκφράζει την «πιθανότητα ένα άτομο με θετική εξέταση να νοσεί» και δεν εξαρτάται μόνο από την ακρίβεια της εξέτασης αλλά και από την συχνότητα (prevalence) της νόσου. Ο δείκτης Youden εισήχθη από τον ίδιο το 1950 και έχει ενσωματώσει την ευαισθησία και την ειδικότητα ενός τεστ. Κυμαίνεται από 0 έως 1 όπου η τιμή μηδέν αφορά ένα τεστ που δίνει ίδιο αριθμό θετικών αποτελεσμάτων τόσο σε αληθώς θετικά άτομα όσο και ψευδώς. Από την άλλη πλευρά, τιμή 1 παίρνει ένα τεστ με μηδέν ψευδώς θετικά και μηδέν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, δηλαδή ένα τέλειο τεστ από πλευράς διαγνωστικής ακρίβειας.

Οι ανωτέρω δείκτες προσδιορίστηκαν για 14 τεστ (και συνδυασμούς τεστ) που είναι κοινοί και χρησιμοποιούνται στη διεθνή πρακτική. Οι συγκρινόμενες τεχνολογίες αποτελούνται είτε από ξεχωριστά τεστ ή συνδυασμούς μεμονωμένων τεστ. Ειδικότερα, προσδιορίστηκε με βάση τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από ανάλυση του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου ένας συγκεκριμένος συνδυασμός τεστ που συμπεριλάμβανε συνδυαστικά τα ανωτέρω με βάση ένα ευφύες σύστημα λήψης αποφάσεων, προκειμένου να αναγνωρίζονται οι γυναίκες με πραγματικό κίνδυνο



ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (CDSS). Προκειμένου να αναπτυχθεί το προτεινόμενο σύστημα χρησιμοποιήθηκε μια συνδυαστική προσέγγιση μοντέρνων τεχνολογιών υψηλής απόδοσης α) Τεχνικές μοριακής βιολογίας: μικρο-συστοιχίες DNA, ανίχνευση mRNA, πολυπαραμετρική κυτταρομετρίας ροής (Flow Cytometry - FC), Κυτταρομικής (Cytomics) και Μεθυλομικής (Methylomics), και β) Βιοπληροφορική: μοντελοποίηση με υπολογιστή και τεχνητή νοημοσύνη. Από το σύνολο των γυναικών που συνέναισαν στη συμμετοχή τους στην μελέτη, επιλέχθηκαν όσες είχαν συμπληρωμένα πλήρως τα στοιχεία της οικονομικής αξιολόγησης.

Ο πίνακας που ακολουθεί αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα των μοριακών τεστ καταταγμένων ανά συνδυασμό τεστ:

Histology endpoint CIN2+	Sensitivity (TP)	Specificity (TN)	PPV	NPV	Odds ratio	Recalls (TP+FP)	Missed % of CIN2+ (FN)
ASCUS+ cytology	97.0 (191)	67.4 (658)	37.5	99.1	65.7	43.3 % (509)	3.0 % (6)
ASCUS+ cytology without clinical negative		20.5 (82)		93.2	8.2	85.2% (509)	
ASCH+ cytology	72.1 (142)	96.4 (941)	80.2	94.5	69.4	15.0% (177)	27.9% (55)
ASCH+ cytology without clinical negative		91.3 (365)		86.9	26.9	29.6% (177)	
LSIL+ colposcopy	97.5 (192)	64.5 (630)	35.7	99.2	69.9	45.8% (538)	2.5% (5)
HSIL+ colposcopy	71.6 (141)	96.1 (938)	78.8	94.4	62.1	15.2% (179)	28.4% (56)
CLART2	92.4 (182)	51.9 (507)	27.9	97.1	13.1	55.5% (651)	7.6% (15)
CLART2 HR	89.8 (177)	57.4 (560)	29.8	96.6	11.9	50.5% (593)	10.2% (20)
CLART2 HPV16 or 18	55.8 (110)	87.1 (850)	46.6	90.7	8.5	20.1% (236)	44.2% (87)
IncellDx	85.8 (169)	81.6 (797)	48.6	96.6	26.8	29.6% (348)	14.2% (28)
ASCUS+ CLART+	89.8 (177)	79.3 (774)	46.7	97.5	33.9	32.2% (379)	10.2% (20)
ASCUS+ IncellDx+	83.8 (165)	90.8 (886)	64.7	96.5	50.7	21.7% (255)	16.2% (32)
ASCH+ or ASCH- CLART+	97.5 (192)	50.7 (495)	28.5	99.0	39.5	57.4% (673)	2.5% (5)

ASCH+ or ASCH- IncellDx+	95.9 (189)	79.8 (779)	49. 0	99.0	93.4	32.9% (386)	4.0% (8)
ASCH+ or ASCUS/LSIL/CLART +	94.9 (187)	77.9 (760)	46. 4	98.7	65.8	34.3% (403)	5.0% (10)
ASCH+ or ASCUS/LSIL/IncellD x +	93.9 (185)	88.9 (868)	63. 1	98.6	123. 9	24.9% (293)	6.1% (12)

**Πίνακας 3-2 Κλινική Αποτελεσματικότητα ανά Επιλογή Test(s)**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### Ανάλυση με βάση την θετική προγνωστική αξία και τον δείκτη Youden

Σύμφωνα με τη θεωρία της οικονομικής αξιολόγησης που περιγράφηκε στο εισαγωγικό μέρος, ο τύπος της διενεργούμενης ανάλυσης προσδιορίζεται με βάση τις διαφορές ή όχι στην αποτελεσματικότητα (effectiveness) των συγκρινόμενων τεχνολογιών υγείας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, όπως φαίνεται από τον πίνακα οι ανωτέρω συνδυασμοί διαφέρουν ως προς το μέτρο της αποτελεσματικότητας και επομένως ο κατάλληλος τύπος ανάλυσης είναι η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας (CEA). Σε μια τέτοια περίπτωση, αυτό που πρέπει να προσδιοριστεί είναι το αυξητικό κόστος (από τον ένα συνδυασμό σε σχέση με την αμέσως αποτελεσματικότερη) ή το επιπλέον ποσό που πρέπει να επενδύσουμε προκειμένου να κερδίσουμε μία επιπλέον μονάδα αποτελεσματικότητας (1% αύξηση στη PPV ή αντίστοιχα 1% αύξηση στο δείκτη Youden) Με την εφαρμογή της CEA, δύναται να γίνει η σχετική σύγκριση και να εξασφαλισθεί η αποτελεσματική χρησιμοποίηση των περιορισμένων πόρων που μπορούν να διαθέσουν τα συστήματα υγείας στην βάση της αριστοποιητικής συμπεριφοράς κάνοντας χρήση των αξιωμάτων της οικονομικής θεωρίας.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας χρησιμοποιήθηκαν από ήδη δημοσιευμένες εργασίες της μελέτης. Για τη διαχείριση της αβεβαιότητας των τιμών των μεταβλητών κόστους, θετικής προγνωστικής αξίας και Youden's Index και τη βελτίωση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων που προκύπτουν εφαρμόστηκε η τεχνική της πιθανολογικής ανάλυσης. Σύμφωνα με την πιθανολογική ανάλυση, οι βασικές μεταβλητές δεν λαμβάνουν συγκεκριμένες τιμές αλλά τιμές από μια περιοχή, σε κάθε σημείο της οποίας αντιστοιχεί μια πιθανότητα, δηλ. οι μεταβλητές λαμβάνουν τη μορφή κατανομής πιθανότητας. Με τη μέθοδο Monte Carlo παράγονται μηχανικά με τη χρήση ψευδοτυχαίων αριθμών χιλιάδες πειράματα σε περιβάλλον υπολογιστικής εξομοίωσης χωρίς να παρεμβαίνει η κρίση των ερευνητών. Με τη μέθοδο αυτή, τα αποτελέσματα της αβεβαιότητας συνοψίζονται με τη χρήση μη παραμετρικών διαστημάτων εμπιστοσύνης με τη μέθοδο των εκατοστημορίων.

