

---

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ»**

**«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Nivolumab  
έναντι του Docetaxel σε προχωρημένο Πλακώδη Μη  
Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα»**

**Βούλγαρη Ιωάννα**

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

Πειραιάς, 2017



---

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ»**

**«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Nivolumab  
έναντι του Docetaxel σε προχωρημένο Πλακώδη Μη  
Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα»**

**Βούλγαρη Ιωάννα, Α.Μ.: ΟΔΥ/1407**

Επιβλέπουσα: Ράϊκου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πειραιά

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

Πειραιάς, 2017



---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

**M.Sc. in Economic & Health Management**

**“Cost- Effectiveness Analysis of Nivolumab versus  
Docetaxel in the treatment of Advanced Squamous Non-  
Small Cell Lung Cancer”**

**Voulgari Ioanna, R.N.: ΟΔΥ/1407**

Supervisor: Raikou Maria Professor, Piraeus University  
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 Economic & Health Management

Piraeus, Greece, 2017



*Στην οικογένεια μου και στους δικούς μου ανθρώπους.*





## Ευχαριστίες

Είναι υποχρέωση μου να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που ο καθένας με τον τρόπο του συνέβαλλε σημαντικά στην διεκπεραίωσή της εν λόγω διπλωματικής εργασίας.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Καθηγήτριά μου Κα Μαρία Ράϊκου, για την επιστημονική συνεργασία και βοήθειά της που πάντα πολύ πρόθυμα μου προσέφερε παρά το επιβαρυνμένο πρόγραμμά της, καθώς και για τη συμβολή και τις κατευθυντήριες γραμμές που μου έδωσε για την εκπόνηση της εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος του Πανεπιστημίου Πειραιώς, για την καθοδήγησή και συμβολή τους στο άνοιγμα νέων δρόμων και ιδεών για την αναζήτηση της γνώσης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τους φίλους μου και τους ανθρώπους που ήταν δίπλα μου όλη την περίοδο των σπουδών μου σε αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα καθώς και για τη στήριξη, την υπομονή και την πίστη τους σε εμένα.

Σας ευχαριστώ όλους από καρδιάς!



# «Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Nivolumab έναντι του Docetaxel σε προχωρημένο Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα»

## Περίληψη

**Υπόβαθρο:** Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου στον κόσμο και σχετίζεται με σημαντική θνησιμότητα. Το Nivolumab σύμφωνα με την κλινική μελέτη CheckMate-017 κατέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και στη συνολική επιβίωση (OS) σε ασθενείς με προχωρημένο πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας. Το Nivolumab (NIV) εγκρίθηκε πρόσφατα σε αρκετές χώρες συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας ως δεύτερη γραμμή θεραπείας για ασθενείς με προχωρημένο NSCLC. Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του Nivolumab σε σύγκριση με το Docetaxel (DOC) για τη θεραπεία του πλακώδους NSCLC δεν έχει αξιολογηθεί στην Ελλάδα.

**Στόχος:** Ο σκοπός της παρούσας ανάλυσης είναι να εκτιμηθεί το κόστος και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Nivolumab σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία Docetaxel ως δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς που πάσχουν από δευτεροπαθή πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα.

**Μέθοδος:** Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του μοντέλου Markov. Τα δεδομένα αντλήθηκαν από τη διεθνή και την ελληνική βιβλιογραφία. Για την αποτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας η ανάλυση βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης CheckMate-017. Η οπτική γωνία της ανάλυσης ήταν αυτή του ελληνικού Εθνικού Συστήματος Υγείας. Το μοντέλο Markov περιλαμβάνει τρεις καταστάσεις υγείας, χωρίς εξέλιξη ασθένεια- PF, προοδευτική νόσος PD και θάνατο. Το μοντέλο ακολούθησε μια υποθετική ομάδα ασθενών ηλικίας 63 χρονών από την αρχή λήψης της θεραπείας έως το θάνατο σε κύκλους 1 μήνα. Η πρόοδος της νόσου και ο χρόνος έως την πρόοδο εκτιμήθηκαν με τον προσδιορισμό των πιθανοτήτων επιβίωσης βάσει των δεδομένων της κλινικής μελέτης CheckMate-017 για το PFS και το OS. Το κόστος και η κλινική αποτελεσματικότητα υπολογίστηκαν συνδυάζοντας τη χρήση ιατρικών πόρων με

τα στοιχεία των τιμών της μονάδας και την ποιότητα ζωής που αποδίδεται σε κάθε μία από τις τρεις καταστάσεις υγείας. Τα κλινικά αποτελέσματα που συμπεριλαμβάνονται στο μοντέλο ήταν η επιβίωση και τα κερδισμένα έτη ζωής καθώς και τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (LYs και QALYs). Για να αντιμετωπιστεί η αβεβαιότητα γύρω από τις παραμέτρους του μοντέλου, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας (one way sensitivity analysis).

**Αποτελέσματα:** Το Nivolumab βρέθηκε να έχει υψηλότερο κόστος ανά ασθενή, αλλά επίσης να αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών (LYs) και τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) ανά κερδισμένο έτος ζωής (LYG) είναι 27.552,14€ και ανά κερδισμένο QALY βρέθηκε να είναι 42.515,31€ καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα στις τιμές των πιθανοτήτων μετάβασης σε προχωρημένο στάδιο της νόσου που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο.

**Συμπεράσματα:** Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης το Nivolumab σε σύγκριση με το DOC θα μπορούσε να θεωρηθεί οικονομικά αποδοτικό ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για τους ασθενείς με προχωρημένο πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο για την αντιμετώπιση του NSCLC στο ελληνικό περιβάλλον υγειονομικής περίθαλψης.

**Σημαντικοί Όροι:** Πλακώδης Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα, Οικονομική Αξιολόγηση, Markov μοντέλο, QALYs, ICER, Nivolumab, Docetaxel

# **“Cost- Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel in the treatment of Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer”**

## **Abstract**

**Background:** Lung cancer is the most common type of cancer in the world and it is associated with significant morbidity and mortality. Nivolumab, according to the Clinical Study CheckMate-017, has demonstrated statistically significant improvement in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with advanced NSCLC following previous treatment with chemotherapy. Nivolumab (NIV) was recently approved in several countries including Greece as a second-line therapy for patients with advanced NSCLC. However the cost-effectiveness of Nivolumab compared to Docetaxel (DOC) for the treatment of squamous NSCLC has not been evaluated in Greece yet.

**Objective:** The objective of this analysis is to assess the cost-effectiveness of treating advanced NSCLC with Nivolumab compared to the standard of care Docetaxel as a second line therapy in patients with secondary squamous non-small cell lung cancer in Greece.

**Method:** The analysis was performed using a Markov model. The data that was used to populate the model was derived from the international and Greek published literature. To assess clinical effectiveness, the analysis used the results of the clinical trial CheckMate-017. The viewpoint of the analysis was that of the Greek National Health System. The Markov model includes three health states, progression free disease -PF, disease progression- PD and Death. The model followed a hypothetical group of patients aged 63 years from the beginning of the treatment to death in 1 month cycles. Disease Progression and time to progression were evaluated by determining the transition probabilities to each state as based on the survival probabilities drawn from the clinical study CheckMate-017 for PFS and OS. Cost and clinical effectiveness were calculated by combining the use of medical resources with their unit costs and the quality of life attributed to each of the three health model states. The measures of clinical effectiveness included in the model were survival and survival adjusted for quality of life (life years gained, LYs, and quality-adjusted life years gained, QALYs). In an attempt to handle the uncertainty surrounding

the model parameters, one way sensitivity analysis was performed.

**Results:** Compared to DOC, Nivolumab was found to have higher cost per patient and both increased survival in terms of LYs and increased survival adjusted for quality of life (QALYs). The incremental cost (ICER) per life year gained (LYG) was € 27,552.14 and per QALY gained was found to be € 42,515.31 over the lifetime of the patients. Based on the sensitivity analysis these results were found to be sensitive to the values of the probabilities of transition to the advanced stage (PD) of the disease which were used in the model.

**Conclusions:** Based on the results of this analysis, Nivolumab compared to DOC could be considered a cost-effective option as a second-line treatment for patients with advanced squamous non-small cell lung cancer in the current Greek health care setting.

**Keywords:** Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer, Economic evaluation, Markov model, QALYs, ICER, Nivolumab, Docetaxel.

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	ix
Περίληψη .....	xi
Abstract.....	xiii
Συνομογραφίες .....	xvii
A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	1
Κεφάλαιο 1 <sup>ο</sup> .....	3
Εισαγωγή.....	3
Κεφάλαιο 2 <sup>ο</sup> .....	5
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ.....	5
2.1 Εισαγωγή .....	5
2.2 Υγεία και δαπάνη υγείας .....	6
<b>2.2.1 Αποδοτικότητα και ισότητα των συστημάτων υγείας.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2.3 Δαπάνες Υγείας .....</b>	<b>10</b>
<b>2.2.4 Παράγοντες που επηρεάζουν τις δαπάνες υγείας .....</b>	<b>14</b>
2.3 Η λήψη αποφάσεων στο σύστημα υγείας.....	17
<b>2.3.1 Η χρησιμότητα της οικονομικής ανάλυσης στη λήψη αποφάσεων στο σύστημα υγείας .....</b>	<b>18</b>
2.4 Οικονομική Αξιολόγηση .....	19
Κεφάλαιο 3 <sup>ο</sup> .....	23
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....	23
3.1 Εισαγωγή .....	23
3.2 Σύντομη ιστορική αναδρομή .....	24
3.3 Επιδημιολογικά στοιχεία .....	26
<b>3.3.1 Στοιχεία για την Ελλάδα .....</b>	<b>31</b>
<b>3.3.2 Διάγνωση- Επιβίωση - Ποσοστά θνησιμότητας.....</b>	<b>35</b>
3.4 Είδη Καρκίνου του Πνεύμονα .....	38
3.5 Αιτιολογικοί παράγοντες.....	42
<b>3.5.1 Το κάπνισμα (ενεργητικό ή παθητικό).....</b>	<b>42</b>
<b>3.5.2 Έκθεση σε ραδόνιο ή αμίαντο .....</b>	<b>43</b>
<b>3.5.3 Κληρονομικοί παράγοντες .....</b>	<b>44</b>
<b>3.5.4 Η μόλυνση του περιβάλλοντος.....</b>	<b>45</b>
3.6 Συμπτώματα & Διάγνωση .....	46
<b>3.6.1 Διάγνωση .....</b>	<b>47</b>

<b>3.6.2 Σταδιοποίηση-Staging</b> .....	49
3.7 Πρόληψη.....	51
<b>3.7.1 Screening- Έλεγχος για καρκίνο του πνεύμονα</b> .....	52
3.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση .....	53
<b>3.8.1 Χειρουργική θεραπεία</b> .....	54
<b>3.8.2 Ακτινοθεραπεία</b> .....	54
<b>3.8.3 Χημειοθεραπεία</b> .....	55
<b>3.8.4 Παρηγορητική Φροντίδα</b> .....	56
<b>3.8.5 Στοχευμένες και νέες θεραπείες για καρκίνο του πνεύμονα</b> .....	56
3.9 Πρόγνωση.....	61
<b>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	65
Κεφάλαιο 4 <sup>ο</sup> .....	67
<b>ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ</b> .....	67
4.1 Σκοπός.....	67
4.2 Δεδομένα και Μέθοδος .....	68
4.2.1 Βασική Μελέτη ενδιαφέροντος - Checkmate 017 .....	69
4.2.2 Προφίλ Ασφάλειας φαρμάκου.....	72
4.3 Μέθοδος.....	73
4.3.1 Μοντέλο Ανάλυσης.....	74
4.3.2 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και QoL.....	76
4.3.3 Εκτίμηση κόστους .....	83
4.3.4 Υπολογισμός του ICER: πρόσθετου κόστους ανά μονάδα αποτελεσματικότητας ..	96
4.3.5 Ανάλυση ευαισθησίας .....	97
Κεφάλαιο 5 <sup>ο</sup> .....	101
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	101
5.1 Συζήτηση .....	101
5.2 Συμπεράσματα.....	104
Βιβλιογραφία .....	107
Ξένη.....	107
Ελληνική.....	110
Διαδίκτυο .....	111
Παραρτήματα .....	115



## Συντομογραφίες

<b>ΑΕΠ</b>	Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν	<b>NSCLC</b>	Non-Small-Cell Lung Cancer
<b>ALK</b>	Αναπλαστική Κινάση Λεμφώματος	<b>NIV</b>	Nivolumab
<b>ΑΕ</b>	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>BSA</b>	Body Surface Area: επιφάνεια σώματος	<b>OS</b>	Overall Survival
<b>CBA</b>	Cost-Benefit Analysis	<b>ΟΗΕ</b>	Οργανισμός Ηνωμένων Εθνών
<b>CEA</b>	Cost-Effectiveness Analysis	<b>ΟΟΣΑ</b>	Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης
<b>CMA</b>	Cost-Minimization Analysis	<b>PD</b>	Progression of Disease: Πρόοδος Νόσου
<b>CUA</b>	Cost-Utility Analysis	<b>PFS</b>	Progression Free Survival
<b>CT-scan</b>	Computed Tomography scan: Αξονική Τομογραφία	<b>PD-L1</b>	Programmed death-ligand 1
<b>CHMP</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use: Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση	<b>PD-1</b>	Programmed death- 1
<b>DOC</b>	Docetaxel	<b>ΠΟΥ</b>	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
<b>ΕΣΥ</b>	Εθνικό Σύστημα Υγείας	<b>QALY</b>	Quality-Adjusted Life-Year: Ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group	<b>RCT</b>	Randomized Clinical Trial
<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor	<b>SoC</b>	Standard of Care
<b>EMA</b>	European Medicines Agency: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων	<b>SCLC</b>	Small-Cell Lung Cancer
<b>EUS</b>	Endoscopic Ultrasound	<b>SAE</b>	Serious Adverse Events
<b>EQ- VAS</b>	EQ-Visual Analogue Scale	<b>TNM</b>	Tumor Nodes Metastasis
<b>HRQoL</b>	Health Related Quality of Life	<b>PET-scan</b>	Positron Emission Tomography
<b>ICER</b>	Incremental Cost-Effectiveness Ratio	<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>KM</b>	Kaplan-Meier	<b>ΦΕΚ</b>	Φύλλο Εφημερίδας της Κυβέρνησης
<b>LY</b>	Life Years		
<b>MRI</b>	Magnetic Resonance Imaging: Μαγνητική Τομογραφία		

---

---

## **A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

---

## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>

### Εισαγωγή

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η αποτίμηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας Nivolumab σε σύγκριση με την πρότυπη θεραπεία Docetaxel ως δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς που πάσχουν από δευτεροπαθή πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα. Η ανάλυση βασίστηκε στη χρήση του μοντέλου Markov.

Η παρούσα πτυχιακή χωρίζεται στο θεωρητικό και στο ειδικό μέρος και περιέχει συνολικά 5 κεφάλαια. Στα επιμέρους κεφάλαια του θεωρητικού μέρους της εργασίας, αρχικά αναλύονται οι έννοιες της αποδοτικότητας και της ισότητας στην υγεία ενώ παρουσιάζονται στοιχεία που αφορούν τις δαπάνες υγείας στην Ελλάδα. Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά στις μεθόδους της οικονομικής αξιολόγησης καθώς και στη σημασία εφαρμογής τους για τη λήψη αποφάσεων στο σύστημα υγείας. Ακολουθεί, εκτενής παρουσίαση της ασθένειας του καρκίνου του πνεύμονα αναλύοντας επιδημιολογικά στοιχεία, τους αιτιολογικούς παράγοντες καθώς και τα χαρακτηριστικά της νόσου. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου που εφαρμόζεται σήμερα σύμφωνα με την κλινική πρακτική εστιάζοντάς κυρίως στις θεραπείες των ασθενών σε προχωρημένο στάδιο νόσου με πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που αποτελεί και τον πληθυσμό ενδιαφέροντος της παρούσας εργασίας.

Στο ειδικό μέρος της εργασίας, παρουσιάζεται αναλυτικά η εφαρμογή του μοντέλου Markov προκειμένου να γίνει η εκτίμηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας του Nivolumab έναντι του Docetaxel που είναι η καθιερωμένη θεραπεία (standard of care) για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC. Ακολουθεί η παρουσίαση των κλινικών στοιχείων αποτελεσματικότητας της θεραπείας ενώ παρουσιάζονται αναλυτικά τα στοιχεία κόστους όπως συλλέχθηκαν από την διαθέσιμη βιβλιογραφία και υπολογίστηκαν στην συνέχεια για τους σκοπούς της μελέτης. Από τα στοιχεία αυτά έγινε υπολογισμός του ICER ενώ λόγω της αβεβαιότητας του μοντέλου εφαρμόστηκε ανάλυση ευαισθησίας για συγκεκριμένες παραμέτρους.