---

Mean Cost	UCI*	LCI **	Mean PPV	UCI	LCI	Mean Youde	UCI	LCI
-----------	------	--------	----------	-----	-----	------------	-----	-----

---

							n's	INDE	X
Clart2	119,9 €	127,6 €	112,0 €	0,280	0,316	0,245	0,443	0,476	0,410
ASCH+ or ASCH- Clart+	137,1 €	144,8 €	129,4 €	0,285	0,320	0,253	0,482	0,512	0,453
Clart2 HR	98,2 €	105,8 €	90,5 €	0,299	0,337	0,263	0,472	0,504	0,439
ASCUS+ cytology	57,2 €	65,1 €	49,4 €	0,375	0,417	0,333	0,640	0,669	0,611
ASCH+ cytology	57,2 €	64,8 €	49,7 €	0,375	0,418	0,335	0,175	0,203	0,148
ASCH+ or ASCUS/LSIL/ Clart+	137,1 €	145,0 €	129,4 €	0,464	0,512	0,416	0,757	0,783	0,730
Clart2 16/18	98,4 €	106,0 €	90,6 €	0,466	0,530	0,402	0,429	0,464	0,394
ASCUS+ Clart+	137,0 €	144,5 €	129,0 €	0,468	0,518	0,418	0,691	0,720	0,662
IntellDx	114,3 €	122,0 €	106,4 €	0,485	0,538	0,432	0,674	0,705	0,646
ASCH+ or ASCH- IntelDx+	131,5 €	139,7 €	123,8 €	0,490	0,540	0,439	0,482	0,508	0,457
ASCH+ or ASCUS/LSIL/ IntelDx+	131,6 €	139,4 €	123,7 €	0,632	0,686	0,576	0,828	0,851	0,806
NASBA	115,0 €	122,7 €	106,9 €	0,685	0,725	0,644	0,672	0,705	0,638
p16	63,9 €	71,6 €	56,1 €	0,696	0,735	0,656	0,513	0,549	0,476
CDSS	310,2 €	318,4 €	302,2 €	0,894	0,917	0,870	0,865	0,890	0,840

Πίνακας 4-1 Πιθανολογική Εκτίμηση Κόστους, PPV και Youden's Index

\*Upper Confidence Interval; \*\* Low Confidence Interval

#### 4.1. Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας με μέτρο αποτελεσματικότητας την θετική προγνωστική αξία

Κατά την ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας με μέτρο αποτελεσματικότητας την θετική προγνωστική αξία του κάθε συνδυασμού προέκυψαν τα εξής:

Συνδυασμός	Κόστος			Θετική προγνω- στική Αξία	Επικράτη- ση		
Clart2	119,9 €	127,6 €	112,0 €	0,280	0,316	0,245	X
ASCH+ or ASCH- Clart+	137,1 €	144,8 €	129,4 €	0,285	0,320	0,253	X
Clart2 HR	98,2 €	105,8 €	90,5 €	0,299	0,337	0,263	X
ASCUS+ cytology	57,2 €	65,1 €	49,4 €	0,375	0,417	0,333	
ASCH+ cytology	57,2 €	64,8 €	49,7 €	0,375	0,418	0,335	

ASCH+ or ASCUS/LSIL/Clart+	137,1 €	145,0 €	129,4 €	0,464	0,512	0,416	X
Clart2 16/18	98,4 €	106,0 €	90,6 €	0,466	0,530	0,402	X
ASCUS+ Clart+	137,0 €	144,5 €	129,0 €	0,468	0,518	0,418	X
IntellDx	114,3 €	122,0 €	106,4 €	0,485	0,538	0,432	X
ASCH+ or ASCH- IntellDx+	131,5 €	139,7 €	123,8 €	0,490	0,540	0,439	X
ASCH+ or ASCUS/LSIL/IntellD x+	131,6 €	139,4 €	123,7 €	0,632	0,686	0,576	X
NASBA	115,0 €	122,7 €	106,9 €	0,685	0,725	0,644	X
p16	63,9 €	71,6 €	56,1 €	0,696	0,735	0,656	
scoring system combo	310,2 €	318,4 €	302,2 €	0,894	0,917	0,870	

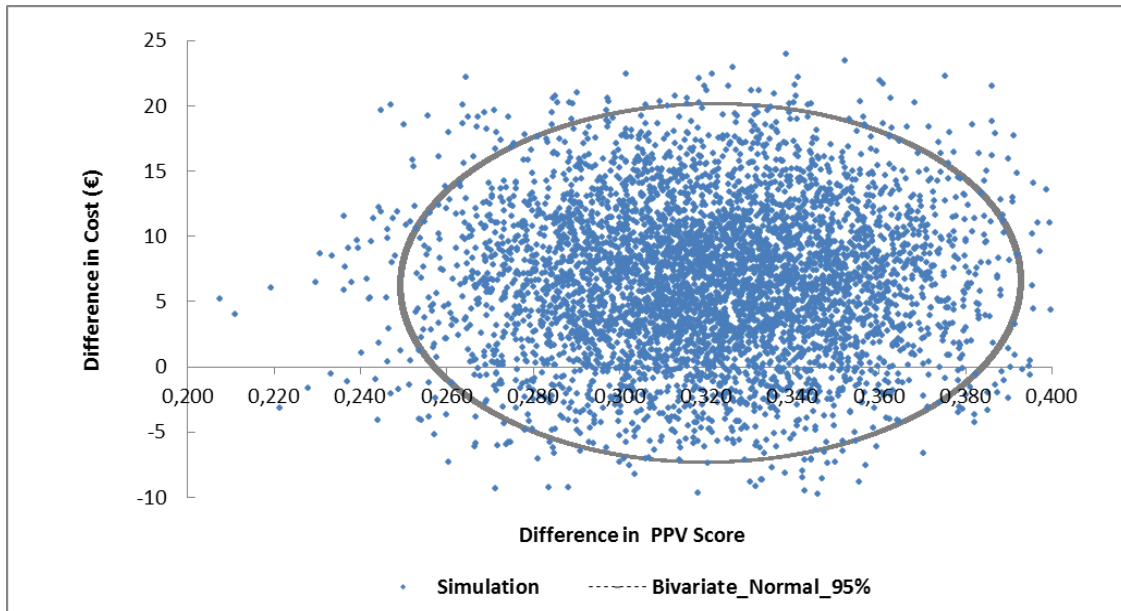
**Πίνακας 4-2 Επικρατούντες Συνδυασμοί με βάση την Θετική Προγνωστική Αξία**

Με βάση τα αποτελέσματα, όπως είναι αναμενόμενο υπάρχει διαφοροποίηση των συνδυασμών σχετικά με την αποτελεσματικότητα και το κόστος. Ο συνδυασμός CDSS παρουσιάζει την υψηλότερη θετική προγνωστική αξία αλλά και το υψηλότερο κόστος το οποίο είναι ιδιαίτερα θετικό αλλά το κόστος επίτευξης αυτής της αποτελεσματικότητας είναι ιδιαίτερα υψηλό.

Σύμφωνα με αποτελέσματα των συνδυασμών στην ανωτέρω ανάλυση ορισμένοι από αυτούς κυριαρχούνται, είτε ευθέως από άλλες μεμονωμένες εναλλακτικές επιλογές (έχουν υψηλότερο κόστος και χαμηλότερη αποτελεσματικότητα) είτε από ένα συνδυασμό εναλλακτικών επιλογών (extended dominance) Οι συνδυασμοί αυτοί χαρακτηρίζονται ως κυριαρχούμενοι» (dominated) και παραβλέπονται. Για τους υπόλοιπους συνδυασμούς, που δεν κυριαρχούνται είτε άμεσα είτε έμμεσα υπολογίζουμε τον δείκτη ICER (αυξητικός λόγος κόστους αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio)).

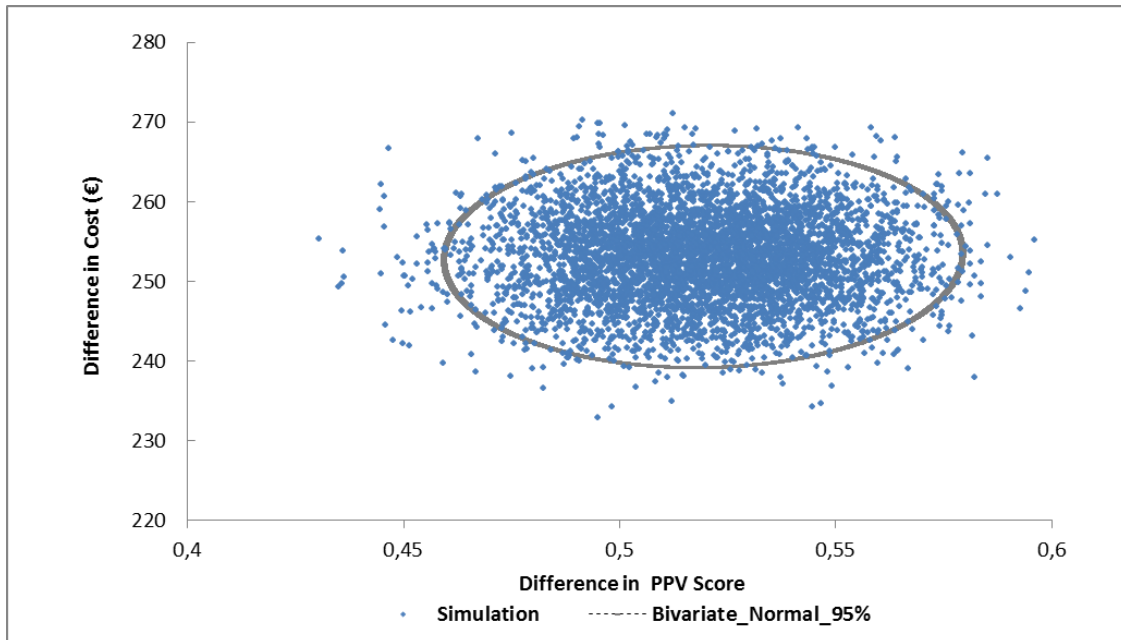
Οι συνδυασμοί που δεν κυριαρχούνται είναι οι:

- ASCUS ή ASC-H Cytology
- P16
- CDSS



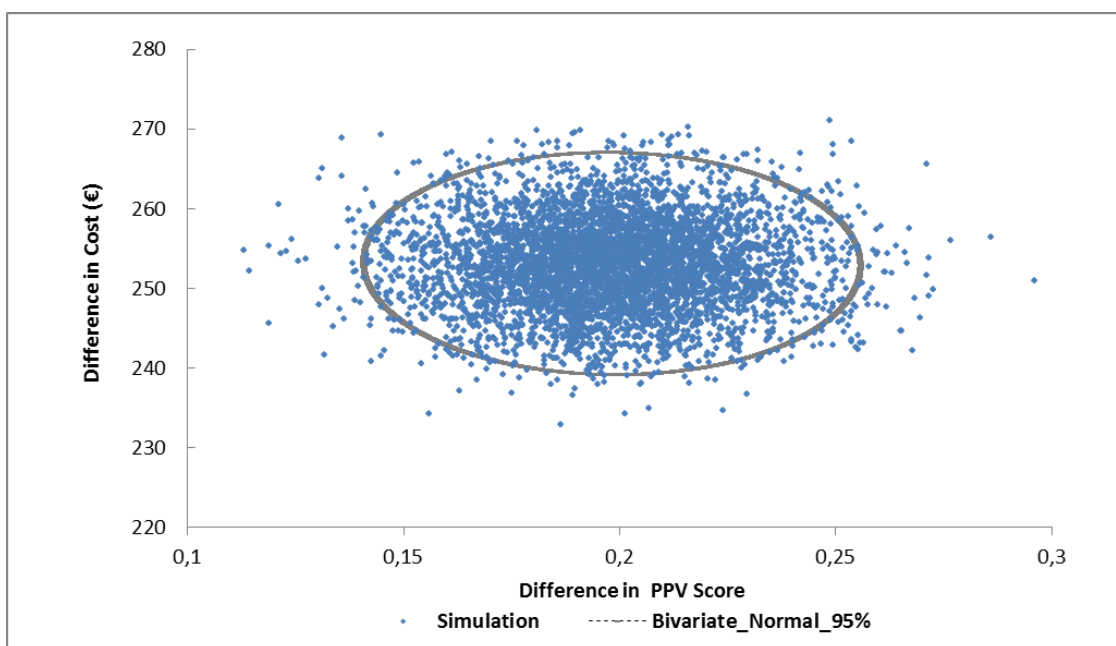
**Γράφημα 4-1** στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του P16 έναντι του ASCUS cytology

Σύμφωνα με το στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του P16 έναντι του ASCUS cytology, φαίνεται ότι στην πλειοψηφία των πειραμάτων που διεξήχθησαν, ο συνδυασμός P16 προσφέρει - κατά μέσο όρο- περίπου 30% αυξημένη αποτελεσματικότητα (διαγιγνώσκει 30% περισσότερους ορθά θετικούς) με ένα επιπλέον κόστος της τάξης των 6 ευρώ περίπου. Η έλλειψη που απεικονίζεται στο διάγραμμα εσωκλείει μέσα της το 95% των πειραμάτων που διενεργήθηκαν και προσδιορίζει 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της διαφοράς στο κόστος και την αποτελεσματικότητα με βάση την διμεταβλητή κανονική κατανομή. Μάλιστα, με βάση το διάγραμμα φαίνεται πως με πιθανότητα 11,9% ο συνδυασμός p16 αποτελεί κυρίαρχη επιλογή έναντι του ASCUS. Αντίστοιχα ερμηνεύονται και τα στικτοδιαγράμματα με τις ελλείψεις που ακολουθούν στη συνέχεια.



**Γράφημα 4-2** στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του CDSS έναντι του ASCUS cytology

Σύμφωνα με το ανωτέρω διάγραμμα, ο συνδυασμός DCSS είναι πιο ακριβός κατά 253 ευρώ περίπου με μια επιπλέον αποτελεσματικότητα της τάξης του 53%. Το σύνολο των πειραμάτων βρίσκεται στο άνω δεξιά τεταρτημόριο, υποδεικνύοντας ότι το DCSS είναι με 100% πιθανότητα πιο ακριβός, αλλά και με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.



**Γράφημα 4-3** στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του CDSS έναντι του P16

Κατ’ αντιστοιχία των ανωτέρω διαγραμμάτων, ο συνδυασμός DCSS είναι κατά μέσο όρο ακριβότερος κατά 243 ευρώ από το P16 προσφέροντας μια επιπλέον αποτελεσματική ορθή διάγνωση 20 περισσότερων (ανά 100) ορθά θετικών υποκειμένων από ένα τυχαίο δείγμα του πληθυσμού.

Στην συνέχεια παρουσιάζονται οι διάφοροι ICER’s για τις υπό εξέταση επιλογές. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για να βελτιωθεί κατά 1% η αποτελεσματικότητα του PPV σε σχέση με το ASCUS, θα πρέπει να επενδυθούν επιπλέον 0,21 ευρώ. Αντιστοίχως, η βελτίωση της απόδοσης κατά 1% με το συνδυασμό CDSS έναντι του P16, κοστίζει 12,44 ευρώ. Η απευθείας σύγκριση του CDSS έναντι του ASCUS, υποδεικνύει ότι η επιπλέον αποτελεσματικότητα –για 1% επιπλέον απόδοση– επιτυγχάνεται με μοναδιαίο κόστος της τάξης του 4,87 ευρώ/μονάδα.