Ακολουθούν τα αποτελέσματα της ανάλυσης και τα συμπεράσματα.

---

# ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ

## 2.1 Εισαγωγή

Το συνεχώς αυξανόμενο κόστος της φροντίδας υγείας απασχολεί το σύνολο των αναπτυγμένων χωρών. Η δημογραφική γήρανση, το αυξανόμενο προσδόκιμο ζωής, η μεταβολή του επιδημιολογικού προτύπου που οδηγεί στην αύξηση και επικράτηση των χρόνιων νοσημάτων, η διεύρυνση των κοινωνικών προσδοκιών καθώς και η ραγδαία ανάπτυξη της τεχνολογικής καινοτομίας δημιουργούν συνεχώς αυξανόμενες ανάγκες υγείας με αποτέλεσμα την αύξηση της δαπάνης υγείας.

Σύμφωνα με τον ΟΟΣΑ (*ΟΟΣΑ Health Statistics, 2015*) η δαπάνη υγείας μεγαλώνει, με ρυθμό μεγαλύτερο από την αύξηση του ΑΕΠ, γεγονός το οποίο, αποτελεί μείζον πρόβλημα λόγω των περιορισμένων διαθεσίμων πόρων, ιδίως με τη σημερινή οικονομική κατάσταση.

Η αναγκαιότητα για έλεγχο του κόστους και συγκράτηση της δαπάνης στην υγεία είναι αναγκαία και πιο επίκαιρη για κάποιους, ενώ για άλλους σημασία έχει ο επιμερισμός του κόστους. Είναι απαραίτητη συνεπώς, η λήψη σημαντικών αποφάσεων για την προαγωγή της οικονομικής αποδοτικότητας του συστήματος και ο σχεδιασμός πολιτικών υγείας με στόχο τη διασφάλιση του μέγιστου υγειονομικού οφέλους για τον πληθυσμό (ή μία ομάδα ασθενών) με το μικρότερο δυνατό κίνδυνο και με το χαμηλότερο δυνατό κόστος, δεδομένων των πόρων.

Τα οικονομικά της υγείας, και η χρήση της οικονομικής αξιολόγησης, έχουν σημαντική συμβολή στη λήψη αποφάσεων για την αποδοτική χρήση των πόρων και τη βελτίωση της κλινικής αποτελεσματικότητας των τεχνολογιών υγείας. Η χρήση της οικονομικής αξιολόγησης στις υπηρεσίες υγείας έχει σκοπό να αναδείξει αν οι πόροι κατανέμονται σε εκείνες τις θεραπευτικές προσεγγίσεις που επιφέρουν τη μεγαλύτερη δυνατή βελτίωση στην υγεία και στην ποιότητα ζωής του πληθυσμού.

Η οικονομική αξιολόγηση μπορεί να κατευθύνει τη λήψη αποφάσεων κατανομής πόρων, μέσα στα πλαίσια καθορισμένων προϋπολογισμών, σε εκείνες τις επιλογές που επιφέρουν τα μέγιστα δυνατά αποτελέσματα (*Κυριόπουλος, Νιάκας, 1994*).

---

## 2.2 Υγεία και δαπάνη υγείας

Σύμφωνα με τον ορισμό του ΠΟΥ, «Υγεία είναι μια κατάσταση πλήρους σωματικής, νοητικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι απλώς η απουσία νόσου ή αναπηρίας» ("*Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity.*") (WHO, 1946). Στόχος λοιπόν τόσο του οργανισμού όσο και όλων των ανεπτυγμένων κυρίως χωρών «είναι η επίτευξη από όλους τους ανθρώπους του υψηλότερου δυνατού επιπέδου υγείας».

Ο ορισμός αυτός της υγείας επιβάλλει την επικέντρωση στις διάφορες κατηγορίες των υγειονομικών αναγκών προκειμένου να προσφέρουμε ολοκληρωμένη φροντίδα υγείας. Όταν αναφερόμαστε στην κάλυψη των υγειονομικών αναγκών αναφερόμαστε στην ανάγκη **πρόληψης**, είτε αυτή είναι πρωτογενής, δευτερογενής ή τριτογενής, στην ανάγκη **πρώιμης διάγνωσης**, στην ανάγκη για **περίθαλψη**, στην ανάγκη για **αποκατάσταση** (ιατρική, σχολική, επαγγελματική και κοινωνική), στην ανάγκη για **νοσηλευτική φροντίδα**, στην ανάγκη για **αναπλήρωση εισοδήματος**, και τέλος στην ανάγκη για Εκπαίδευση και Έρευνα (Μπουρσανίδης, 2000). Ο βασικός σκοπός λοιπόν ενός συστήματος υγείας είναι να ικανοποιεί αυτές τις ανάγκες και να διασφαλίζει την κάλυψή τους για τον πληθυσμό που έχει υπ' ευθύνη του κατά το βέλτιστο και πιο δίκαιο τρόπο, αποτελώντας έτσι ένα βασικό θεσμό του κράτους που έχει ως απώτερο σκοπό τη διασφάλιση και βελτίωση του επιπέδου ευημερίας και ποιότητας ζωής του πληθυσμού.

Αναγνωρίζοντας λοιπόν ότι η κάλυψη των υγειονομικών αναγκών του πληθυσμού, απαιτεί την παρουσία ενός συστήματος, του Συστήματος Υγείας, γίνεται προφανές ότι οι εισροές του συστήματος και οι διαδικασίες που ακολουθούνται κατά την κατανάλωση των πόρων, είναι τα στοιχεία που θα παράγουν καλής ή όχι ποιότητας αποτελέσματα τόσο για τους φορείς του συστήματος (είτε αγοραστές, είτε πάροχοι), όσο και για το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο.

### 2.2.1 Αποδοτικότητα και ισότητα των συστημάτων υγείας

Ένα σύστημα υγείας, μπορεί να εξεταστεί σαν μακροοικονομική μονάδα, ως το σύστημα υγείας μιας χώρας με τις συνολικές δαπάνες υγείας αλλά και σαν μικροοικονομική μονάδα δηλαδή ως μονάδα παραγωγής και παροχής υπηρεσιών υγείας όπως για παράδειγμα συμβαίνει στα πλαίσια δράσης ενός νοσοκομείου. Είτε λοιπόν πρόκειται για μακροοικονομική είτε για μικροοικονομική μονάδα, βασική θέση κατέχουν οι έννοιες της **αποδοτικότητας** (*efficiency*) και της **ισότητας** (*equity*) των συστημάτων



---

υγείας αλλά και των μονάδων παραγωγής και παροχής υπηρεσιών υγείας. Κάποιοι μάλιστα θεωρούν ότι λόγω της ευρύτητας αλλά και της προτεραιότητας που δίνεται στην αποδοτικότητα έχει παραγκωνιστεί έντονα το θέμα της ισότητας (*Donaldson and Gerard, 1993*).

Ο όρος της **αποδοτικότητας** προέρχεται από τον Ιταλό οικονομολόγο Vilfredo Pareto σύμφωνα με τον οποίο, *η κατανομή των πόρων είναι άριστη όταν είναι δυνατόν να αλλάξουμε την κατανομή τους για να καλυτερεύσει η θέση ενός χωρίς να χειροτερεύσει η θέση κάποιου άλλου ανθρώπου (OHE, 2002)*. Το κριτήριο της αποδοτικότητας λοιπόν, ικανοποιείται όταν οι πόροι χρησιμοποιούνται, μέσα σε μια ορισμένη χρονική περίοδο, με τέτοιο τρόπο ώστε να είναι αδύνατο να βελτιωθεί η ευημερία κάποιου ατόμου χωρίς να μειωθεί η ευημερία κάποιου άλλου. Παραπλήσιος όρος, που μπορεί να ενσωματωθεί στην έννοια της αποδοτικότητας λοιπόν, είναι η **αποτελεσματικότητα** των θεραπευτικών παρεμβάσεων, η οποία αφορά κυρίως το μικρο-επίπεδο και επιχειρεί να αποδείξει, με το συνδυασμό υγειονομικών και οικονομικών αποτελεσμάτων, ότι η κατανομή των πόρων στο σύστημα υγείας οφείλει να λαμβάνει υπόψη το μέγιστο όφελος για λογαριασμό των ασθενών.

Στον χώρο της υγείας, η οικονομική αποδοτικότητα θεωρείται ότι επιτυγχάνεται, όταν οι πόροι κατανέμονται μεταξύ δράσεων υγείας με τέτοιο τρόπο που μεγιστοποιείται το όφελος. Στο ερώτημα «Ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος να δράσουμε, θέτοντάς ως δεδομένο ότι αξίζει να δράσουμε για ένα θέμα;», προηγείται το ερώτημα που θέτει η «*κατανεμητική αποδοτικότητα*» και το οποίο είναι «Αξίζει να δράσουμε;». Είναι εμφανές ότι στις κατευθύνσεις της δράσης, θεμελιώδη ρόλο διαδραματίζει η προοπτική που θέτει η ίδια η κοινωνία εντός της οποίας αναπτύσσεται η δράση, η οποία και έμμεσα ή/και άμεσα μπορεί να θέσει τις υγειονομικές ανάγκες που πρέπει να ικανοποιηθούν αλλά και να αξιολογήσει τελικά ως αποδοτική ή όχι την παρέμβαση των αρμοδίων φορέων.

Τα τελευταία χρόνια βλέπουμε να παρουσιάζονται αποτελεσματικά προγράμματα υγείας με πάρα πολύ υψηλό κόστος ενώ πολλές φορές να χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά σκευάσματα με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (*Chisholm et al. 2012, Ortegon et al. 2012*). Ανάλογες αποτελεσματικές θεραπείες όταν χρησιμοποιούνται σε ανεπτυγμένες χώρες είναι προσβάσιμες μόνο σε μικρά τμήματα του πληθυσμού λόγω του κόστους με αποτέλεσμα οι φαινομενικά υψηλότερες δαπάνες υγείας να μην αφορούν το σύνολο του κοινωνικού συνόλου (*Culyer, 2015*). Προκύπτει λοιπόν ότι αποτελεσματικότητα και αποδοτικότητα είναι δύο διαφορετικές έννοιες, με την αποτελεσματικότητα να εστιάζει μονομερώς στο τεχνικό κομμάτι μη συνυπολογίζοντας ποιους ωφελεί ενώ η αποδοτικότητα εμπεριέχει το στοιχείο της κατανομής και της

---

ισότητας. Η αναφορά επομένως της αποδοτικότητας στις υπηρεσίες υγείας δεν έχει ως στόχο τον έλεγχο του κόστους εις βάρος του κοινωνικού συνόλου. Αντίθετα έχει ως στόχο τον εξορθολογισμό των δαπανών ώστε να ωφελείται όσο το δυνατόν μεγαλύτερο κομμάτι του πληθυσμού.

Ο όρος της σχετιζόμενης με την υγεία **ισότητας** είναι μια αρκετά αφηρημένη έννοια και είναι σχετικά δύσκολο να προσδιοριστούν τα στοιχεία που την συνθέτουν. Σε ένα γενικό πλαίσιο, ισότητα σημαίνει να υπάρχει η ίδια δυνατότητα πρόσβασης (access equity) στις δομές υγείας για όλους, ανεξαρτήτως φύλου, πεποιθήσεων, οικονομικής κατάστασης και τόπου διαμονής. Παρόλα αυτά, στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας οδηγούν στο συμπέρασμα της ύπαρξης σοβαρών ανισοτήτων. Οι αντιθέσεις αυτές είναι ακόμα πιο έντονες στο εσωτερικό των χωρών ανάλογα με την κοινωνικοοικονομική τάξη των πολιτών.

Οι ιατρικές και κοινωνικές επιστήμες ασχολούνται όλο και περισσότερο με τον ορισμό και την μέτρηση της ισότητας ενώ οι οικονομολόγοι και πολιτικοί χρησιμοποιούν δείκτες ποιότητας ζωής στο σχεδιασμό και την αξιολόγηση κοινωνικής πολιτικής και πολιτικής υγείας. Άλλωστε, η σημασία που έχει για το άτομο η ποιότητα ζωής αναγνωρίζεται και προωθείται από τον ΟΗΕ μέσα από διάφορες διακηρύξεις και συμβάσεις (Νάκου, 2001). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η υγεία και η ποιότητα ζωής επηρεάζονται από ένα σύνολο παραγόντων όπως το εισόδημα και ο τρόπος διανομής του, η διατροφή, το εκπαιδευτικό, μορφωτικό και πολιτιστικό επίπεδο, ο τρόπος ζωής, οι κλιματολογικές συνθήκες, οι κοινωνικές σχέσεις, οι συνθήκες εργασίας και διαμονής και η ποιότητα της ιατροφαρμακευτικής και νοσοκομειακής περίθαλψης.

Μέχρι σήμερα έρευνες δείχνουν ότι οι ομάδες με χαμηλότερο επίπεδο ποιότητας υγείας έχουν λιγότερες πιθανότητες να επωφεληθούν από τις μεταρρυθμίσεις που πραγματοποιούνται. Μια πολιτική ίσων διακρίσεων με ιεράρχηση της κατανομής των πόρων προς όφελος των ομάδων αυτών θα μπορούσε να αμβλύνει τις υγειονομικές ανισότητες (Culyer, 2006). Ωστόσο το παραπάνω συμπέρασμα αγνοείται στη συζήτηση για την εξάλειψη των ανισοτήτων.

Το «Black report» του εθνικού συστήματος υγείας της Μεγάλης Βρετανίας (DHSS, 1980) περιόριζε τα μέτρα αντιμετώπισης στην ισότητα στην πρόσβαση ως δομή και όχι ως διαδικασία, αγνοώντας δηλαδή το πως ο πολίτης μπορεί να οδηγηθεί στην πρόσβαση, από ποια αφετηρία και με τι μετέπειτα αποτελέσματα. Αποτέλεσμα της παραπάνω επιλογής να οξύνεται τελικά το φαινόμενο των ανισοτήτων: στην περίπτωση του καρκίνου της μήτρας οι δαπάνες κατευθύνθηκαν στην επάνδρωση του συστήματος υγείας με γενικούς γιατρούς, αυξάνοντας έτσι τη δυνατότητα πρόσβασης, την οποία όμως

---

δεν ήταν σε θέση να εκμεταλλευτούν οι γυναίκες που προερχόταν από χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα (*Brown et al., 1997*). Σε περίπτωση που οι δαπάνες στρεφόταν στην πρόληψη και ενημέρωση (πρωτογενής περίθαλψη) θα υπήρχε καλύτερο αποτέλεσμα με μικρότερο κόστος (*Sassi et al., 2001*). Η επιλογή αυτή συνοψίζει τη φιλοσοφία της δεκαετίας του 90: υπέρογκες δαπάνες στις δομές με καμία μεταρρύθμιση της διαδικασίας και χωρίς να λαμβάνεται υπόψιν το αποτέλεσμα (*Sassi et al., 2001*).

Υπό το πρίσμα αυτό η ισότητα δε συμβαδίζει με την αποδοτικότητα, καθώς η γραμμική ερμηνεία της ισότητας οδηγεί σε ανισοβαρή κατανομή των δαπανών. Η παραδοσιακή οικονομική θεώρηση αναφέρει ότι όσο αυξάνεται η δυνατότητα κάλυψης του πληθυσμού τόσο αυξάνεται και το κόστος, άρα μειώνεται η αποδοτικότητα. Παρόλα αυτά η έννοια της αποδοτικότητας αφορά την όσο μεγαλύτερη κάλυψη κομματιών του πληθυσμού, με σταθερό το κόστος, είναι δηλαδή συνυφασμένη με την έννοια της ουσιαστικής ισότητας (*Reidpath et al., 2001*). Με μια διαφορετική ισότητα η οποία αποδέχεται την ύπαρξη ευνοϊκών διακρίσεων υπέρ των αδύναμων κοινωνικοταξικών ομάδων ώστε να επέλθει μια πιο δίκαιη κατάσταση.

Η ένταξη της ισότητας στα βασικά κριτήρια αξιολόγησης ενός συστήματος υγείας προϋποθέτει την παραδοχή ότι η υγεία αποτελεί κοινωνικό αγαθό. Η άποψη αυτή αναπτύχθηκε από τη σχολή της ισότητας. Σύμφωνα με τη σχολή αυτή η παραγωγή και η κατανομή των υπηρεσιών υγείας πρέπει να γίνεται με βάση τις πραγματικές ανάγκες των ασθενών. Η ισότητα συνδέεται λοιπόν με την έννοια της αποδοτικότητας διανομής, που επιδιώκει τη δίκαιη κατανομή των πόρων. Στον αντίποδα βρίσκεται η φιλελεύθερη άποψη, που θεωρεί ότι η κατανομή αυτή πρέπει να γίνεται όπως σε όλα τα καταναλωτικά αγαθά με βάση τη λειτουργία της αγοράς.

Σε όλες τις χώρες, ανάλογα με τη ιστορική και πολιτική συγκυρία, παρατηρείται ότι η ισότητα στην πρόσβαση ή την κατανάλωση των υπηρεσιών υγείας επιτυγχάνεται με παρεμβάσεις του κράτους. Οι παρεμβάσεις αυτές είναι σε διάφορα επίπεδα και εξαρτώνται από την μορφή των συστημάτων υγείας, το βαθμό άσκησης κοινωνικής πολιτικής και από την δομή του κοινωνικοπολιτικού συστήματος. Έχουν ωστόσο συχνά κοινό παρονομαστή τον έλεγχο της πλευράς της προσφοράς υπηρεσιών υγείας και τη μεγιστοποίηση της χρησιμότητας (utility)/ωφέλειας του κοινωνικού συνόλου. Η κατανομή των πόρων με στόχο την αύξηση της αποδοτικότητας και την απόδοση της μέγιστης ωφέλειας στο κοινωνικό σύνολο αποτελούν θεμελιώδεις στόχοι των συστημάτων υγείας, αλλά δεν μπορεί πάντα να διασφαλιστεί ότι η ολική χρησιμότητα κατανέμεται σύμφωνα με τις πραγματικές ανάγκες υγείας.

---

Έτσι, έχει διαπιστωθεί ότι στα συστήματα υγείας όπου επικρατούν οι μηχανισμοί της αγοράς υπάρχουν σημαντικές ανισότητες στην κατανάλωση των υπηρεσιών υγείας, με αποτέλεσμα το μεγαλύτερο μέρος της χρησιμότητας να κατανέμεται στις ανώτερες κοινωνικό-οικονομικές τάξεις (Γ. Τούντας, Ν.Α. Οικονόμου, 2007).

Αν και ο γενικός στόχος της μείωσης των ανισοτήτων στον τομέα της υγείας φαίνεται αδιαμφισβήτητος, οι έννοιες της δικαιοσύνης και οι τρόποι με τους οποίους θα πρέπει να εφαρμοστούν δεν είναι καθόλου σαφείς. Ακόμη πιο σημαντικό είναι ότι δεν υπάρχει συναίνεση ως προς τον τρόπο αντιμετώπισης των πολιτικών και ενδέχεται να προκαλέσουν σύγκρουση μεταξύ των στόχων της ισότητας και της αποτελεσματικότητας. Το δίλημμα για την ισότητα έναντι της αποτελεσματικότητας έχει ουσιαστικά αγνοηθεί στην πολιτική συζήτηση, οδηγώντας συχνά σε ασυντόνιστες κρίσεις στην ανάπτυξη πολιτικών υγείας.

### 2.2.3 Δαπάνες Υγείας

Η έννοια των δαπανών υγείας, αναφέρεται σε κάθε τύπο δαπάνης που γίνεται με πρωταρχικό σκοπό την βελτίωση ή την πρόληψη χειροτέρευσης της κατάστασης υγείας ενός ατόμου ή πληθυσμού. Ο ορισμός αυτός για τις δαπάνες υγείας επιτρέπει την μετρησιμότητα των οικονομικών δραστηριοτήτων (δράσεων υγείας) ανάλογα με τον πρωταρχικό σκοπό αλλά και τα αποτελέσματα που παράγονται από το σύστημα υγείας. Η έννοια των δραστηριοτήτων σχετίζεται και με την εξυπηρέτηση του πρωταρχικού σκοπού του συστήματος υγείας αλλά αφορά και δραστηριότητες που αναλαμβάνονται προκειμένου να βελτιωθεί ή και να διατηρηθεί ένα επίπεδο υγείας (*Canadian Institute for Health Information, 2002*).

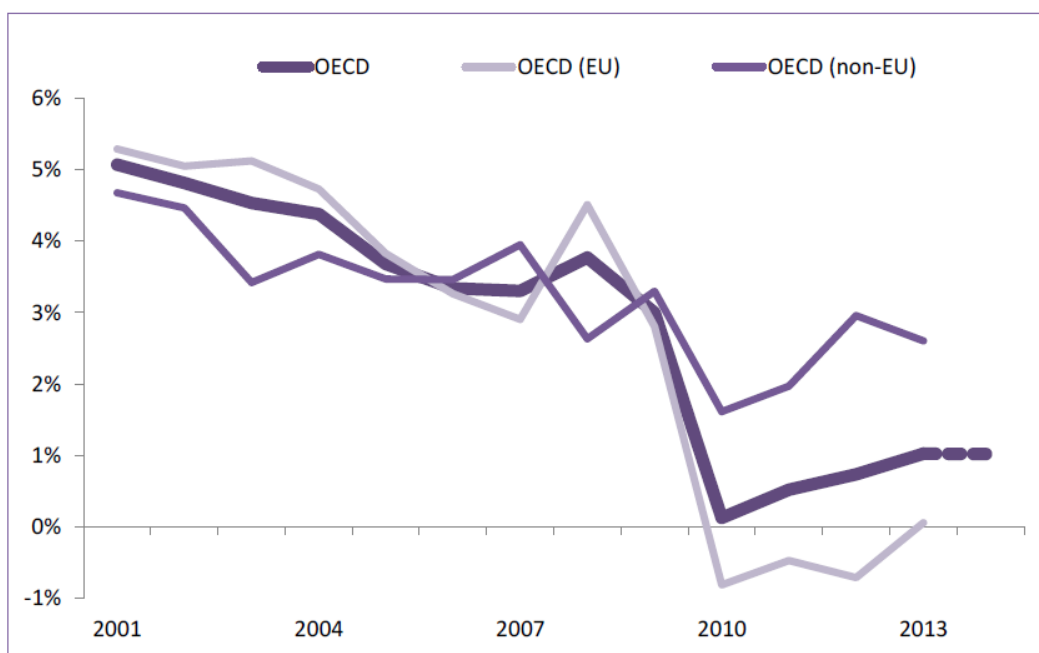
Οι δαπάνες υγείας μπορούν σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις κύριες κατηγορίες δαπανών:

- **Ιατρικές Δαπάνες**, οι οποίες αναφέρονται σε αμοιβές γιατρών, έξοδα μεταφοράς ασθενών, έξοδα για διάφορες θεραπείες π.χ. λουτροθεραπείες κ.ά.
- **Νοσοκομειακές Δαπάνες**, που αφορούν έξοδα νοσηλείας, δαπάνες επεμβάσεων, δαπάνες φαρμάκων, δαπάνες παρακλητικών εξετάσεων κ.ά.
- **Φαρμακευτικές Δαπάνες**, οι οποίες αφορούν δαπάνες για φάρμακα, οπτικά και ορθοπεδικά.

Η αύξηση των δαπανών υγείας διεθνώς αποτελεί πηγή ανησυχίας για τις κυβερνήσεις, οι οποίες αναζητούν πολιτικές για την αναχαίτιση της εν λόγω αύξησης, στον βαθμό που η διόγκωση των συνολικών δαπανών αντανακλά μία άνοδο και των δημοσίων δαπανών

υγείας.

Σύμφωνα με στοιχεία του ΟΟΣΑ οι δαπάνες για την υγεία αυξήθηκαν ελαφρώς το 2013, με προκαταρκτικές εκτιμήσεις που δείχνουν τη συνέχιση αυτής της τάσης το 2014. Η αργή άνοδος έρχεται μετά την αναστολή της ανάπτυξης των δαπανών για την υγεία το 2010 μετά την παγκόσμια χρηματοπιστωτική και οικονομική κρίση. Ωστόσο, πολλές ευρωπαϊκές χώρες συνέχισαν να βλέπουν ανάπτυξη κάτω από τον μέσο όρο του ΟΟΣΑ.

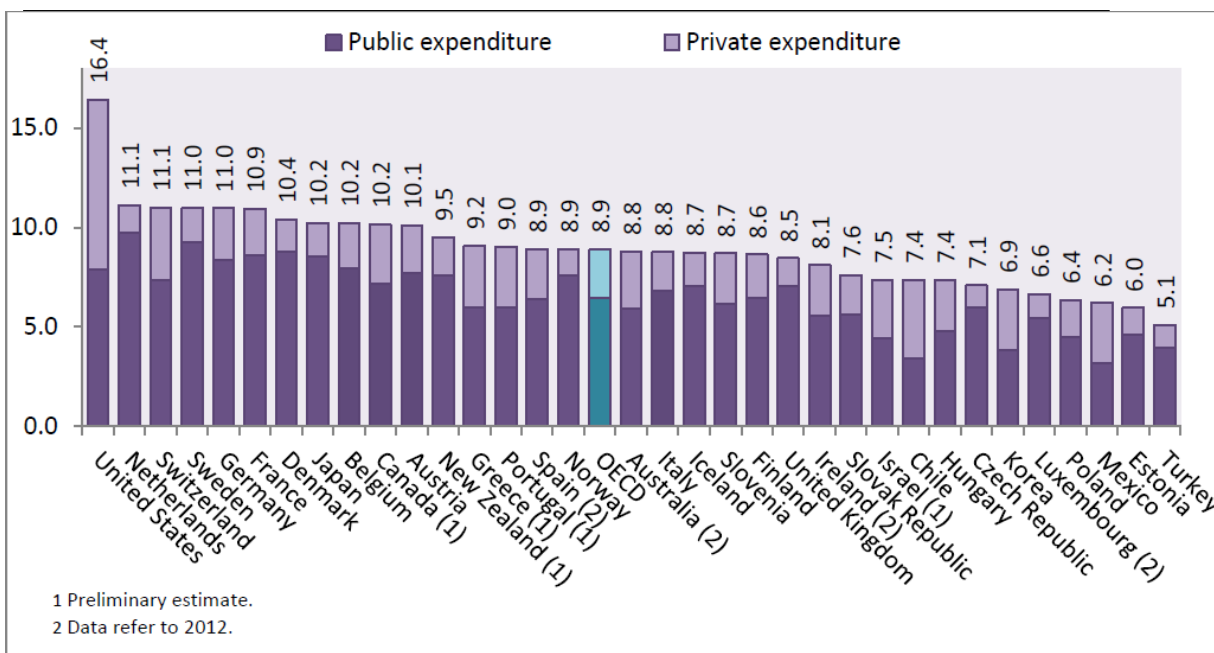


**Διάγραμμα 2.2**

Μέση ετήσια αύξηση των κατά κεφαλήν δαπανών για την υγεία, σε πραγματικούς όρους, 2001-2014

Πηγή: OECD Health Statistics 2015

Οι δαπάνες για την υγεία εκτιμάται ότι αυξήθηκαν κατά 1,0% σε πραγματικούς όρους σε όλες τις χώρες του ΟΟΣΑ το 2013, από 0,7% το 2012 και σχεδόν μηδενική ανάπτυξη το 2010 (Διάγραμμα 2.2). Ωστόσο, οι ρυθμοί ανάπτυξης το 2013 παρέμειναν πολύ κάτω από τα επίπεδα πριν από την κρίση: μεταξύ του 2000 και του 2009 η μέση αύξηση των δαπανών για την υγεία έφθασε στο 3,8%. Οι εκτιμήσεις για δώδεκα χώρες του ΟΟΣΑ υποδηλώνουν ότι η αργή αναπτυξιακή τάση συνεχίστηκε το 2014 με μια αύξηση των δαπανών για την υγεία κατά περίπου 1,0% (Διάγραμμα 2.3) (OECD Health Statistics 2015).



### Διάγραμμα 2.3

Οι δαπάνες για την υγεία (εξαιρούνται οι επενδύσεις) ως ποσοστό του ΑΕΠ, χώρες του ΟΟΣΑ, 2013

Πηγή: OECD Health Statistics 2015

Περισσότερες δαπάνες για την υγεία ή περισσότεροι άνθρωποι ή κατανάλωση περισσότερων φυσικών πόρων δεν σημαίνει απαραίτητα καλύτερες επιδόσεις. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η κατάταξη των χωρών εμφανίζεται διαφορετικά. Σε ολόκληρο τον ΟΟΣΑ, οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής έχουν έντονο ενδιαφέρον να καταλάβουν πόσο καλή είναι η υγεία του πληθυσμού τους και πόσο καλά τα συστήματα υγείας τους είναι σε θέση να αποδώσουν καλά αποτελέσματα. Μια ματιά σε δείκτες δείχνει ότι έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος.

Οι άνθρωποι στις χώρες του ΟΟΣΑ ζουν περισσότερο από ποτέ, με προσδόκιμο ζωής που πλέον υπερβαίνουν κατά μέσο όρο τα 80 χρόνια, χάρη στη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και της ζωής αλλά και στην πρόοδο στην υγειονομική περίθαλψη. Ενώ το μέσο δημόσιο μερίδιο των δαπανών για την υγεία παρέμεινε σταθερό (γύρω στο 73%), η ανάγκη μείωσης των δημοσίων ελλειμμάτων σε ορισμένες χώρες οδήγησε σε στροφή προς ιδιωτικές πηγές χρηματοδότησης μέσω αλλαγών στο δικαίωμα, τροποποιήσεις στη δέσμη παροχών και εισαγωγή ή επέκταση των τελών χρήσης.

Σε όλους τους τομείς του συστήματος υγείας παρατηρήθηκαν μειώσεις στην ανάπτυξη σε σχέση με τα επίπεδα πριν από την κρίση. Το τέλος των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας για ορισμένα φάρμακα μαζί με πολιτικές περιορισμού του κόστους σε πολλές χώρες έχει μειώσει τις δαπάνες για φαρμακευτικά προϊόντα σε πραγματικούς όρους. Οι δαπάνες για υπηρεσίες πρόληψης έχουν επίσης μειωθεί γενικά. Η απομόνωση από ορισμένες χώρες ορισμένων υπηρεσιών πρωτοβάθμιας φροντίδας έχει οδηγήσει σε

---

λιγότερο σημαντικές μειώσεις στην αύξηση των δαπανών στον τομέα των εξωτερικών ασθενών. Εκτός του ΟΟΣΑ, οι δαπάνες για την υγεία έχουν αυξηθεί ραγδαία σε χώρες όπως η Κίνα και η Ινδονησία, καθώς η προσέγγιση προς την καθολική κάλυψη υγείας παραμένει.

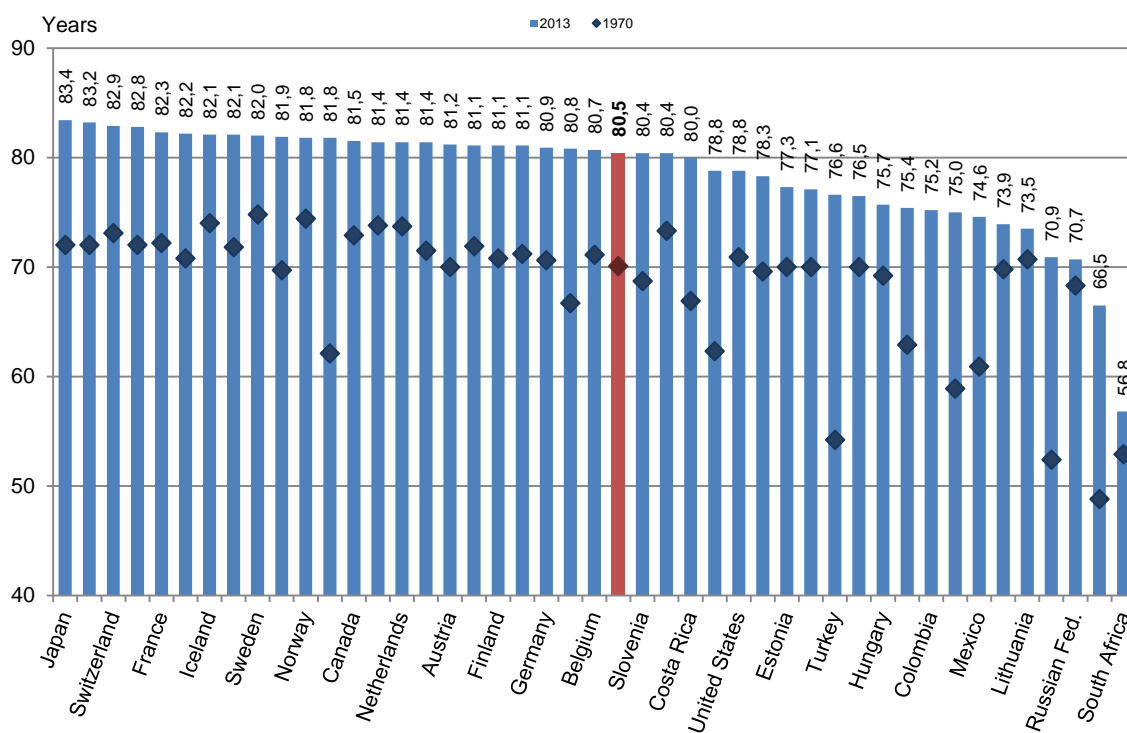
Η υγεία παρέχεται στους πολίτες, μέσα από ένα οργανωμένο σύστημα, το σύστημα υγείας. Εφόσον πρόκειται για σύστημα, απαιτείται προσοχή τόσο στην διάσταση της δομής όσο και της διαδικασίας, αφού αυτή αφορά τον τρόπο με τον οποίο συνδιαρθρώνονται οι δομές του συστήματος για την παραγωγή ενός αποτελέσματος.