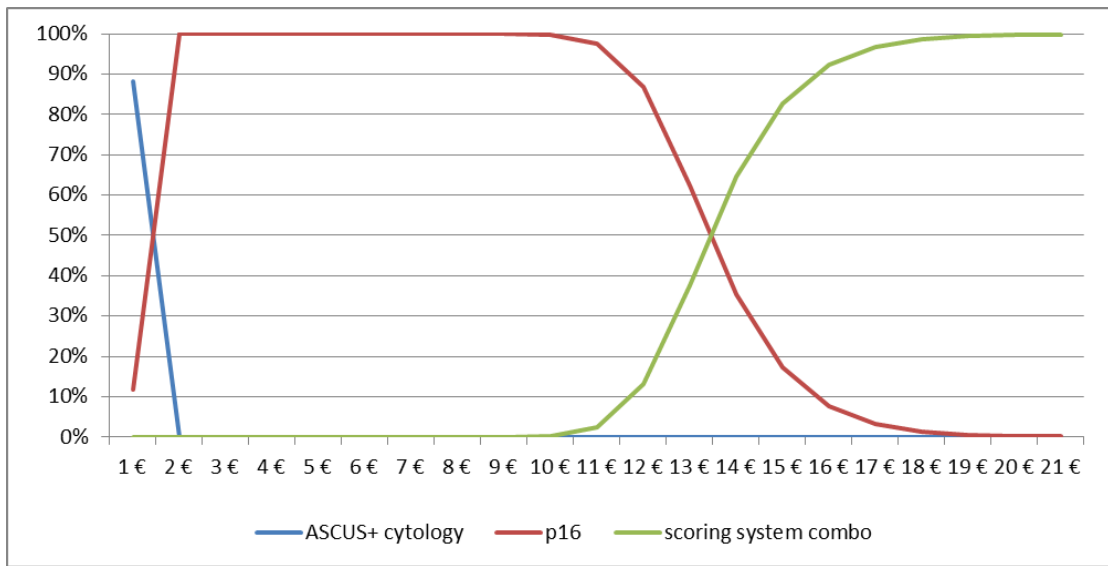
	ΔC	ΔE	ICER
ASCUS+ cytology vs Do nothing	57,2 €	0,375	1,53 €
P16 vs ASCUS+ cytology	6,6 €	0,321	0,21 €
Combo vs ASCUS+ cytology	253,0 €	0,519	4,87 €



Combo vs P16	246,3 €	0,198	12,44 €
--------------	---------	-------	---------

Πίνακας 4-3 Δείκτες ICER των επικρατούντων επιλογών

Στην συνέχεια εμφανίζεται η καμπύλη αποδοχής για τις συγκρινόμενες επιλογές. Καθώς η οριακή διάθεση πληρωμής δεν είναι γνωστή στους ερευνητές που διενεργούν την ανάλυση, συνήθως προϋποτίθεται ένα εύρος τιμών μέσα στο οποίο αναμένεται να εμπίπτει το λ (willingness to pay) των ασκούντων πολιτικής υγείας. Η καμπύλη αυτή λοιπόν μας δείχνει τη πιθανότητα να είναι cost effective μία επιλογή έναντι των εναλλακτικών με βάση διαφορετικά λ. Σύμφωνα με το κατώτερο διάγραμμα, όσο η οριακή διάθεση πληρωμής κατά 1% της προγνωστικής ακρίβειας του τεστ είναι λιγότερη του 1,5 ευρώ η επιλογή ASCUS cytology αποτελεί τον πιο cost effective επιλογή. Όταν η οριακή διάθεση για πληρωμή με σκοπό τη βελτίωση κατά 1% του PPV βρίσκεται από 1 έως 11 ευρώ, τότε ο συνδυασμός P16 είναι cost-effective με πιθανότητα σχεδόν 100% ενώ όταν το όριο του λ εκτίνεται πέραν των 14 ευρώ τότε ο συνδυασμός CDSS είναι cost-effective επιλογή σε σχέση με τους συγκριτες του



Γράφημα 4-4 Καμπύλη Αποδοχής των Συγκρινόμενων Επιλογών

#### 4.2. Ανάλυση με μέτρο αποτελεσματικότητας το Youden's Index

Κατά την ανάλυση με μέτρο αποτελεσματικότητας το Youden's Index προέκυψε ο εξής πίνακας:

Συνδυασμός	Κόστος	Youden's Index	Επικράτηση
ASCH+ cytology	57,2 €	0,175	X

Clart2 16/18	98,4 €	106,0 €	90,6 €	0,429	0,464	0,394	X
Clart2	119,9 €	127,6 €	112,0 €	0,443	0,476	0,410	X
Clart2 HR	98,2 €	105,8 €	90,5 €	0,472	0,504	0,439	X
ASCH+ or ASCH- Clart+	137,1 €	144,8 €	129,4 €	0,482	0,512	0,453	X
ASCH+ or ASCH- IntelDx+	131,5 €	139,7 €	123,8 €	0,482	0,508	0,457	X
p16	63,9 €	71,6 €	56,1 €	0,513	0,549	0,476	X
ASCUS+ cytology	57,2 €	65,1 €	49,4 €	0,640	0,669	0,611	
NASBA	115,0 €	122,7 €	106,9 €	0,672	0,705	0,638	
IntellDx	114,3 €	122,0 €	106,4 €	0,674	0,705	0,646	
ASCUS+ Clart+	137,0 €	144,5 €	129,0 €	0,691	0,720	0,662	X
ASCH+ or ASCUS/LSIL/Clart +	137,1 €	145,0 €	129,4 €	0,757	0,783	0,730	X
ASCH+ or ASCUS/LSIL/Intel Dx+	131,6 €	139,4 €	123,7 €	0,828	0,851	0,806	
scoring system combo	310,2 €	318,4 €	302,2 €	0,865	0,890	0,840	

**Πίνακας 4-4 Επικρατούντες Συνδυασμοί με βάση το δείκτη Youden**

Σύμφωνα με την ανωτέρω ανάλυση υπάρχουν συνδυασμοί οι οποίοι προσφέρουν με μεγαλύτερο κόστος μικρότερη αποτελεσματικότητα όταν συγκρίνονται μεταξύ τους. Οι συνδυασμοί αυτοί χαρακτηρίζονται ως κυριαρχούμενοι και δεν προχωρούν παραπέρα στην ανάλυση. Οι υπόλοιποι συνδυασμοί, προχωρούν στην αξιολόγηση του δείκτη ICER (αυξητικός λόγος κόστους αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio)).