Η διεθνής πρακτική απέδειξε ότι ο έλεγχος του κόστους από μόνος του δεν είναι αποτελεσματικός εκτός εάν οδηγεί στην αύξηση της αποδοτικότητας των συστημάτων υγείας. Ελέγχοντας τον ρυθμό αύξησης των δαπανών υγείας και με δεδομένους πόρους, ποιος είναι ο αποδοτικότερος τρόπος διάθεσης κατανομής και χρήσης τους; Ο στόχος των συστημάτων υγείας, τα τελευταία χρόνια, είναι να χρησιμοποιηθούν αποδοτικά τα στοιχεία της δομής του συστήματος, τα οποία μέσω της ορθολογικής εφαρμογής διαδικασιών θα οδηγήσουν στην αποδοτικότητα των συστημάτων και την ποιοτική παροχή υπηρεσιών υγείας στον πολίτη.

## 2.2.4 Παράγοντες που επηρεάζουν τις δαπάνες υγείας

Παράγοντες όπως η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, η γήρανση του πληθυσμού, η αλλαγή του επιδημιολογικού προτύπου με την αύξηση των χρόνιων παθήσεων και τέλος η ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας έχουν οδηγήσει σε αύξηση των δαπανών υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο πιέζοντας τις σύγχρονες κοινωνίες προς αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού.

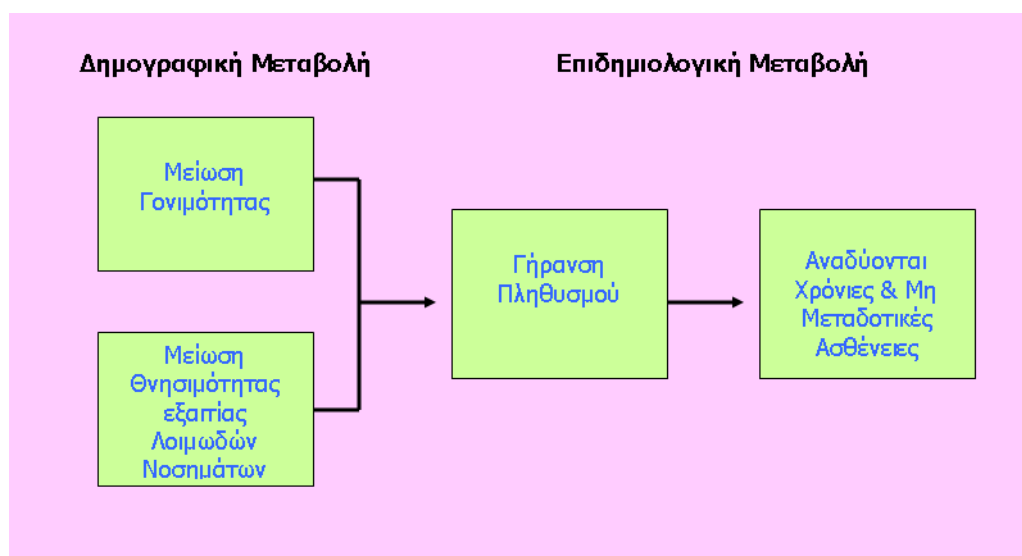
Το προσδόκιμο ζωής συνεχίζει να αυξάνεται συνεχώς στις χώρες του ΟΟΣΑ, με μέσο όρο αύξηση της τάξης των 3 μηνών κάθε χρόνο, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις επιβράδυνσης. Το 2013, το προσδόκιμο ζωής κατά μέσο όρο σε όλες τις χώρες του ΟΟΣΑ έφτασε τα 80,5 έτη, ενώ για το 2014 τα έτη ζωής έφτασαν τα 80,9 δηλαδή αύξηση άνω των δέκα ετών από το 1970 (Διάγραμμα 2.4). Η Ιαπωνία, η Ισπανία και η Ελβετία οδηγούν την μεγάλη ομάδα 25 χωρών του ΟΟΣΑ, με το προσδόκιμο ζωής υπερβαίνει πλέον τα 80 χρόνια. Μια δεύτερη ομάδα, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών, τη Χιλή και ορισμένες χώρες της Κεντρικής της Ανατολικής Ευρώπης, έχει προσδόκιμο ζωής μεταξύ 75 και 80 ετών. Αυτό το κέρδος σε μακροζωία μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες όπως η βελτίωση του τρόπου ζωής, η καλύτερη εκπαίδευση και πρόοδο στην φροντίδα υγείας (*Health at a Glance, OECD 2015 and 2016*).



Διάγραμμα 2.4: Προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση, 1970 και 2013 (ή πλησιέστερα έτη)



Ένας άλλος παράγοντας που σχετίζεται άμεσα με τον τρόπο ζωής είναι η **αλλαγή του επιδημιολογικού προτύπου** και κατ' επέκταση οι χρόνιες ασθένειες και νοσήματα (Σχήμα 2.1), που απαιτούν μακροχρόνια φροντίδα υγείας με νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν αναπτυχθεί και οδηγούν στην αύξηση του κόστους υγείας κυρίως των χρόνιων ασθενών που συνεχώς καταναλώνουν πόρους (Σούλης, 1998). Ο καταναλωτικός τρόπος ζωής και οι συνθήκες διαβίωσης στις βιομηχανικές χώρες φαίνονται να έχουν αυξήσει τις χρόνιες ασθένειες και νοσήματα, που απαιτούν μακροχρόνια φροντίδα υγείας. Είναι γεγονός ότι η θεραπευτική εξέλιξη δεν οδήγησε σε πλήρη ίαση και αποθεραπεία, παρόλα αυτά επιμήκυνε σημαντικά τη διάρκεια ζωής των πασχόντων.



Σχήμα 2.1: Δημογραφική και Επιδημιολογική Μεταβολή

Ένας επίσης σημαντικός παράγοντας που φαίνεται να επιδρά στην αύξηση των δαπανών υγείας είναι η **γήρανση του πληθυσμού**. Είναι γεγονός ότι ο πληθυσμός άνω των 65 ετών σημείωσε μεγάλη αύξηση τα τελευταία χρόνια και πολλές ήταν οι έρευνες οι οποίες επιβεβαίωσαν την κλασική άποψη περί επίπτωσης της γήρανσης του πληθυσμού στην κατανάλωση υπηρεσιών υγείας (Σούλης, 1998). Στον αντίποδα αυτής της άποψης, παρουσιάζονται άλλοι επιστήμονες οι οποίοι υποστηρίζουν ότι η γήρανση του πληθυσμού έχει υπερεκτιμηθεί ως παράγοντας επιβάρυνσης του κόστους των υπηρεσιών υγείας. Η γήρανση του πληθυσμού μάλιστα, φαίνεται να επιβαρύνει περισσότερο τον κλάδο των συντάξεων παρά τον κλάδο της υγείας. Επιπλέον, ο γερασμένος πληθυσμός είναι πιο υγιής τώρα, μένει στην αγορά εργασίας και κατά συνέπεια προσφέρει για περισσότερα χρόνια. Το δε υψηλό κόστος υγείας, φαίνεται μάλλον να συνδέεται και να αυξάνεται κατά την προσπάθεια ανακούφισης ασθενών που τελικά καταλήγουν, γεγονός που δεν φαίνεται να παρουσιάζει αιτιακή σχέση με τον ηλικιακό παράγοντα (Σούλης, 1998).

---

**Η εξάπλωση της κοινωνικής ασφάλισης** αποτελεί ένα ακόμα παράγοντα που θεωρείται ότι σχετίζεται με την αύξηση των δαπανών υγείας. Είναι κοινός τόπος στην συζήτηση που γίνεται στις μέρες μας, ότι ο πολίτης όπως και οι επαγγελματίες υγείας, δεν είναι ιδιαίτερα ενήμεροι για το κόστος της περίθαλψης. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται “...οι περισσότεροι πολίτες δεν έχουν ιδέα για το ύψος της συνεισφοράς τους στον εθνικό λογαριασμό υγείας” (*National Center for Policy Analysis, 1995*).

Γενικά, η κοινωνική ασφάλιση φαίνεται να έχει λειτουργήσει αρνητικά αφού τα ιατρικά έξοδα επωμίζεται ο ασφαλιστικός φορέας στον οποίο ανήκει ο πολίτης, ενώ η αύξηση του κατά κεφαλήν εισοδήματος, επέτρεψε την μεγαλύτερη κατανάλωση υπηρεσιών υγείας και εκτός των ασφαλιστικών οργανισμών με αποτέλεσμα την αύξηση της ιδιωτικής δαπάνης.

Τέλος, ένας παράγοντας που συνδέεται με την ιατρική θεραπευτική πράξη είναι ο παράγοντας **της βιοϊατρικής τεχνολογίας**, όχι μόνο ως προς την εξέλιξη και υιοθέτησή της αλλά και ως προς την αλόγιστη και μη ορθολογική της χρήση. Οι οικονομολόγοι στην προσπάθειά τους να εξηγήσουν την υιοθέτηση της βιοϊατρικής τεχνολογίας έχουν δημιουργήσει τρία μοντέλα νοσοκομειακής συμπεριφοράς τα οποία σχετίζονται με τρία διαφορετικά κριτήρια: το κριτήριο της τιμής, το κριτήριο της τεχνολογίας και το κριτήριο της χρησιμότητας. Πιο συγκεκριμένα:

- Το μοντέλο του ανταγωνισμού στην τιμή, υποθέτει ότι το νοσοκομείο αντιμετωπίζει μια μείωση στην καμπύλη της ζήτησης και κατά συνέπεια μειώνονται τα έσοδά του. Προκειμένου να αυξήσει τα έσοδα, το νοσοκομείο αγοράζει νέα τεχνολογία και αυξάνει την ζήτηση.
- Το μοντέλο του ανταγωνισμού στην τεχνολογία, προκύπτει από την θεωρία μεγιστοποίησης των πωλήσεων των υπηρεσιών υγείας και την θεωρία του καταναλωτισμού. Έτσι στο μοντέλο αυτό, το νοσοκομείο υιοθετεί την τεχνολογία προκειμένου είτε να είναι αυτό το πρώτο που θα την διαθέσει στα όρια μιας γεωγραφικής περιοχής, είτε για να μην υστερεί σε σχέση με τα άλλα νοσοκομεία της περιοχής του.
- Το μοντέλο της μεγιστοποίησης της χρησιμότητας. Στο μοντέλο αυτό η τεχνολογία εξετάζεται και τελικά υιοθετείται, εφόσον παράγονται καλύτερα υγειονομικά αποτελέσματα και εφόσον καλύπτεται μεγαλύτερο τμήμα του πληθυσμού (*Anderson and Steinberg, 1994*).

Στην άποψη της θέσπισης κριτηρίων για την υιοθέτηση της νέας τεχνολογίας, φαίνεται να συμφωνούν και άλλοι επιστήμονες, οι οποίοι υποστηρίζουν ότι η υιοθέτηση της τεχνολογίας δεν αυξάνει το νοσοκομειακό κόστος, αφού η υιοθέτησή της ή μη από μια μονάδα υγείας, θα

---

πρέπει να στηρίζεται στην πρότερη αξιολόγησή της. Η προηγμένη τεχνολογία μπορεί να μειώσει το κόστος, αλλά εάν η τεχνολογία που ήδη διαθέτει η μονάδα έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την νέα τεχνολογία, τότε αυτή δεν θα πρέπει να υιοθετηθεί (Normand, 1998).

### 2.3 Η λήψη αποφάσεων στο σύστημα υγείας

Στόχος των υγειονομικών συστημάτων είναι η ικανοποίηση των αναγκών υγείας των πολιτών. Οι υγειονομικές ανάγκες, όμως, αυξάνονται συνεχώς, ενώ αντίθετα οι πόροι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε κάθε υγειονομικό σύστημα, είναι περιορισμένοι και δεν αυξάνονται με τον ίδιο ρυθμό. Το οικονομικό πρόβλημα που αντιμετωπίζει κάθε κοινωνία εξαιτίας της διαφοράς που υπάρχει μεταξύ του πλήθους των αναγκών που οι άνθρωποι επιθυμούν να ικανοποιήσουν και της περιορισμένης ποσότητας των αγαθών που υπάρχουν για την ικανοποίηση των αναγκών αυτών, υπάρχει και στην υγεία. Αυτό αποτελεί μεγάλη δυσκολία για αυτούς που καλούνται να πάρουν αποφάσεις σχετικά με τα υγειονομικά προγράμματα, καθώς απαιτείται να κάνουν επιλογές ανάμεσα σε προγράμματα και υπηρεσίες υγείας (Μίτσουλη Ελισάβετ, 2004).

Η λήψη αποφάσεων στην υγεία αποτελεί μια σύνθετη και κρίσιμη διαδικασία της λειτουργίας του συστήματος. Βασίζεται στην αρχή της μεγιστοποίησης του παραγομένου αποτελέσματος με βάση τους δεδομένους πόρους. Με άλλα λόγια αποσκοπεί στην παροχή επαρκούς και ποιοτικής δέσμης υπηρεσιών υπό τους περιορισμούς των προϋπολογισμών υγείας. Ωστόσο, κάθε απόφαση για την υγεία έχει περαιτέρω οικονομικές και κοινωνικές επιδράσεις όχι μόνο στο άτομο που κάνει χρήση της υπηρεσίας υγείας, αλλά σε όλο το κοινωνικό σύνολο.

Όταν ένα άτομο αντιμετωπίζει κάποιο πρόβλημα υγείας και απαιτείται να κάνει χρήση μίας θεραπευτικής προσέγγισης, κάποιος άλλος, σε ανώτερο επίπεδο στο σύστημα υγείας, έχει αποφασίσει για την κατανομή πόρων στη συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση, ώστε η χρήση της να είναι εφικτή. Η απόφαση αυτή πρέπει να συνδυάζει την ποιότητα της υπηρεσίας υγείας, να ανταποκρίνεται στις προσδοκίες και ανάγκες του ασθενή και ταυτόχρονα να καθιστά οικονομικά βιώσιμο το σύστημα υγείας. Κάθε απόφαση, δηλαδή, που λαμβάνεται με γνώμονα το υγειονομικό όφελος, πρέπει να πληρεί και τις προϋποθέσεις για ορθολογική κατανομή των πόρων.

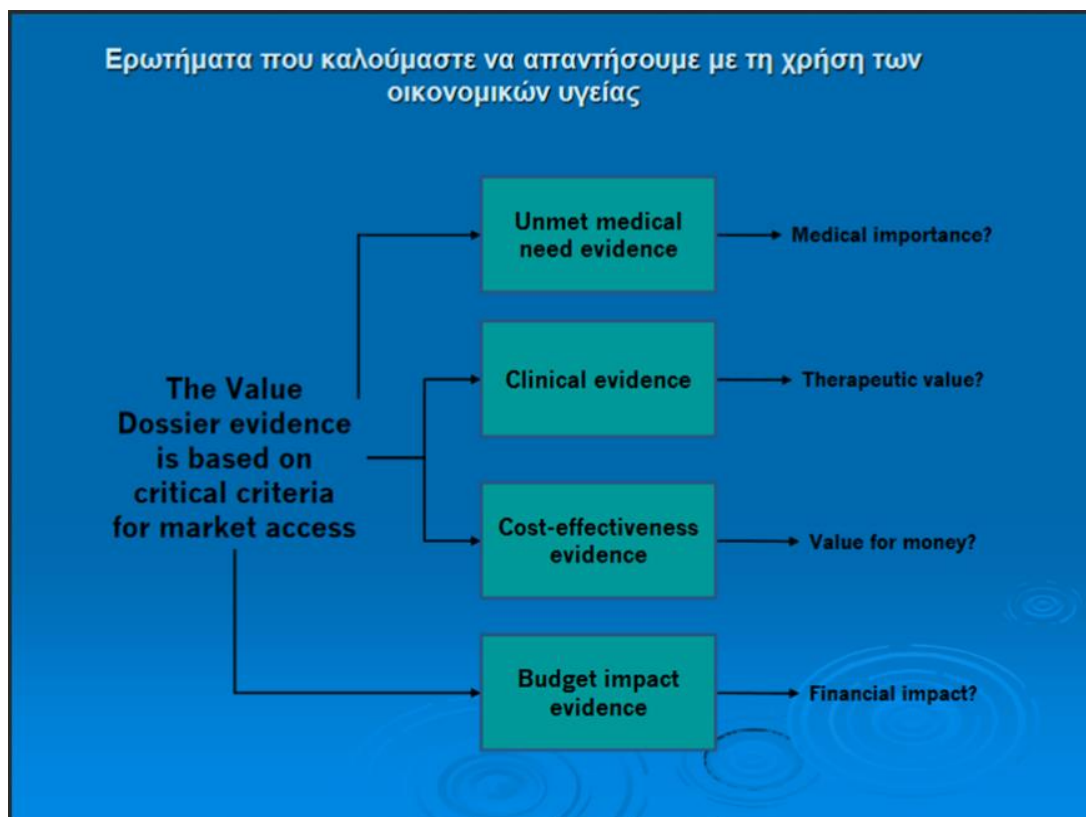
### 2.3.1 Η χρησιμότητα της οικονομικής ανάλυσης στη λήψη αποφάσεων στο σύστημα υγείας

Η οικονομική σκέψη στην παροχή υπηρεσιών υγείας χρειάζεται για να καλύψει το κενό στη λήψη απόφασης κατανομής πόρων. Χωρίς αυτήν, θα ξοδεύονταν τεράστια ποσά για να σωθεί μία ζωή με ένα συγκεκριμένο τρόπο, ενώ, με κάποιον άλλο τρόπο, θα μπορούσαν να σωθούν περισσότερες ζωές. Είναι εμφανής λοιπόν, η ανάγκη μερισμού των υπηρεσιών υγείας, καθώς οι πόροι είναι πεπερασμένοι και η επιλογή αποτελεί ανάγκη.

Τα Οικονομικά της Υγείας είναι η επιστήμη που ασχολείται με την επιλογή, αξιολόγηση και την κατανομή των περιορισμένων πόρων στο σύστημα υγείας ώστε να εξασφαλίζεται με τον καλύτερο δυνατό τρόπο η βελτίωση της υγείας του πληθυσμού (Υφαντόπουλος, 2003).

Οι σημαντικές αποφάσεις που πρέπει να ληφθούν στο πλαίσιο ενός οργανωμένου συστήματος υγείας αφορούν:

- Στην κάλυψη (αποζημίωση του κόστους μιας υγειονομικής παρέμβασης (διαγνωστικής, προληπτικής, θεραπευτικής, αποκατάστασης κλπ.)
- Στην ορθολογική και αποδοτική κατανομή των σπάνιων πόρων



Σχήμα 2.2: Ερωτήματα που καλούμαστε να απαντήσουμε με τη χρήση των οικονομικών υγείας.

---

Ένα κατάλληλο εργαλείο για ορθολογική κατανομή των πόρων είναι η οικονομική αξιολόγηση η οποία γίνεται με σκοπό να αποδείξει αν οι εξεταζόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν σπαταλούν πόρους υγείας.

Η λήψη αποφάσεων στις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες αποτελεί μια δομημένη διαδικασία και στηρίζεται κατά κύριο λόγο στην οικονομική αξιολόγηση των παρεμβάσεων υγείας. Στην τελική απόφαση υπεισέρχονται και κοινωνικά και κριτήρια αξίας. Σε μια σειρά από χώρες όπως Ολλανδία, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία, Βέλγιο, Νορβηγία, Πορτογαλία, Καναδάς, Δανία, Σουηδία, Φιλανδία και Ηνωμένο Βασίλειο προαπαιτείται οικονομική αξιολόγηση των παρεμβάσεων υγείας, πριν την αποζημίωση και ένταξη τους στο σύστημα. Αρκετές από τις παραπάνω χώρες έχουν δημιουργήσει ειδικούς μηχανισμούς με αποκλειστικό αντικείμενο ασχολίας της οικονομική αξιολόγηση των παρεμβάσεων υγείας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το National Institute of Clinical Excellence (NICE) στην Αγγλία.

## 2.4 Οικονομική Αξιολόγηση

Η ανάγκη για περισσότερο αποτελεσματικές παρεμβάσεις υγείας, σε συνδυασμό με τον περιορισμό των διαθέσιμων χρηματικών πόρων στις τρέχουσες οικονομικές συνθήκες κάνει απαραίτητη την εφαρμογή της οικονομικής αξιολόγησης ως εργαλείο για την λήψη αποφάσεων στην υγεία με στόχο την καλύτερη κατανομή των πόρων (*Torrance, G., 1986*).

Η εισαγωγή της οικονομικής αξιολόγησης στην υγεία οφείλεται κυρίως στην συνειδητοποίηση ότι οι πόροι δεν είναι ανεξάντλητοι. Σύμφωνα με τον David Elly (*Sperry, 1997*) «οι ιατρικές παρεμβάσεις έχουν κόστος, οι άνθρωποι δεν είναι πάμπλουτοι και οι προϋπολογισμοί των προγραμμάτων υγείας είναι περιορισμένοι. Έτσι, για κάθε υπηρεσία υγείας αξίας 1 δολαρίου που καταναλώνεται πληρώνεται 1 δολάριο».

Η οικονομική αξιολόγηση, ως εργαλείο της οικονομικής επιστήμης, αποτελεί ένα σύνολο τεχνικών συγκριτικής ανάλυσης των εναλλακτικών ιατρικών μέτρων, θεραπειών και προγραμμάτων υγείας σε σχέση με τα κόστη τους, μετρούμενα σε χρηματικές μονάδες και τα αποτελέσματά τους, μετρούμενα σε χρηματικές ή φυσικές μονάδες (π.χ. επιπλέον χρόνια ζωής). Προσδιορίζει στην ουσία την αποδοτικότητα ενός συστήματος, ενός προγράμματος ή μιας παρέμβασης και αποτελεί τη σχέση κόστους ευκαιρίας, όπου το κόστος είναι η νομισματική αξία των χρησιμοποιούμενων εισροών για την πραγματοποίηση μιας διαδικασίας και το όφελος όσο και τα αποτελέσματα είναι οι εκροές.

Η εισαγωγή της οικονομικής αξιολόγησης στην υγεία οφείλεται κυρίως στην

---

συνειδητοποίηση ότι οι πόροι δεν είναι ανεξάντλητοι.

Η οικονομική αξιολόγηση των προγραμμάτων υγείας αποβλέπει στη συστηματική ανάλυση του κόστους των επιπτώσεων στην υγεία των υπό σύγκριση προγραμμάτων. Είναι σημαντικό να θεωρηθεί η παροχή υπηρεσιών υγείας υπό το πρίσμα οικονομικής διαχείρισης και οικονομικής εκτίμησης αποτελεσμάτων (*Torrance, G., 1986*). Αυτό βοηθάει στην τελική επιλογή (χρηματοδότηση) εκείνων των προγραμμάτων που μεγιστοποιούν τα οφέλη για τους χρήστες, τους παραγωγούς υπηρεσιών υγείας και το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο, σε συνάρτηση πάντα με τους διαθέσιμους πόρους. Έτσι, η οικονομική αξιολόγηση μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο λήψης αποφάσεων στο πλαίσιο μιας ορθολογικής πολιτικής υγείας (*Johannesson, M., Jonsson, B. Karlsson, G., 1966*).

Η επιλογή μεταξύ προγραμμάτων υγείας προϋποθέτει μια σύγκριση αυτών ως προς την οικονομική αποδοτικότητα και την κοινωνική δικαιοσύνη. Ένα πρόγραμμα πρέπει να προσφέρει μεγαλύτερες βελτιώσεις στην αποδοτικότητα, αλλά να είναι και κοινωνικά δίκαιο. Η επιλογή είναι πολύ δύσκολη, ιδίως στην κάλυψη του δεύτερου κριτηρίου, γιατί απαιτεί όχι μόνο τον υπολογισμό του αριθμού των ατόμων που ωφελούνται, αλλά και την αξία των βελτιώσεων της υγείας που ωφελούν διαφορετικά άτομα.

Με βάση το δείκτη που χρησιμοποιείται για την ανάλυση του αποτελέσματος μιας παρέμβασης διακρίνονται οι εξής μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης:

- Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (*Cost-minimization, CMA*)
- Ανάλυση κόστους - οφέλους (*Cost-benefit, CBA*)
- Ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας (*Cost-effectiveness, CEA*)
- Ανάλυση κόστους – χρησιμότητας (*Cost-utility, CUA*)

Η μέτρηση του κόστους είναι παρόμοια, ανεξάρτητα από το είδος ανάλυσης που πραγματοποιείται, ενώ η μέτρηση των αποτελεσμάτων υγείας γίνεται με διαφορετικό τρόπο σε κάθε μια μέθοδο με βασική διαφορά τις διαφορετικές μονάδες μέτρησης των αποτελεσμάτων της εκάστοτε παρέμβασης.

Η ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους χρησιμοποιείται για να δείξει ποια παρέμβαση κοστίζει λιγότερο ενώ υπάρχει ισοδυναμία ως προς το αποτέλεσμα, αγνοώντας το όφελος των παρεμβάσεων.

Η ανάλυση κόστους –οφέλους απαιτεί την αποτίμηση της αξίας του αποτελέσματος σε χρηματικές μονάδες (*willingness to pay*). Το μεγάλο μειονέκτημα της ανάλυσης κόστους οφέλους είναι ότι δεν είναι εύκολη η αποτίμηση κάποιων επιπτώσεων σε χρήμα, όπως π.χ. η μεταβολή της ποιότητας ζωής, με αποτέλεσμα οι επιπτώσεις αυτές να παραλείπονται από την ανάλυση αυτή (*Σουλιώτης, 2003*). Η δυσκολία στη μετατροπή των αποτελεσμάτων σε

---

χρηματικές μονάδες οδηγεί στη χρήση της ανάλυσης κόστους – αποτελεσματικότητας.

Στην *ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας*, η μέτρηση της αποτελεσματικότητας είναι σε φυσικές μονάδες κλινικού αποτελέσματος όπως π.χ. τα κερδισμένα έτη ζωής ή μεταβολή της αρτηριακής πίεσης. Το μεγάλο πλεονέκτημα της ανάλυσης CEA έγκειται στο ότι η ανθρώπινη ζωή και τα υγειονομικά αποτελέσματα δεν αποτιμώνται σε χρήμα, ενώ μόνο συστήματα, τεχνολογίες, προγράμματα ή υπηρεσίες με κοινές μονάδες εκροών μπορούν να συγκριθούν.

Το μειονέκτημα αυτό της ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας καλύπτει η *ανάλυση κόστους χρησιμότητας* κατά την οποία δεν μετρούνται απλώς τα κερδισμένα χρόνια ζωής αλλά μετράται η χρησιμότητα (ωφέλεια) βάσει των προτιμήσεων των ασθενών. Χρησιμοποιείται για να συγκρίνει την αποδοτικότητα μεγάλου εύρους παρεμβάσεων που απευθύνονται σε διαφορετικές νόσους, αφού η αποδοτικότητα εκφράζεται στην ίδια μονάδα μέτρησης, τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) που κερδίζονται με μια θεραπευτική παρέμβαση. Αποτελεί δηλαδή, ένα απλό μετρώ που συνδυάζει το προσδόκιμο επιβίωσης και την ποιότητα ζωής (Johannesson, M., Jonsson, B. Karlesson, G., 1966).

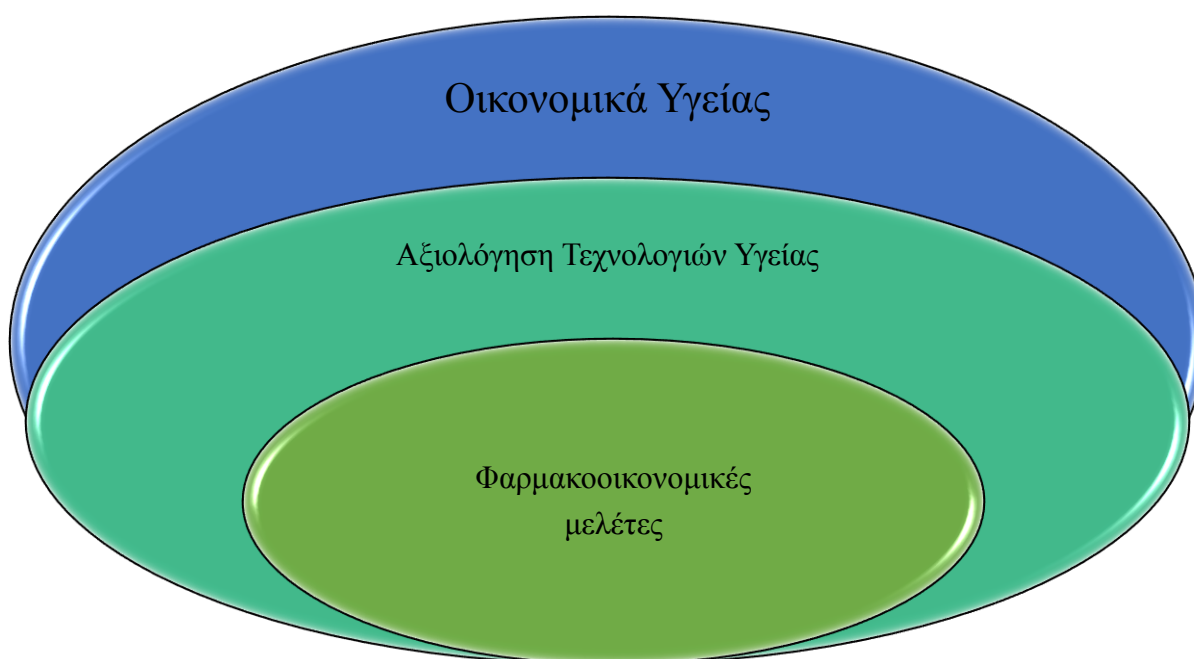
Η οικονομική αξιολόγηση των προγραμμάτων υγείας αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στο πλαίσιο μιας ορθολογικής πολιτικής υγείας. Παρότι το αντικείμενο της οικονομικής αξιολόγησης είναι πάντοτε η άριστη κατανομή σπάνιων πόρων, η μορφή της εξαρτάται από την οπτική γωνία: αυτή μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το εάν αφορά μια ιδιωτική κλινική, μια ιδιωτική ασφαλιστική εταιρεία, ένα δημόσιο νοσοκομείο ή ένα ταμείο κοινωνικής ασφάλισης. Η οικονομική αξιολόγηση για λογαριασμό της Πολιτείας επιβάλλει την υιοθέτηση της ευρύτερης δυνατής οπτικής, δηλ. της “κοινωνικής” (societal). Η οικονομική αξιολόγηση υπό “κοινωνική” οπτική οφείλει να λαμβάνει υπόψη τα δύο βασικά κριτήρια της οικονομικής αποδοτικότητας και της κοινωνικής δικαιοσύνης:

- Η *οικονομική αποδοτικότητα* αφορά την επίτευξη ή όχι του στόχου της μεγιστοποίησης των βελτιώσεων στην υγεία που παράγονται με ένα δεδομένο επίπεδο δημόσιας δαπάνης.
- Η *κοινωνική δικαιοσύνη* αφορά τη δίκαιη κατανομή των βελτιώσεων αυτών στο σύνολο του πληθυσμού.

Η πρόοδος των ιατρικών επιστημών έχει συμβάλλει σημαντικά στην βελτίωση του επιπέδου υγείας των πληθυσμών και δίνει συνεχώς νέες δυνατότητες για την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενειών. Πάντα όμως, οι ανάγκες και επιθυμίες για νέες, αποτελεσματικότερες και ποιοτικότερες θεραπείες θα είναι περισσότερες από αυτές που μπορεί να μας προσφέρει το υγειονομικό και οικονομικό σύστημα. Αυτό βασίζεται στο

«νόμο της ανεπάρκειας», δηλαδή, ότι κανένα υγειονομικό σύστημα και καμία χώρα δεν έχει αρκετούς πόρους στον τομέα της υγείας ώστε να εξασφαλίζει «πλήρη υγεία» και να ικανοποιεί όλες τις ανάγκες του πληθυσμού (Υφαντόπουλος, 2003).

Έτσι, το βασικό ερώτημα που προκύπτει είναι ποια αγαθά και υπηρεσίες θα πρέπει να προσφερθούν, σε ποιες αναλογίες, πώς θα παραχθούν και ποιος θα απολαμβάνει αυτά τα αγαθά. Αυτά τα ερωτήματα είναι κοινά σε όλα τα συστήματα υγείας, ανεξάρτητα αν είναι φιλελεύθερα, εθνικά ή στηρίζονται στην αρχή της κοινωνικής ασφάλισης. Η χρήση της οικονομικής αξιολόγησης στις υπηρεσίες υγείας έχει σκοπό να αποδείξει αν οι πόροι κατανέμονται σε εκείνες τις θεραπευτικές προσεγγίσεις που επιφέρουν τη μεγαλύτερη δυνατή βελτίωση στην υγεία και στην ποιότητα ζωής του πληθυσμού. Η οικονομική αξιολόγηση μπορεί να κατευθύνει τη λήψη αποφάσεων κατανομής πόρων, μέσα στα πλαίσια καθορισμένων προϋπολογισμών, σε εκείνες τις επιλογές που επιφέρουν τα μέγιστα δυνατά αποτελέσματα (Κυριόπουλος, Νιάκας, 1994).