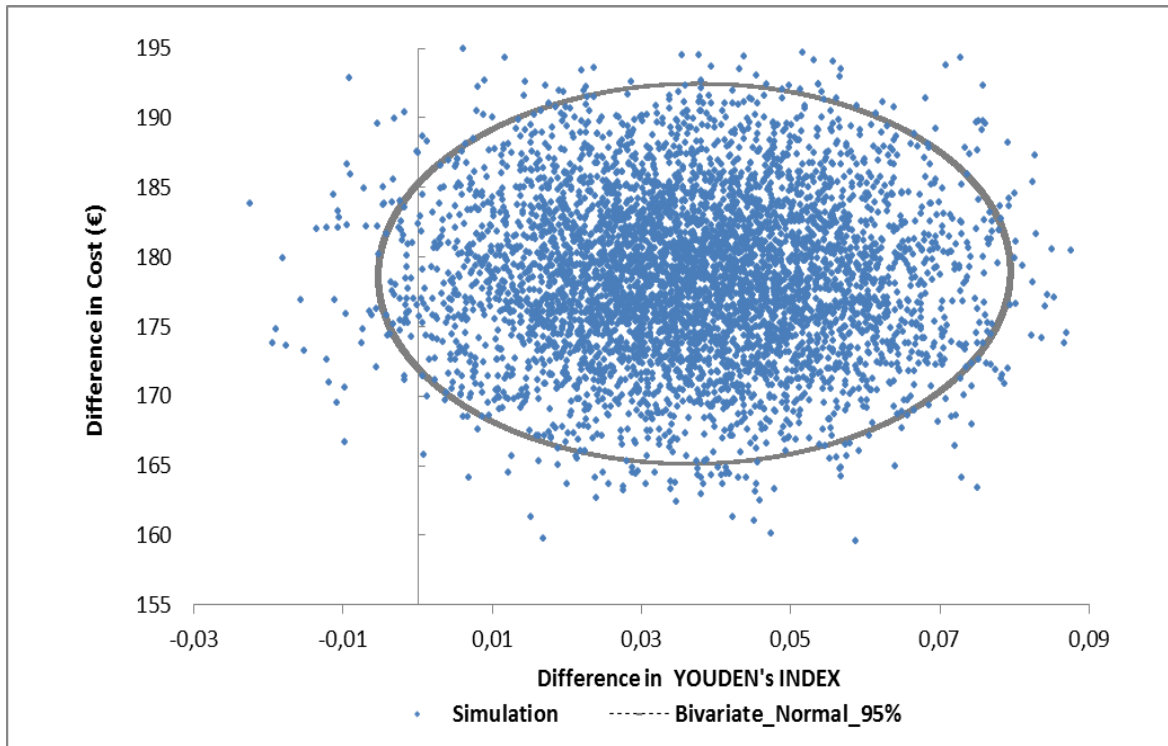
	ΔC	ΔE	ICER
ASCUS+ cytology vs Do nothing	57,2 €	0,640	0,9 €
ASCH+ or ASCUS/LSIL/IntelDx+ vs ASCUS+ cytology	74,4 €	0,188	3,9 €
scoring system combo vs ASCH+ or ASCUS/LSIL/IntelDx+	178,6 €	0,037	48,3 €
scoring system combo vs ASCUS+ cytology	253,0 €	0,225	11,2 €

**Πίνακας 4-5 Δείκτες ICER των επικρατούντων συνδυασμών**

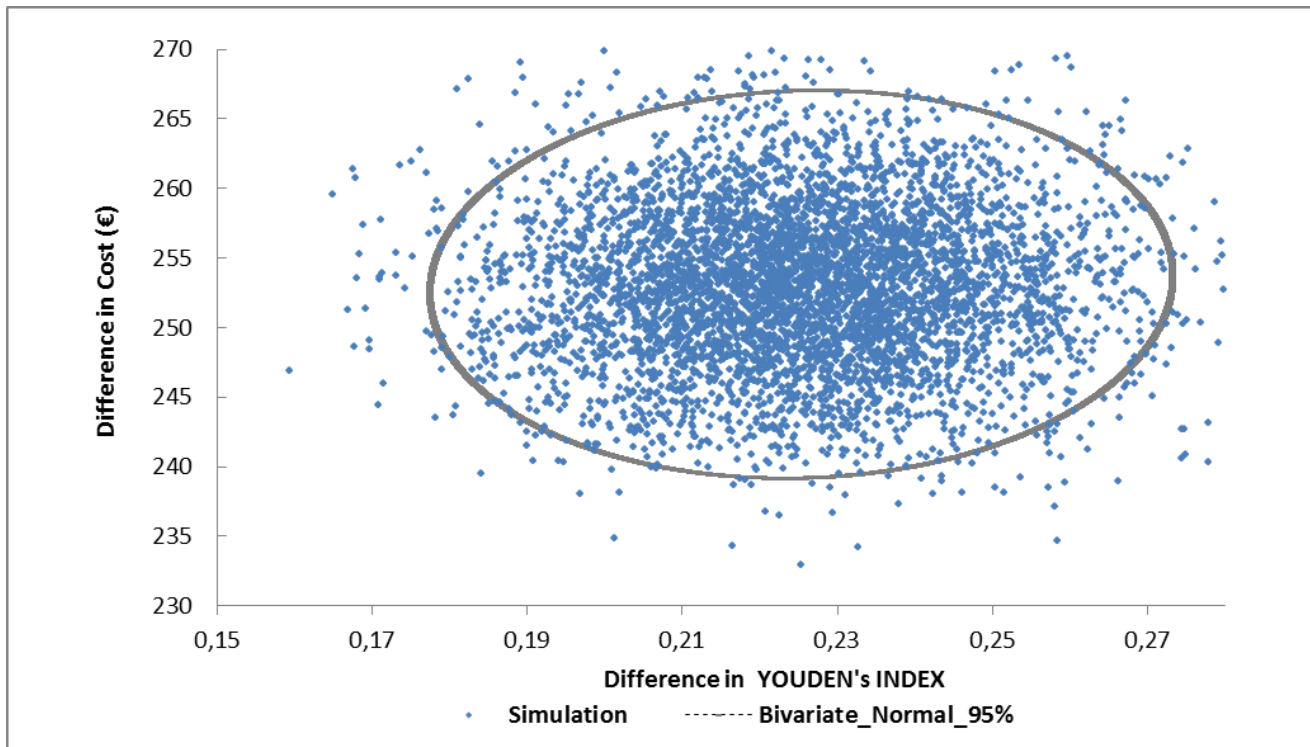
Κατα αντιστοιχία και με το δείκτη PPV, ο συνδυασμός ASCUS+ cytology αποτελεί την οικονομικότερη επιλογή με τη χαμηλότερη αποτελεσματικότητα σε όρους προβλεπτικής αξίας του δείκτη Youden ενώ η επιλογή CDSS έχει τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και το ακριβότερο κόστος. Στα κατωτέρω τρία διαγράμματα, παρουσιάζονται οι σχετικές συγκρίσεις των συνδυασμών και τα διαστήματα εμπιστοσύνης σε διαγραμματική μορφή.

Σε όλα τα διαγράμματα φαίνεται ότι ο αμέσως αποδοτικότερος συνδυσμός με την αμέσως ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει και μεγαλύτερο κόστος με πιθανότητα που προσεγγίζει το 100%.