**Σχήμα 2.3:** Δομή Οικονομικών Υγείας



---

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

# ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

### 3.1 Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των κυττάρων στους ιστούς του πνεύμονα. Εάν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός μπορεί να εξαπλωθεί και πέραν του πνεύμονα σε κοντινούς ιστούς με μια διαδικασία που ονομάζεται μετάσταση και να καταλήξει σε άλλα μέρη του σώματος.

Οι καρκίνοι του πνεύμονα ταξινομούνται σύμφωνα με τον ιστολογικό τύπο. Η ταξινόμηση αυτή έχει σημαντικές συνέπειες στην κλινική διαχείριση και την πρόγνωση της νόσου. Η συντριπτική πλειοψηφία των καρκίνων του πνεύμονα είναι καρκινώματα-κακοήθειες που προκύπτουν από επιθηλιακά κύτταρα. Τα καρκινώματα του πνεύμονα κατηγοριοποιούνται από το μέγεθος και την εμφάνιση των κακοηθών κυττάρων που μπορούν να παρατηρηθούν από παθολογοανατόμο με τη βοήθεια του μικροσκοπίου. Οι περισσότεροι καρκίνοι που ξεκινούν στον πνεύμονα λοιπόν, γνωστοί ως πρωτογενείς καρκίνοι του πνεύμονα, είναι καρκινώματα που προέρχονται από επιθηλιακά κύτταρα. Υπάρχουν δύο κύριες μορφές καρκίνου του πνεύμονα: ο **μικροκυτταρικός** καρκίνος του πνεύμονα(SCLC) σπανιότερος με ταχύτερη ανάπτυξη, συχνότερες μεταστάσεις (υπάρχουν ήδη κατά τη διάγνωση) και ο **μη μικροκυτταρικός** καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC) συχνότερος που εξελίσσεται με αργότερο ρυθμό. Η αντιμετώπισή τους είναι διαφορετική, έχουν διαφορετική ανάπτυξη, εξέλιξη και θεραπεία.

Η πιο κοινή αιτία του καρκίνου του πνεύμονα είναι η μακροχρόνια έκθεση στον καπνό (κάπνισμα) η οποία προκαλεί το 80-90% των καρκίνων του πνεύμονα. Οι μη καπνιστές αντιστοιχούν στο 10-15% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα, που συχνά αποδίδεται σε ένα συνδυασμό γενετικών παραγόντων, στο αέριο ραδόνιο, στον αμίαντο, την ατμοσφαιρική ρύπανση και το παθητικό κάπνισμα.

Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι ο βήχας (συνοδευόμενος πολύ συχνά από αιμόπτυση), η απώλεια βάρους και η δυσκολία στην αναπνοή. Ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να παρατηρηθεί με ακτινογραφία θώρακος (X-Rays) και αξονική τομογραφία (CT scan)ενώ η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τη βιοψία η οποία γίνεται συνήθως με βρογχοσκόπηση ή CT-καθοδηγούμενη βιοψία. Η θεραπεία και η πρόγνωση εξαρτώνται

---

από τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου, το στάδιο (βαθμό εξάπλωσης) και γενικά την ευημερία του ασθενούς, που μετράται με την κατάσταση απόκρισης στη θεραπεία. Οι κοινές θεραπείες περιλαμβάνουν χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία ενώ νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες (στοχευμένες θεραπείες) που λειτουργούν με τη στόχευση συγκεκριμένων ανωμαλιών (μεταλλάξεων) σε καρκινικά κύτταρα έχουν αρχίσει πλέον να χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπισή του. Το καρκίνωμα NSCLC μερικές φορές αντιμετωπίζεται με χειρουργική επέμβαση, ενώ το SCLC συνήθως ανταποκρίνεται καλύτερα στη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία. Ενώ οι νέες στοχευμένες θεραπείες συνήθως ενδείκνυνται σε ασθενείς με προχωρημένο και υποτροπιάζοντα μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Η επιβίωση εξαρτάται από το στάδιο της νόσου, τη γενική υγεία του ασθενούς και άλλους παράγοντες. Συνολικά, το 15% των ανθρώπων στις Ηνωμένες Πολιτείες που διαγιγνώσκεται με καρκίνο του πνεύμονα επιβιώνει για πέντε έτη μετά την διάγνωση. Παγκοσμίως, ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πιο κοινή αιτία καρκίνου που σχετίζεται με το θάνατο σε άνδρες και γυναίκες και ευθύνεται για 19,7% του συνόλου των θανάτων από καρκίνο (Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται Παγκοσμίως, περισσότερα από 1,2 εκατομμύρια νέα περιστατικά. Υπολογίζεται ότι 60% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα πεθαίνουν σε 1 χρόνο από τη διάγνωση. Πρόκειται για τον πιο θανατηφόρο καρκίνο στην Ευρώπη, το 2006 κόστισε τη ζωή σε 334.800 ανθρώπους ενώ είναι υπεύθυνος για 1.380.000 θανάτους ετησίως από το 2008. Προκαλεί περισσότερους θανάτους από ότι όλοι μαζί, οι καρκίνοι του παχέος εντέρου, του μαστού και του προστάτη. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι δύσκολο να διαγνωσθεί σε πρώιμο στάδιο. Οι ασθενείς επισκέπτονται για πρώτη φορά τον ιατρό με την εμφάνιση των συμπτωμάτων όταν το στάδιο της νόσου είναι ως επί το πλείστον προχωρημένο και έχει σαν συνέπεια μειωμένες θεραπευτικές επιλογές και κακή πρόγνωση (Τσαβαρής Ν., 2011).

### **3.2 Σύντομη ιστορική αναδρομή**

Αν και ο καρκίνος θεωρείται από πολλούς ασθένεια της σύγχρονης εποχής, η ύπαρξή του χρονολογείται εδώ και πολλούς αιώνες. Ο καρκίνος έχει περιγραφεί από συγγραφείς της αρχαίας Ελλάδας, Ρώμης και Περσίας, ενώ στοιχεία για την αντιμετώπισή του έχουν καταγραφεί και σε μεσαιωνικά κείμενα. Η ονομασία της εν λόγω πάθησης αποδίδεται στον Ιπποκράτη το 400 π.Χ., ο οποίος χρησιμοποίησε τον όρο "καρκίνωμα", από τη λέξη "καρκίνος" (κάβουρας), για τους κακοήθεις όγκους. Ο Γαληνός (131-200 μ.Χ.), ένας από

---

τους σπουδαιότερους γιατρούς του ελληνορωμαϊκού κόσμου, διάλεξε τον καρκίνο (κάβουρα) ως σύμβολο της ασθένειας, λόγω της ομοιότητας των αποφύσεων του όγκου του μαστού με τα πόδια του κάβουρα.

Απτή απόδειξη της ύπαρξης της νόσου στην αρχαιότητα αποτελεί η παρουσία όγκων σε αιγυπτιακές μούμιες, όπως, η αποκάλυψη εκτεταμένου καρκίνου των ωοθηκών, με κοιλιακές μεταστάσεις, σε θηλυκή μούμια. Καταγραφές από την αρχαία Ινδία (Αγιουβέρδα) περιέχουν περιγραφές για διάφορα είδη καρκίνου, όπως της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα, του οισοφάγου και του ορθού, υποδηλώνοντας ότι ο καρκίνος ήταν μια ασθένεια που μπορούσε να διαγνωστεί επιτυχώς εδώ και 2500 χρόνια, θεωρείτο όμως ανίατη (*Κολοκοτρώνη Ε. Α. 2013*).

Είναι ξεκάθαρο ότι ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μια σημαντική και εκτεταμένη νόσος, που αποτελεί ένα σοβαρό υγειονομικό πρόβλημα. Δεν ήταν όμως πάντα έτσι. Πριν από 150 χρόνια ήταν μια σπάνια νόσος. Το 1878 οι κακοήθεις καρκίνοι του πνεύμονα αποτελούσαν μόνο το 1% όλων των καρκίνων που ανευρίσκονταν στις νεκροψίες στο ινστιτούτο της παθολογοανατομικής στο Πανεπιστήμιο της Δρέσδης στη Γερμανία. Μέχρι το 1918 το ποσοστό ανήλθε στο 10% και έως το 1927 σε περισσότερο του 14%. Η διάρκεια της νόσου από τη διάγνωση έως το θάνατο ήταν συνήθως από μισό έτος έως 2 χρόνια και πρακτικά στις περισσότερες περιπτώσεις συνυπήρχε ιστορικό χρόνιας βρογχίτιδας.

Ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν ασυνήθιστος πριν από την διαφήμιση του καπνίσματος και δεν είχε ακόμη αναγνωριστεί ως ξεχωριστή ασθένεια μέχρι το 1761. Διαφορετικές πτυχές του καρκίνου του πνεύμονα περιγράφονται περαιτέρω το 1810. Οι κακοήθεις όγκοι του πνεύμονα αποτελούν μόνο το 1% του συνόλου των καρκίνων που έχουν παρατηρηθεί με αυτοψία το 1878, αλλά ανέρχονται σε 10-15% από τις αρχές του 1900. Τα περιστατικά που αναφέρονται στην ιατρική βιβλιογραφία αριθμούσαν σε 374 σε όλο τον κόσμο το 1912, αλλά μια ανασκόπηση στις αυτοψίες έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα είχε αυξηθεί από 0,3% το 1852 σε 5,66% το 1952.

Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του πνεύμονα άρχισε να γίνεται αντιληπτή από τους γιατρούς κατά τη δεκαετία του 30, όταν συνειδητοποιούσαν την αύξηση αυτής της ασυνήθιστης ασθένειας. Δημοσιεύματα άρχισαν να εμφανίζονται και περίπου δύο δεκαετίες αργότερα, ο ρόλος του καπνίσματος ως αιτιολογικού παράγοντα ήταν εδραιωμένος.

Η ατμοσφαιρική μόλυνση αναφερόταν ως άλλη μια πιθανότητα, η ύπαρξη ενός αστικού τύπου παράγοντα στην επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα ήταν πολύ πιθανή. Επίσης, αναγνωριζόταν ότι χημικά που χρησιμοποιούνταν σε διάφορα επαγγέλματα

---

μπορούσαν να ευθύνονται για τον καρκίνο του πνεύμονα, όπως ουσίες με αρσενικό σε οιοπαγωγούς και νικέλιο και χρώμιο σε μεταλλωρύχους και εργάτες χυτηρίων. Μια μελέτη (case control) δημοσιεύτηκε το 1940 στη Γερμανία και ο συγγραφέας της χαρακτηριστικά αναφέρει ότι: η εξωπραγματική αύξηση της χρήσης του καπνού είναι η μοναδική κύρια αιτία της αύξησης της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα (*Muller 1940*).

Σε αυτή τη φάση ο καρκίνος του πνεύμονα είχε γίνει η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο, μετά τον καρκίνο στομάχου. Το 1943 το γερμανικό ινστιτούτο ερευνών για τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος δημοσιεύει μελέτη όπου από τις 109 αναφερόμενες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα μόνο 3 ήταν μη καπνιστές, ποσοστό κατά πολύ μικρότερο από την ομάδα ελέγχου.

Η σύνδεση με το αέριο ραδόνιο αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά μεταξύ των ανθρακωρύχων στα όρη Ore κοντά στο Schneeberg στη Σαξονία. Το ασήμι έχει εξορυχτεί εκεί από το 1470, και τα ορυχεία είναι πλούσια σε ουράνιο και στα συνοδευτικά του αέρια, ράδιο και ραδόνιο. Οι ανθρακωρύχοι είχαν αναπτύξει ένα δυσανάλογο ποσό ασθενειών των πνευμόνων, που τελικά αναγνωρίστηκε ως ο καρκίνος του πνεύμονα το 1870. Παρά την ανακάλυψη αυτή, η εξόρυξη συνεχίστηκε μέχρι τη δεκαετία του 1950, ενώ επιβεβαιώθηκε ως αιτία του καρκίνου του πνεύμονα τη δεκαετία του 1960.

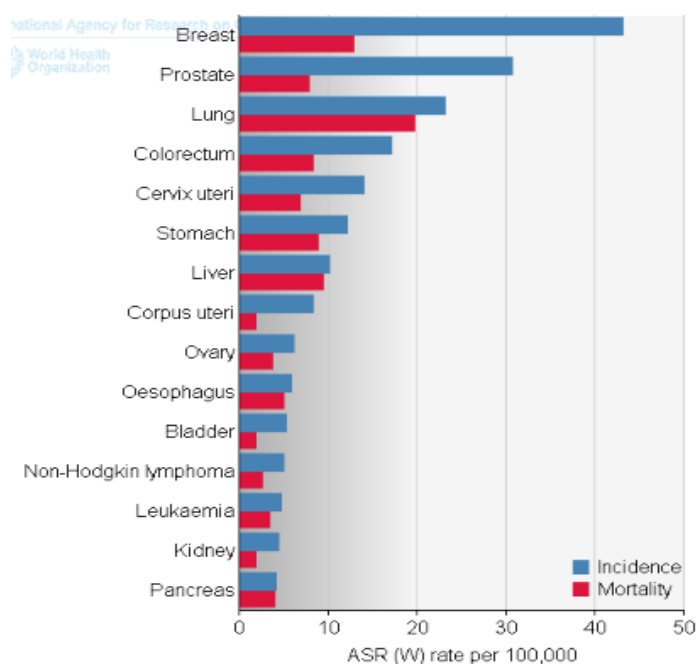
Η πρώτη επιτυχής πνευμονεκτομή για καρκίνο του πνεύμονα έγινε το 1933. Η παρηγορητική ακτινοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί από τη δεκαετία του 1940. Η ριζική ακτινοθεραπεία, που χρησιμοποιήθηκε αρχικά τη δεκαετία του 1950, ήταν μια προσπάθεια να χρησιμοποιούν μεγαλύτερες δόσεις ακτινοβολίας σε ασθενείς σε σχετικά πρώιμο στάδιο του καρκίνου του πνεύμονα, αλλά που ήταν κατά τα άλλα ακατάλληλοι για τη χειρουργική επέμβαση. Το 1997, η συνεχής υπερκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία θεωρήθηκε ως μια πρόοδος σε σχέση με τα συμβατικά ριζική ακτινοθεραπεία. Για μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, οι αρχικές προσπάθειες τη δεκαετία του 1960 για χειρουργική εκτομή και ριζική ακτινοθεραπεία ήταν ανεπιτυχείς. Τη δεκαετία του 1970, αναπτύχθηκαν επιτυχή σχήματα χημειοθεραπείας.

### **3.3 Επιδημιολογικά στοιχεία**

Ο καρκίνος του πνεύμονα, μια σπάνια ασθένεια μέχρι τις αρχές του 20ου αιώνα, αποτελεί πλέον την πιο συνηθισμένη μορφή κακοήθους νεοπλασίας. Δεύτερο σε συχνότητα νεόπλασμα και στα δύο φύλα (χωρίς να υπολογίζεται ο καρκίνος του δέρματος), μετά τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες και τον καρκίνο του προστάτη

στους άνδρες, είναι η σημαντικότερη αιτία θανάτου από καρκίνο και στα δύο φύλα, σε παγκόσμιο επίπεδο (Διάγραμμα 3.1) με τα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα να αποτελούν το 80% των πνευμονικών καρκινωμάτων.

Σύμφωνα με στοιχεία του Διεθνή Οργανισμού Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) του ΠΟΥ από το GLOBOCAN 2012 υπολογίζεται ότι περίπου το 13% όλων των νέων μορφών καρκίνου είναι καρκίνοι του πνεύμονα με περίπου 1 στους 5 θανάτους από καρκίνο να προέρχεται από αυτόν. Κάθε χρόνο, περισσότεροι άνθρωποι πεθαίνουν από καρκίνο του πνεύμονα σε σύγκριση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, του μαστού και του προστάτη.