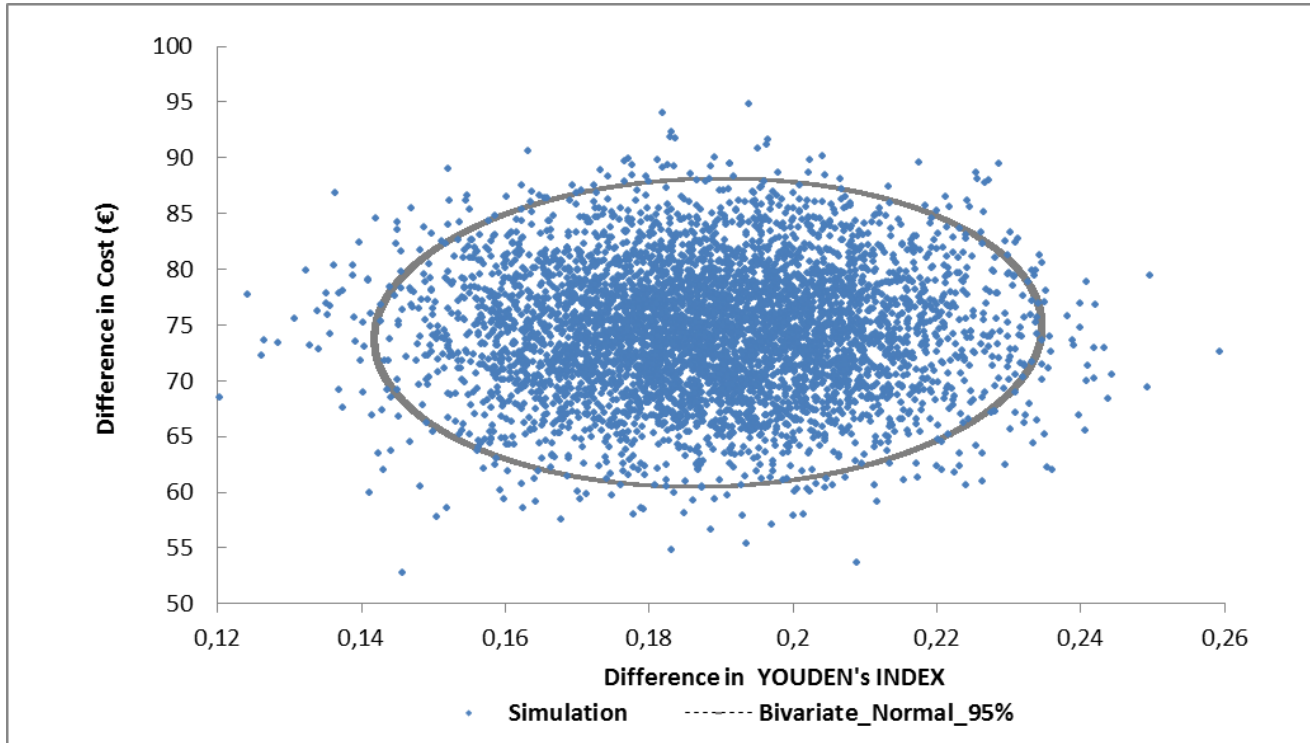
#### COMBO VS ASCH+ OR ASCUSLSISINT



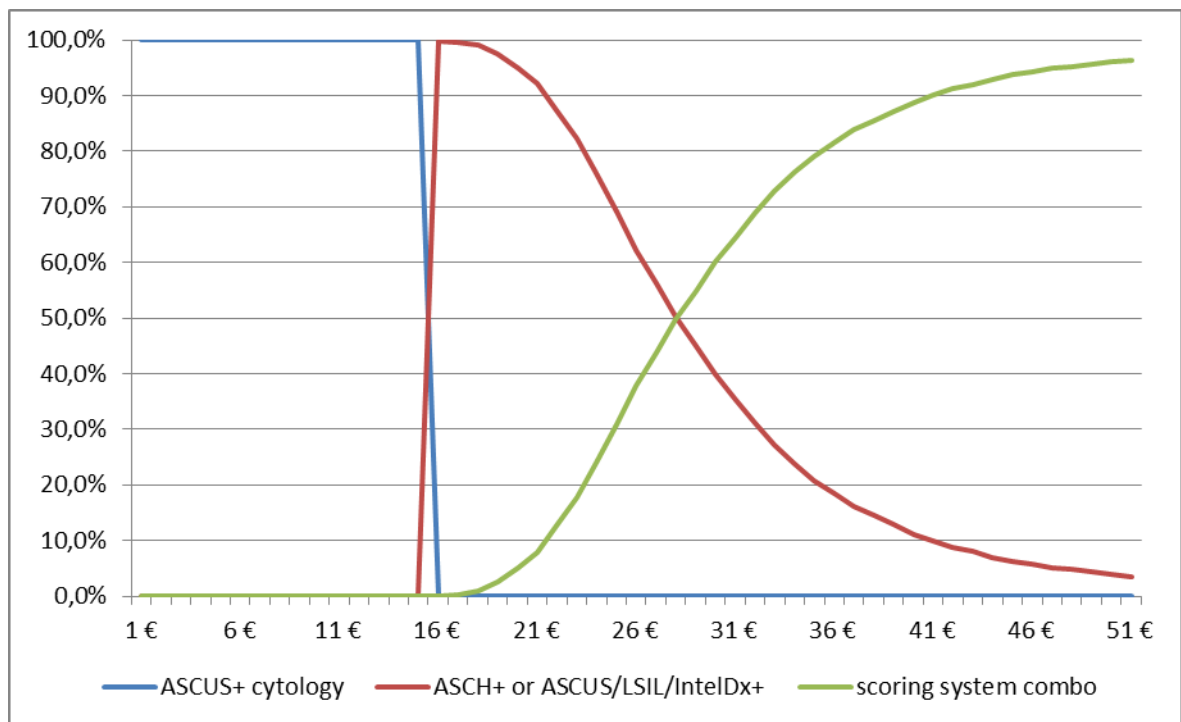
Γράφημα 4-5 στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του CDSS έναντι του ASCUS cytology /LSIL- IntelDX



Γράφημα 4-6 στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του CDSS έναντι του ASCUS cytology



Γράφημα 4-7 στικτοδιάγραμμα των 5000 προσομοιώσεων της διαφοράς του κόστους και της αποτελεσματικότητας του ASCH or ASCUS/LSIL-INTELDX έναντι ASCUS



**Γράφημα 4-8 Καμπύλη Αποδοχής των Επικρατούντων Επιλογών με βάση το δείκτη Youden**

Σύμφωνα με την καμπύλη αποδοχής που απεικονίζεται στο ανωτέρω διάγραμμα ο συνδυασμός ASCUS cytology (όταν ως δείκτης αποτελεσματικότητας λαμβάνεται υπόψη ο Youden) αποτελεί με πιθανότητα σχεδόν 100% μία cost effective επιλογή για οριακή διάθεση πληρωμής έως και 16ευρώ, Πέρα από το όριο των 27ευρώ ο συνδυασμός CDSS αποτελεί μια cost effective επιλογή.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### Συμπεράσματα

Η κατανόηση των σχετικών πλεονεκτημάτων και της δαπάνης εναλλακτικών στρατηγικών διάγνωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι σημαντική προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι οι γυναίκες του γενικού πληθυσμού αντιμετωπίζονται κλινικά ορθά και με ένα τρόπο ο οποίος είναι οικονομικά βιώσιμος για το σύστημα υγείας της χώρας. Στην Ελλάδα οι προϋπολογισμοί των υπηρεσιών υγείας τείνουν να συρρικνώνονται μαζί με το διαθέσιμο εισόδημα ενώ τα ποσοστά ανεργίας αυξάνονται δραματικά. Με βάση τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, η οικονομική κρίση που μαστίζει τη χώρα μας την τελευταία πενταετία επιδρά δυσμενώς στο επίπεδο υγείας του γενικού πληθυσμού καθώς επίσης και στη δυνατότητα του συστήματος να παρέχει προληπτική ιατρική.

Για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, τις δύο τελευταίες δεκαετίες έχουν χρησιμοποιηθεί υπολογιστικά μοντέλα για να αξιολογηθεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των πολιτικών δευτερογενούς πρόληψης. Οι μελέτες σε χώρες με υπάρχοντα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου επικεντρώθηκαν στο να προσδιορίσουν το βέλτιστο διάστημα επανελέγχου, τα έτη έναρξης και διακοπής ελέγχου και η πιθανότητα ένταξης συνεπικουρικών εξετάσεων στη κυτταρολογική εξέταση, όπως η ανίχνευση DNA του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) ως διαλογή για ασαφείς κυτταρολογικές ή ως τεστ εκλογής για γυναίκες ηλικίας άνω των 30.