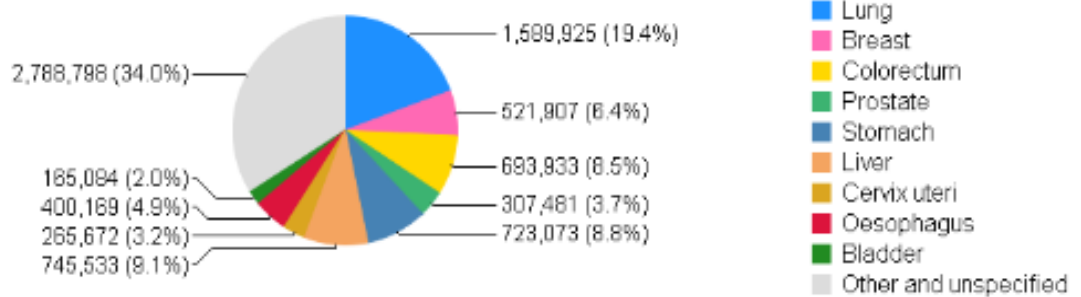
**Διάγραμμα 3.1**

Εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητας με βάση την ηλικία για τα δύο φύλα

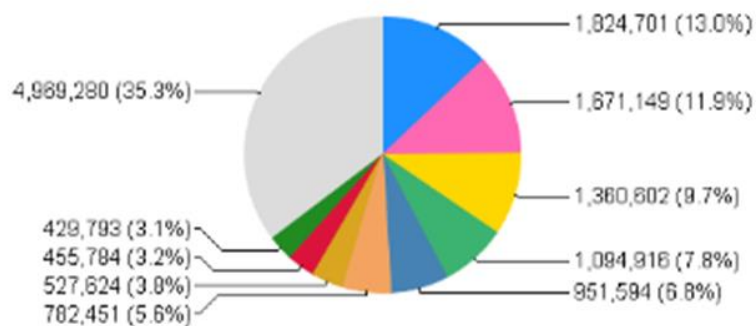
**Πηγή:** <http://globocan.iarc.fr/> (accessed 05JUN2017)

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) και ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) παρέχουν πλήρη στοιχεία σχετικά με την επιδημιολογία του καρκίνου του πνεύμονα στην Ευρώπη και παγκοσμίως (Διάγραμμα 3.2).

## Mortality



## Incidence

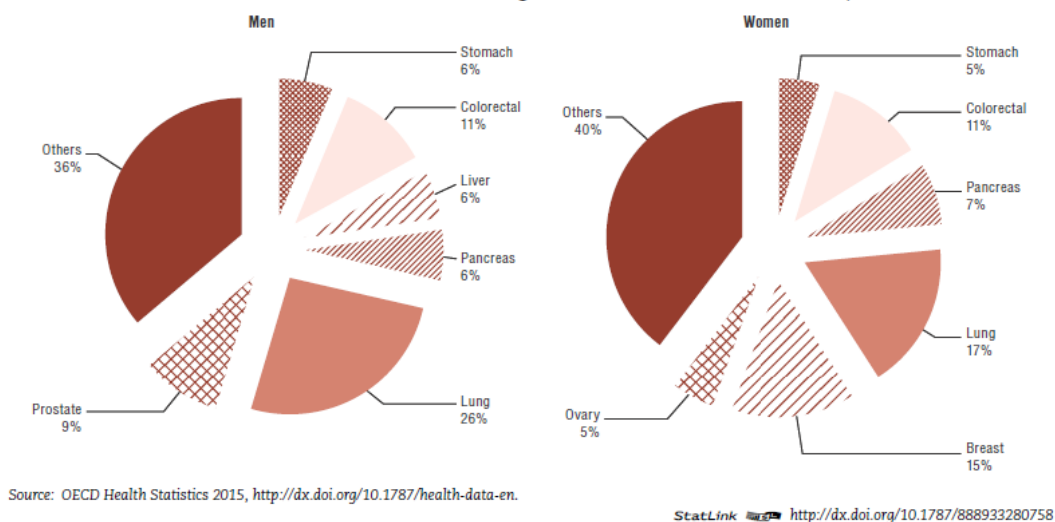


### Διάγραμμα 3.2

Θνησιμότητα και συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα το 2012  
 Πηγή: <http://globocan.iarc.fr/> (accessed 05JUN2017)

Στο Διάγραμμα 3.2 σύμφωνα με τα στοιχεία της αναφοράς HEALTH AT A GLANCE 2015 του ΟΟΣΑ, το 2013 στις χώρες του ΟΟΣΑ η δεύτερη αίτια θανάτου από καρκίνο ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα και για τα δυο φύλλα ενώ ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί.

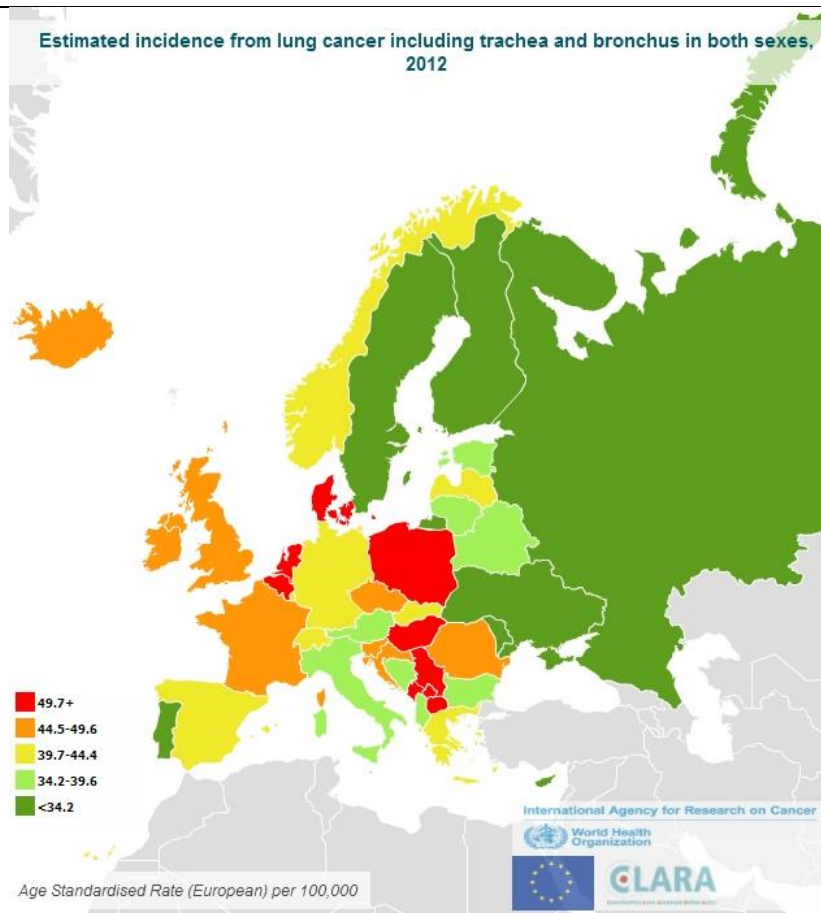
### 3.9. Main causes of cancer deaths among men and women in OECD countries, 2013



#### Διάγραμμα 3.3

Κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο και στα δυο φύλλα στις χώρες του ΟΟΣΑ για το 2013  
Πηγή: HEALTH AT A GLANCE 2015 © OECD 2015

Για το 2012 υπολογίστηκαν 1,8 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις (12,9% του συνόλου), το 58% αυτών στις λιγότερο ανεπτυγμένες περιφέρειες. Η νόσος όπως προαναφέρθηκε, παραμένει ο πιο κοινός καρκίνος στους άνδρες παγκοσμίως (1,2 εκατομμύρια, 16,7% του συνόλου) με τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης ανά ηλικία στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη (53,5 ανά 100,000) και την Ανατολική Ασία (50,4 ανά 100,000). Αξιοσημείωτα χαμηλά ποσοστά εμφάνισης παρατηρούνται στη Μέση και Δυτική Αφρική (2,0 και 1,7 ανά 100,000 αντίστοιχα). Στις γυναίκες, τα ποσοστά επίπτωσης είναι γενικά χαμηλότερα και το γεωγραφικό μοτίβο είναι λίγο διαφορετικό, αντανακλώντας κυρίως την διαφορετική ιστορική έκθεση στο κάπνισμα. Έτσι, τα υψηλότερα ποσοστά είναι στη Βόρεια Αμερική (33,8) και τη Βόρεια Ευρώπη (23,7) με σχετικά υψηλό ρυθμό στην Ανατολική Ασία (19,2) ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στη Δυτική και τη Μέση Αφρική (1,1 και 0,8 αντίστοιχα)(Εικόνα 3.1).



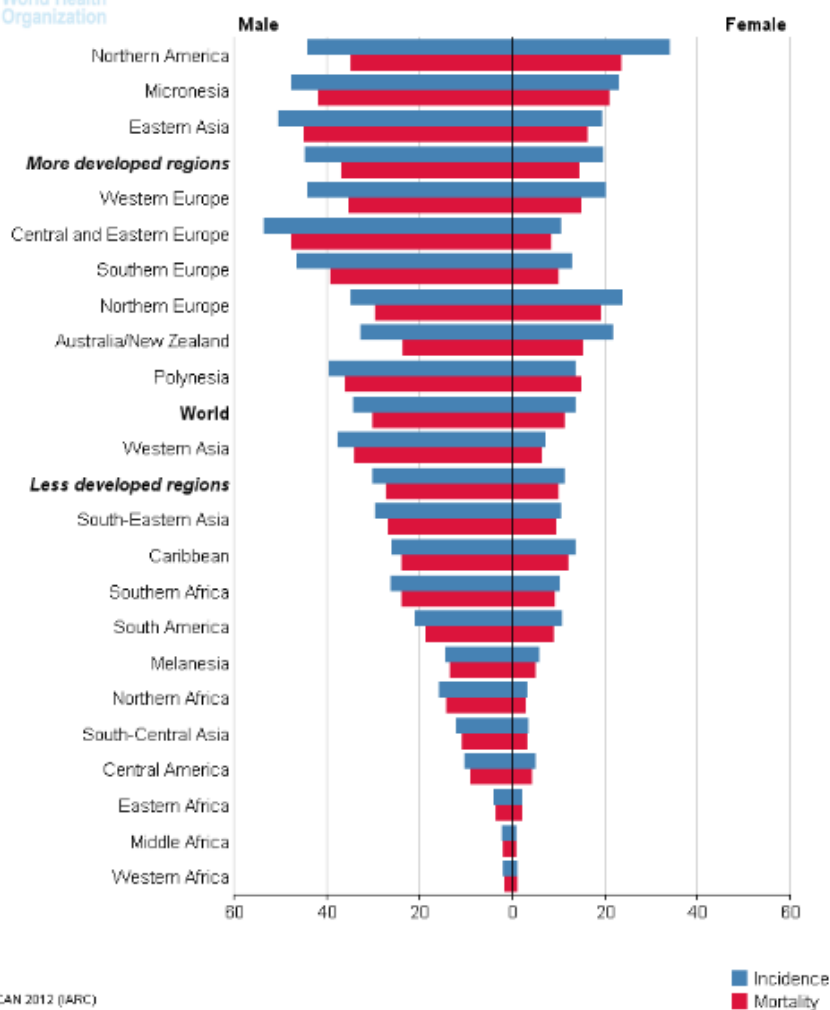
**Εικόνα 3.1**

Εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα στην Ευρώπη και για τα δυο φύλλα

Σύμφωνα με τα ποσοστά, η Ανατολική Ευρώπη έχει την υψηλότερη θνησιμότητα του καρκίνου των πνευμόνων μεταξύ των ανδρών, ενώ η Βόρεια Ευρώπη και οι ΗΠΑ έχουν την υψηλότερη θνησιμότητα μεταξύ των γυναικών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι μαύροι άνδρες και γυναίκες έχουν την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Οι εκτιμήσεις της Αμερικάνικης Εταιρείας Καρκίνου (American Cancer Society) για τον καρκίνο του πνεύμονα στις Ηνωμένες Πολιτείες για το 2017 είναι:

- Περίπου 222.500 νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα (116.990 άνδρες και 105.510 γυναίκες)
- Περίπου 155.870 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα (84.590 σε άνδρες και 71.280 σε γυναίκες).





GLOBOCAN 2012 (IARC)

Estimated age-standardised rates (World) per 100,000

### Διάγραμμα 3.3

Ποσοστά καρκίνου του πνεύμονα σε όλες τις χώρες ανά 100.000 πληθυσμού και στα δυο φύλα

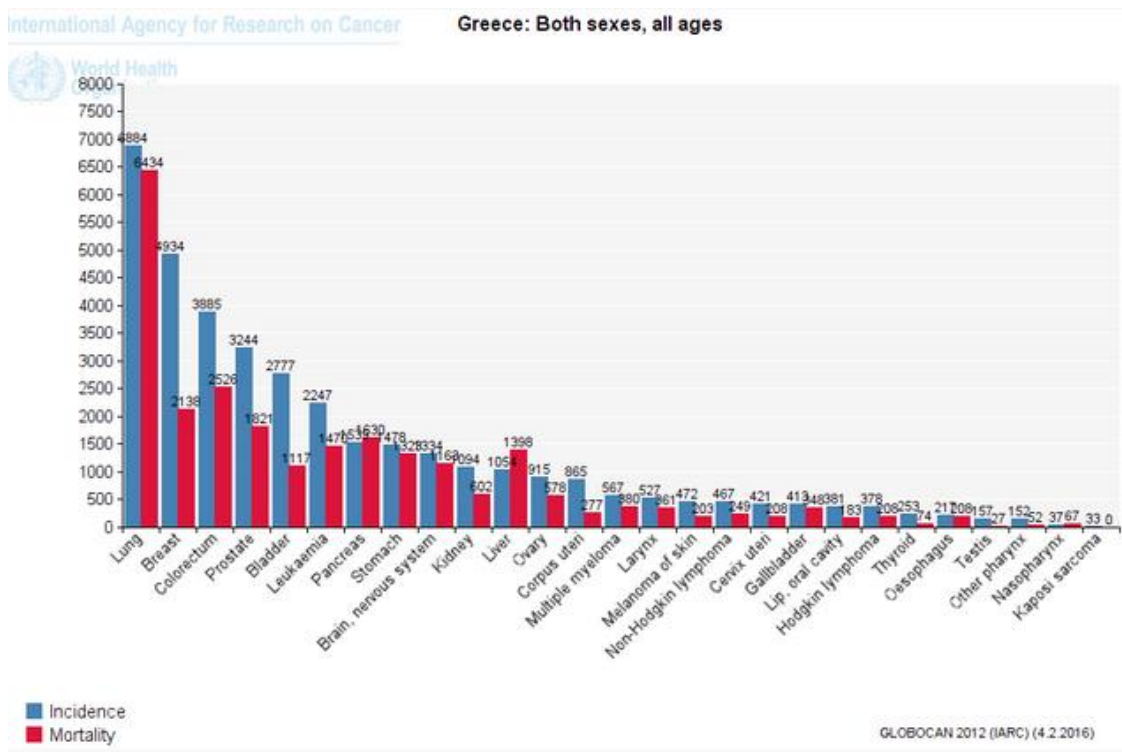
Πηγή: <http://globocan.iarc.fr/> (accessed March 2017)

Γενικά παρατηρείται η συχνότητα του καρκίνου του πνεύμονα να είναι σήμερα μικρότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες, ωστόσο με την αύξηση του καπνίσματος, η συχνότητα αναμένεται να αυξηθεί κατά τα επόμενα χρόνια, κυρίως στην Κίνα και την Ινδία. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο συνολικά αναμένεται να ξεπεράσει τα 10 εκατομμύρια το 2020 και οι νέες περιπτώσεις της νόσου να αυξηθούν στα 16 εκατομμύρια.

#### 3.3.1 Στοιχεία για την Ελλάδα

Τα δεδομένα για τη χώρα μας είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά, αφού περίπου επτά χιλιάδες θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα καταγράφονται ετησίως στην Ελλάδα,

αποτελώντας την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες, ενώ ανησυχητικά είναι τα στοιχεία και για τις γυναίκες. Συγκεκριμένα, πρώτος ο καρκίνος του πνεύμονα με 6.884 νέα κρούσματα και 6.434 θάνατοι το 2012 και ακολουθούν ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του παχέος εντέρου, ο καρκίνος του προστάτη και ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης. Στο επόμενο γράφημα, εμφανίζεται η ποσοστιαία απεικόνιση όλων των καρκίνων στην Ελλάδα ανά 100.000 πολίτες της χώρας.