Στην παρούσα μελέτη διενεργήθηκε η συγκριτική οικονομική αξιολόγηση των περισσότερο διαδεδομένων επιλογών διαλογής χρησιμοποιώντας δεδομένα από δεδομένα αποτελεσματικότητας και συνδυασμό οικονομικών στοιχείων στην Ελλάδα. Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε σε δείγμα μεγαλύτερο των 1000 γυναικών με ικανή εκπροσώπηση από διαφορετικές περιοχές της χώρας. Μεταξύ των συγκρινόμενων συνδυασμών, ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε σε ένα νέο συνδυασμό τεστ με ...που ονομάστηκε CDSS. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός, αποτελείται από σειρά διαγνωστικών τεστ που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική και η πλήρης περιγραφή και ανάπτυξη του περιγράφεται λεπτομερειακά σε ανεξάρτητη μελέτη. Σκοπός λοιπόν της παρούσας εργασίας ήταν η σύγκριση του δείκτη με τις λοιπές

επιλογές συνδυασμών. Από την πλευρά του κόστους συμπεριελήφθησαν μόνο το κόστος του τεστ και το κόστος μετακίνησης του ασθενών. Το κόστος μετακίνησης συμπεριλήφθηκε εξαιτίας της ιδιαίτερου γεωφυσικού σχηματισμού της χώρας ο οποίος επιβάλλει υψηλότερα κόστη μετακίνησης από τη μία περιοχή στην άλλη, ειδικότερα στη νησιωτική ζώνη της χώρας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η επιλογή του CDSS συνδέθηκε με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα αλλά και αρκετά υψηλότερο κόστος σε σχέση με τους συγκριτές του. Σε αντίστοιχες περιπτώσεις, οι οικονομολόγοι υγείας επιδιώκουν να υπολογίσουν τον οριακό λόγο κόστους αποτελεσματικότητας μεταξύ των συγκρινόμενων συνδυασμών προκειμένου να προσδιοριστεί αν το υψηλότερο κόστος διάγνωσης συνδέεται με αντίστοιχα διαγνωστικά ή κλινικά οφέλη. Θα πρέπει να τονιστεί ότι ακόμα και σε ανεπτυγμένα κράτη, όπως η Μ. Βρετανία με εξειδικευμένους οργανισμούς οικονομικής αξιολόγησης (NICE), γίνεται ή υπάρχει μεγάλη διαμάχη σχετικά με την «ορθή» οριακή διάθεση πληρωμές για μια επιπλέον μονάδα αποτελεσματικότητας. Στην περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας το πρόβλημα εντείνεται διότι τα διαγνωστικά τεστ αποτελούν φωτογραφική απεικόνιση της κατάστασης υγείας του πληθυσμού, άρα συνδέονται με την αξιολόγηση ενδιάμεσων κλινικών δεικτών και όχι τελικών δεικτών υγείας όπως τα Life-Years / Quality Adjusted Life-Years. Για το λόγο αυτό στην παρούσα μελέτη περιοριστήκαμε στον προσδιορισμό του οριακού κόστους που πρέπει να επενδύσει η κοινωνία για να αυξήσει κατά 1% την προβλεπτική αξία του PPV ή του δείκτη Youden που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης όταν η οριακή διάθεση πληρωμής είναι χαμηλή στην περίπτωση του δείκτη Youden, το τεστ Παπανικολάου αποτελεί σαφώς μια cost-effective επιλογή σε σχέση με το CDSS. Το συμπέρασμα της ανάλυσης υποδεικνύει ότι η υιοθέτηση του CDSS ως πρώτης γραμμής διαγνωστικό εργαλείο θα διογκώσει δραματικά το κόστος για το σύστημα υγείας και έτσι η γενικευμένη χρήση του εγείρει αμφιβολίες για τη βιωσιμότητα του συστήματος στο μέλλον. Από την άλλη πλευρά, οι εξειδικευμένη χρήση ενός τέτοιου συνδυασμού για ευαίσθητες υπο-ομάδες του πληθυσμού στόχου ίσως να δικαιολογείται κλινικά στις περιπτώσεις που υπερσχύει ο κοινωνικός χαρακτήρας των υπηρεσιών υγείας έναντι μιας αυστηρά ορθολογικής μεγιστοποιητικής συμπεριφοράς στη βάση μόνο οικονομικών κριτηρίων. Σε κάθε περίπτωση, αντίστοιχες αποφάσεις εντέλει υιοθετούνται ή προτείνονται από τους θεσμικούς εκπροσώπους της κοινωνίας και δεν άπτονται της σφαίρας δραστηριοτήτων ενός οικονομολόγου υγείας, του οποίου η συνεισφορά περατώνεται με την ορθή αποτύπωση των σχετικών μεγεθών κόστους και



αποτελεσματικότητας. Μέχρι αυτή τη στιγμή, δεν υπάρχει ένας ευθύς, άμεσος τρόπος διασύνδεσης μιας ορθής διάγνωσης (ενδιάμεσο κλινικό αποτέλεσμα) με τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης για το μέσο υπο εξέταση πληθυσμό. Η διασύνδεση και η μετατροπή των κλινικών μεγεθών σε τελικούς δείκτες υγείας (Life-Years / Quality Adjusted Life-Years) θα μπορούσε να αποτελέσει το σκοπό μιας άλλης εργασίας στο μέλλον.

Περιορισμοί της παρούσας μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι δεν έχουν συμπεριληφθεί όλα τα είδη κόστους και δεν έχει υπάρξει απόπειρα μετατροπής των ενδιάμεσων μεγεθών σε τελικούς δείκτες που είναι ο συνήθης σκοπός των οικονομολόγων υγείας. Αν και οι τυχαιοποιημένες μελέτες παρέχουν την πλέον ακριβή πληροφορία αναφορικά με την αποδοτικότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου, παρουσιάζουν σοβαρά εμπόδια στην πραγματοποίησή τους, τόσο σε οικονομικό όσο και σε πρακτικό επίπεδο. Αρχικά επειδή μόνο μια μικρή αναλογία του πληθυσμού ελέγχου θα αναπτύξει την νόσο και θα επωφεληθεί πραγματικά του ελέγχου, η μελέτη θα απαιτούσε την ένταξη μεγάλου πληθυσμού έτσι ώστε να προκύψει μετρήσιμο όφελος. Επιπρόσθετα, η μέτρηση ανιχνεύσιμης μείωσης της επίπτωσης του καρκίνου απαιτεί την μακρόχρονη μελέτη των πληθυσμών. Στη συγκεκριμένη δηλαδή νόσο η αξιολόγηση των μέτρων όπως η θνησιμότητα και τα κερδισμένα έτη ζωής απαιτούν αναμφίβολα την ανάπτυξη μοντέλων προσομοίωσης.



## Βιβλιογραφία

- Abraham, Pouliakis, Elena, Athanasiadi, Efrossyni, Karakitsou, Stavros, Archondakis, Antonia, Mourtzikou, Marilena, Stamouli, . . . Petros, Karakitsos. (2014). ISO 15189:2012 Management Requirements for Cytopathology Laboratory Information Systems. *International Journal of Reliable and Quality E-Healthcare (IJRQEH)*, 3(3), 37-57
- Adab, P., McGhee, S. M., Yanova, J., Wong, C. M., & Hedley, A. J. (2004). Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical cancer screening: comparison with organized screening. *Med Care*, 42(6), 600-609.
- Antonia, Mourtzikou, Marilena, Stamouli, & Elena, Athanasiadi. (2013). Improvement of Clinical Laboratory Services through Quality. *International Journal of Reliable and Quality E-Healthcare (IJRQEH)*, 2(2), 38-46.
- Anttila, A., Ronco, G., Clifford, G., Bray, F., Hakama, M., Arbyn, M., & Weiderpass, E. (2004). Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer*, 91(5), 935-941
- Arbyn, M., Herbert, A., Schenck, U., Nieminen, P., Jordan, J., McGoogan, E., . . . Martin-Hirsch, P. (2007). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology*, 18(3), 133-139.
- Arbyn, M., Raifu, A. O., Autier, P., & Ferlay, J. (2007). Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol*, 18(10), 1708-1715.
- B. Efron, & R.J. Tibshirani. (1993). *An Introduction to the Bootstrap*.
- Barber JA, & Thompson A. (1998). Analysis and interpretation of cost data in randomised controlled trials: review of published studies. *BMJ*, 317(1195-1200).
- Berkhof, J., Bogaards, J. A., Demirel, E., Diaz, M., Sharma, M., & Kim, J. J. (2013). Cost-effectiveness of cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine*, 31 Suppl 7, H71-79.
- Bidus, M. A., Maxwell, G. L., Kulasingam, S., Rose, G. S., Elkas, J. C., Chernofsky, M., & Myers, E. R. (2006). Cost-effectiveness analysis of liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Obstet Gynecol*, 107(5), 997-1005.
- Bountris, P., Haritou, M., Pouliakis, A., Margari, N., Kyrgiou, M., Spathis, A., . . . Koutsouris, D. D. (2014). An intelligent clinical decision support system for patient-

specific predictions to improve cervical intraepithelial neoplasia detection. *Biomed Res Int*, 2014, 341483

C.G. Phillips. (2005). *Health Economics. An introduction for Health Professionals*. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd.