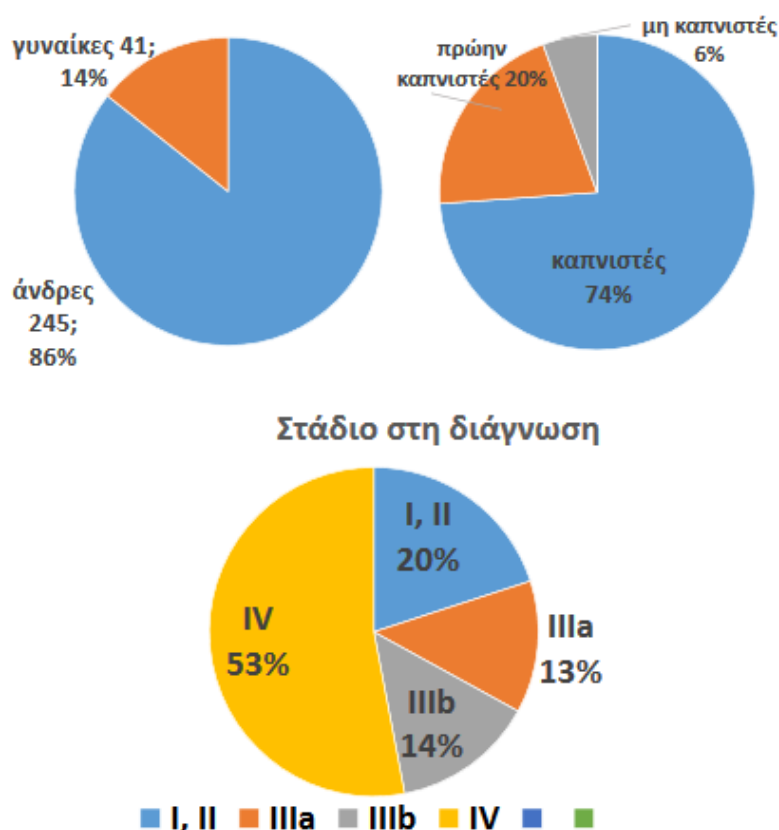
### Διάγραμμα 3.4

Αριθμός συμβάντων και θανάτων από καρκίνο στην Ελλάδα και για τα δυο φύλα σε όλες τις ηλικίες  
 Πηγή: <http://globocan.iarc.fr/> (accessed 04 FEB 2016)

Η σταθερά ανοδική πορεία του καρκίνου του πνεύμονα στην Ελλάδα, συμπορεύεται με τα υψηλά ποσοστά καπνιστών, καθιστώντας τη νόσο μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας με ενδημικές διαστάσεις. Το 15% περίπου των καπνιστών πρόκειται να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα. Το ποσοστό καπνιστών για τους άνδρες είναι 45%, ενώ για τις γυναίκες 35% με τις γυναίκες είναι πιο ευάλωτες από τους άνδρες με την ίδια καπνιστική συνήθεια.

Τα δεδομένα για τη χώρα μας είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά, αφού η Ελλάδα είναι η δεύτερη χώρα σε κατανάλωση καπνού στην Ευρωπαϊκή Ένωση μετά την Πολωνία και η χώρα με τη μεγαλύτερη επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα σε ηλικίες κάτω των 45 ετών.

Σύμφωνα με μια περιγραφική μελέτη καταγραφής που πραγματοποιήθηκε στην 7η Πνευμονολογική Κλινική, του Νοσοκομείου «Η ΣΩΤΗΡΙΑ» μεταξύ 2012-2013 σε 287 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι μόνο 16 ασθενείς ήταν μη καπνιστές, 59 ήταν πρώην και οι υπόλοιποι ήταν καπνιστές με υψηλή έκθεση (μέσο ιστορικό καπνίσματος 80 πακέτα/έτη). 246 ήταν άνδρες (μέση ηλικία 65.1, εύρος 30-84 ετών) και 41 γυναίκες (42,2, 45-82). Μόνο 16 ασθενείς ήταν μη καπνιστές, 59 ήταν πρώην και οι υπόλοιποι ήταν καπνιστές με υψηλή έκθεση (μέσο ιστορικό καπνίσματος 80 πακέτα/έτη). Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε ιστολογικά σε 172 και κυτταρολογικά σε 115 ασθενείς. Μικροκυτταρικό καρκίνωμα είχαν 96 ασθενείς (33,3%), αδενοκαρκίνωμα σε 74 (25,7%), πλακώδες καρκίνωμα 64 (22,7%) και NOS MMΚΠ οι 40 (14%). 4 ασθενείς είχαν καρκίνωμα εκ μεγάλων κυττάρων και 9 μεσοθηλίωμα. 53% των ασθενών με MMΚΠ ήταν σταδίου IV κατά τη διάγνωση, 14% ΙΙΒ και 13% ΙΙΙΑ. Το 87% των ασθενών, έλαβαν χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής ενώ 30% αυτών των ασθενών έλαβε επίσης δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία. Οι υπόλοιποι 39 ασθενείς ήταν σταδίου I ή II κατά τη διάγνωση, εκ των οποίων σε χειρουργική επέμβαση οδηγήθηκαν οι 24 (Διάγραμμα 3.5).



**Διάγραμμα 3.5**

Ποσοστά καπνιστών και μη στα δύο φύλα και ποσοστά σε στάδιο διάγνωσης του καρκίνου  
**Πηγή:** 7η Πνευμονολογική Κλινική, του Νοσοκομείου «Η ΣΩΤΗΡΙΑ» μεταξύ 2012-2013

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται ότι στην Ελλάδα υπάρχει υψηλός επιπολασμός του SCLC (μικροκυτταρικό καρκίνωμα), πιθανώς λόγω το βαρέος ιστορικού καπνίσματος και οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο. Έτσι, οι πολιτικές για τη διακοπή του καπνίσματος θα πρέπει να ενισχυθούν, η απαγόρευση του καπνίσματος να είναι αυστηρή και ένα πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του πνεύμονα θα πρέπει να συζητηθεί.

### Πρόβλεψη μέχρι το 2025

Στο παρακάτω πίνακα 3.1 και διάγραμμα παρουσιάζεται η πρόβλεψη για τα κρούσματα καρκίνου του πνεύμονα στην χώρα μας μέσα στα επόμενα χρόνια **μέχρι το 2025** σύμφωνα με τους υπολογισμούς από το GLOBOCAN 2012. Μέχρι το 2025 υπολογίζεται ότι οι θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα θα φτάσουν του 7.511 και για τα δυο φύλα ανεξαρτήτως ηλικίας.

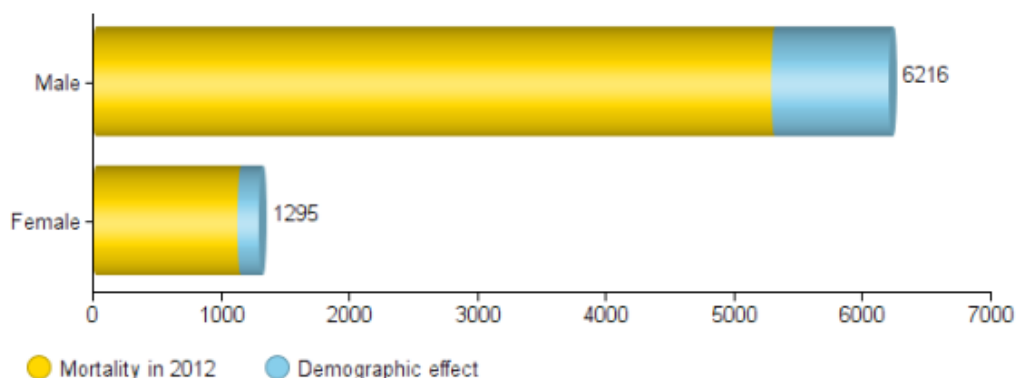
**Πίνακας 3.1**

Εκτιμώμενος αριθμός θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα και στα δύο φύλα μέχρι το 2025

Greece Lung				
Year	Estimated number of cancer deaths (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		5295	1139	6434
	ages < 65	1602	328	1930
	ages >= 65	3693	811	4504
2025		6216	1295	7511
	ages < 65	1798	352	2150
	ages >= 65	4418	943	5361
Demographic change		921	156	1077
ages < 65		196	24	220
ages >= 65		725	132	857

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 11.6.2017

Στο Διάγραμμα 3.6 με κίτρινο χρώμα φαίνεται το επίπεδο που ήταν τα στοιχεία το 2012 και με γαλάζιο χρώμα την πρόβλεψη/αύξηση για το 2025. Χαρακτηριστικό είναι ότι ο αριθμός θανάτων είναι μεγαλύτερος στους άνδρες από ότι στις γυναίκες.



GLOBOCAN 2012 (IARC) (11.6.2017)

### Διάγραμμα 3.6

Αριθμός θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα και για τα δύο φύλα το 2025

### 3.3.2 Διάγνωση- Επιβίωση - Ποσοστά θνησιμότητας

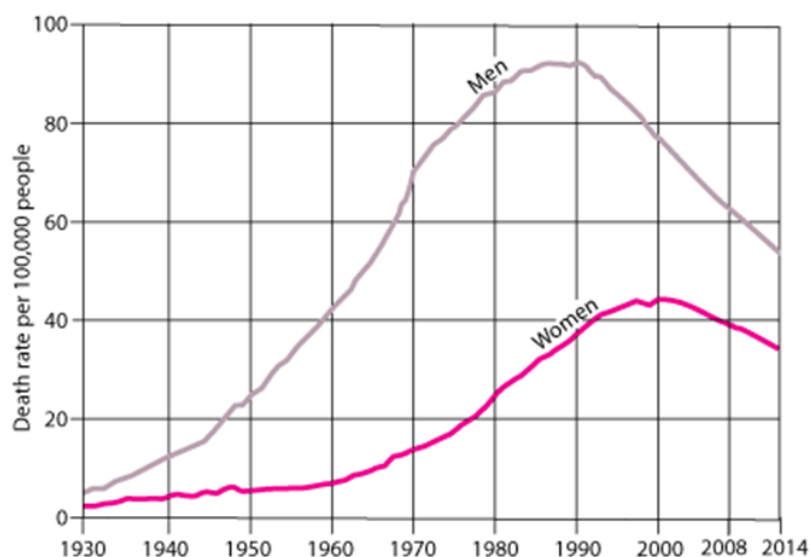
Δυστυχώς, ο καρκίνος του πνεύμονα συνήθως εκδηλώνεται αργά, έτσι η θεραπευτική αγωγή δεν είναι εφικτή σε ποσοστό έως 90% των περιπτώσεων. Στην Ευρώπη, η συνολική επιβίωση 5 ετών για τους άνδρες με καρκίνο του πνεύμονα είναι μόνο 11,2% και για τις γυναίκες είναι 13,9%. Το ψηλό ποσοστό θανάτων που παρατηρείται στον καρκίνο του πνεύμονα, είναι κατά κύριο λόγο συνέπεια του γεγονότος ότι οι ασθενείς επισκέπτονται τον γιατρό με σημαντική καθυστέρηση, όταν ήδη η νόσος έχει εξαπλωθεί τοπικά ή έχει κάνει μεταστάσεις σε άλλα όργανα. Περίπου 85% των ασθενών, βρίσκονται στο στάδιο 3 ή 4 της νόσου όταν γίνεται η διάγνωση. Στα στάδια αυτά δεν είναι πλέον δυνατόν να γίνει η πλήρης χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Ενώ στις περιπτώσεις όπου ο καρκίνος δεν έχει προχωρήσει και μπορεί ο χειρουργός να αφαιρέσει πλήρως τον όγκο, οι πιθανότητες ίασης είναι πολύ ψηλές. Όμως σήμερα κατά γενικό κανόνα υπάρχουν σημαντικές καθυστερήσεις στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα, γεγονός που επιδεινώνει ουσιαστικά την πρόγνωση των ασθενών.

Το τμήμα του πληθυσμού που είναι πιθανότερο να αναπτύξει καρκίνο του πνεύμονα είναι οι άνθρωποι άνω των 50 ετών που έχουν ιστορικό καπνίσματος. Περίπου 2 στους 3 ανθρώπους που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του πνεύμονα είναι 65 ή μεγαλύτεροι, ενώ λιγότερο από 2% είναι κάτω των 45 ετών. Η ασθένεια έχει γίνει πιο διαδεδομένη στις γυναίκες τις τελευταίες δεκαετίες, καθώς όλο και περισσότερες

γυναίκες άρχισαν να καπνίζουν τα τελευταία χρόνια. Στο σύνολο του πληθυσμού, η πιθανότητα ενός ατόμου να αναπτύξει καρκίνο του πνεύμονα στη διάρκεια της ζωής του είναι περίπου 1 στις 15. Ωστόσο, για τους καπνιστές ο κίνδυνος είναι πολύ υψηλότερος, ενώ για τους μη καπνιστές ο κίνδυνος είναι χαμηλότερος (Smith PW, Jones DR. 2008).

Σε αντίθεση με το ποσοστό θνησιμότητας στους άνδρες, το οποίο άρχισε να μειώνεται πάνω από 20 χρόνια πριν, τα ποσοστά θνησιμότητας στις γυναίκες από καρκίνο των πνευμόνων έχουν αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, και μόλις πρόσφατα άρχισαν να σταθεροποιούνται. Οι μαύροι άνδρες έχουν περίπου 20% περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα από τους λευκούς άνδρες. Το ποσοστό είναι περίπου 10% χαμηλότερο στις μαύρες γυναίκες απ' ότι στις λευκές γυναίκες ενώ τόσο οι μαύρες όσο και οι λευκές γυναίκες έχουν χαμηλότερα ποσοστά από τους άνδρες, αλλά το κενό κλείνει (WHO, 2004).

Στις ΗΠΑ, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα είναι 8% στους άνδρες και 6% στις γυναίκες. Ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα μειώνεται στους άνδρες και φαίνεται να σταθεροποιείται ή να μειώνεται στις γυναίκες μετά από αύξηση για αρκετές δεκαετίες (Διάγραμμα 3.7).



Διάγραμμα 3.7

Ποσοστό θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα ανά 100.000 πληθυσμό από 1930-2014 στις ΗΠΑ

Οι τάσεις αυτές αντανακλούν τη μείωση του αριθμού των καπνιστών τα τελευταία 30 χρόνια. Το 2014, περισσότεροι από 158.000 άνθρωποι έχουν πεθάνει από καρκίνο του πνεύμονα, περίπου 86.000 άνδρες και 72.000 γυναίκες. Ο αριθμός αυτός αντιπροσωπεύει περίπου το 27% όλων των θανάτων λόγω καρκίνου. Για κάθε 3.000.000 έως 4.000.000 τσιγάρα που καπνίζονται, ένας θάνατος από καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζεται .

---

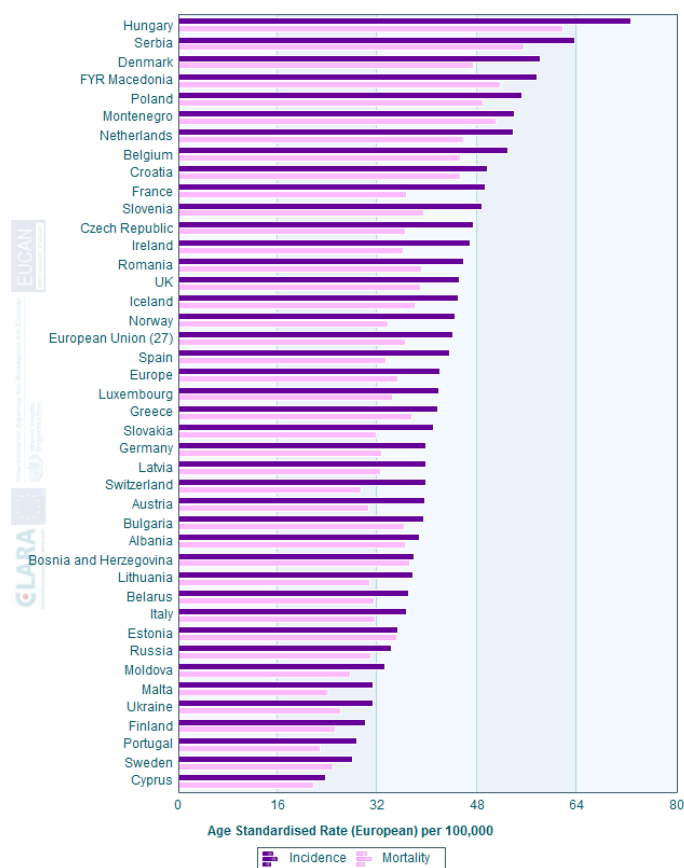
Ο ρόλος του παθητικού καπνίσματος επίσης αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα, οδηγώντας σε πολιτικές για τη μείωση ανεπιθύμητης έκθεσης των μη καπνιστών στον καπνό των άλλων. Οι εκπομπές από τα αυτοκίνητα, τα εργοστάσια και σταθμούς παραγωγής ηλεκτρικής ενέργειας αποτελούν επίσης πιθανούς κινδύνους. Η δράση του καπνίσματος, είτε ως ενεργητικού είτε ως παθητικού καρκινογόνου παράγοντος, σχετίζεται με την τροποποίηση γενετικών παραγόντων του ατόμου (ένζυμα κυτοχρώματος, γλουταθειονική μεταφοράση κ.α.) με αποτέλεσμα την αδρανοποίησή τους και την άρση της προστασίας τους προς το άτομο (Θαλασσινός, 2011).

Οι στατιστικές για την επιβίωση σε άτομα με καρκίνο του πνεύμονα ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο (έκταση) του καρκίνου όταν διαγνωσθεί. Παρά την πολύ σοβαρή πρόγνωση (προοπτική) του καρκίνου του πνεύμονα, μερικοί άνθρωποι με καρκίνο πρώιμου σταδίου θεραπεύονται. Περισσότεροι από 430.000 άνθρωποι ζωντανοί σήμερα έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του πνεύμονα σε κάποιο σημείο.

Για το 2012 υπήρξαν 14,1 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου, με 8,2 εκατομμύρια θανάτους από καρκίνο και 32,6 εκατομμύρια άνθρωποι που ζουν με