Chuck, A. (2010). Cost-effectiveness of 21 alternative cervical cancer screening strategies. *Value Health*, 13(2), 169-179.

Cialkowska, M., Adamowski, T., Piotrowski, P., & Kiejna, A. (2008). [What is the Delphi method? Strengths and shortcomings]. *Psychiatr Pol*, 42(1), 5-15.

Clifford, G. M., Gallus, S., Herrero, R., Munoz, N., Snijders, P. J., Vaccarella, S., . . . Group, Iarc Hpv Prevalence Surveys Study. (2005). Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*, 366(9490), 991-998.

Cohen, B. J. (2003). Discounting in cost-utility analysis of healthcare interventions: reassessing current practice. *Pharmacoeconomics*, 21(2), 75-87. doi: 210201 [pii]

Coleman, D., Day, N., Douglas, G., Farmery, E., Lynge, E., Philip, J., & Segnan, N. (1993). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer*, 29A Suppl 4, S1-38.

David Canning. (2009). *Axiomatic Foundations of Cost Effectiveness Analysis*. Working Paper Series, PGDA Working Paper No. 51, (<http://www.hsph.harvard.edu/pgda/working.htm>).

Devlin, N., & Parkin, D. (2004). Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ*, 13(5), 437-452.

Eichler, H. G., Kong, S. X., Gerth, W. C., Mavros, P., & Jonsson, B. (2004). Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health*, 7(5), 518-528.

Elena, Athanasiadi, Abraham, Pouliakis, Evripidis, Bilirakis, Vassilis, Fragoulakis, Constantinos, Bilirakis, & Petros, Karakitsos. (2014). Quality Indicators for Cervical Cancer Screening Programs: The Role of Computerized Systems. *International Journal of Reliable and Quality E-Healthcare (IJRQEH)*, 3(4), 19-37.

Esselen, K. M., & Feldman, S. (2013). Cost-effectiveness of cervical cancer prevention. *Clin Obstet Gynecol*, 56(1), 55-64.

Giordano, L., Webster, P., Anthony, C., Szarewski, A., Davies, P., Arbyn, M., . . . Austoker, J. (2008). Improving the quality of communication in organised cervical cancer screening programmes. *Patient Educ Couns*, 72(1), 130-136.

Goldie, S. J., Kim, J. J., & Myers, E. (2006). Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine*, 24 Suppl 3, S3/164-170.

Hillman, A. L., & Kim, M. S. (1995). Economic decision making in healthcare. A standard approach to discounting health outcomes. *Pharmacoeconomics*, 7(3), 198-205.

Jordan, J., Arbyn, M., Martin-Hirsch, P., Schenck, U., Baldauf, J. J., Da Silva, D., . . . Prendiville, W. (2008). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology*, 19(6), 342-354.

Jordan, J., Martin-Hirsch, P., Arbyn, M., Schenck, U., Baldauf, J. J., Da Silva, D., . . . Prendiville, W. (2009). European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology*, 20(1), 5-16.

Karakitsos, P., Chrelias, C., Pouliakis, A., Koliopoulos, G., Spathis, A., Kyrgiou, M., . . . Paraskevaidis, E. (2012). Identification of women for referral to colposcopy by neural networks: a preliminary study based on LBC and molecular biomarkers. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 303192.

Katz, D. A., & Welch, H. G. (1993). Discounting in cost-effectiveness analysis of healthcare programmes. *Pharmacoeconomics*, 3(4), 276-285.

M. F. Drummond, Mark J. Sculpher, George W. Torrance. (2005). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press.

Marstein, S. (2000). [Diagnostic sensitivity, diagnostic specificity and predictive value of positive tests]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 120(26), 3197.

Morrison GC. (1998). Understanding the disparity between WTP and WTA: endowment effect, substitutability, or imprecise preferences? . *Economics Letters* 59, 189.

O'Brien BJ and Gafni A. (1996). When do the dollars make sense? Toward a conceptual framework for contingent valuation studies in health care. *Medical Decision Making*, 16, 288–299.

Pauly MV. (1995). *Valuing health care benefits in money terms*. Cambridge: Cambridge University Press.

Petiti D. (1994). *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis*. New York: Oxford University Press.

Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention. (2000). *Eur J Cancer*, 36(12), 1473-1478.

Ronco, G., Giorgi-Rossi, P., Carozzi, F., Confortini, M., Dalla Palma, P., Del Mistro, A., . . . New Technologies for Cervical Cancer Screening Working, Group.

(2008). Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst*, 100(7), 492-501.

Ruopp, M. D., Perkins, N. J., Whitcomb, B. W., & Schisterman, E. F. (2008). Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J*, 50(3), 419-430.

S. Ramsey et al. (2005). Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials: The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. *Value in Health*, 8(5), 521-530.

Schisterman, E. F., Faraggi, D., Reiser, B., & Hu, J. (2008). Youden Index and the optimal threshold for markers with mass at zero. *Stat Med*, 27(2), 297-315.

Smith, D. H., & Gravelle, H. (2001). The practice of discounting in economic evaluations of healthcare interventions. *Int J Technol Assess Health Care*, 17(2), 236-243.

Solomon, D., Papillo, J. L., Davey, D. D., Cytopathology, Education, & Technology, Consortium. (2009). Statement on human papillomavirus DNA test utilization. *Cancer*, 117(3), 154-156. doi: 10.1002/cncy.20031

Spathis, A., Kottaridi, C., Chranioti, A., Meristoudis, C., Chrelias, C., Panayiotides, I. G., . . . Karakitsos, P. (2012). mRNA and DNA detection of human papillomaviruses in women of all ages attending two colposcopy clinics. *PLoS One*, 7(11), e49205.

Stephen Palmer, & James Raftery. (1999 June ). Opportunity cost. *BMJ*, 5 (318(7197)), 1551–1552.

Taner, T., & Antony, J. (2000). The assessment of quality in medical diagnostic tests: a comparison of ROC/Youden and Taguchi methods. *Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv*, 13(6-7), 300-307.

Torrance GW. (1986). Measurement of health state utilities for economic appraisals: a review. *Journal of Health Economics*, 5, 1–30.

Towse A. (2009). Should NICE's threshold range for cost per QALY be raised? Yes. *BMJ*, 338(b181).

Van Den Bos, J., Rustagi, K., Gray, T., Halford, M., Ziemkiewicz, E., & Shreve, J. (2011). The \$17.1 billion problem: the annual cost of measurable medical errors. *Health Aff (Millwood)*, 30(4), 596-603.

Weinstein, M., Zeckhauser, R. (1973). Critical ratios and efficient allocation. *Journal of Public Economics*, 2, 147-157.

[www.who.int/choice/publications/p\\_2003\\_generalised\\_cea.pdf](http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf). (2003). WHO  
GUIDE TO COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS.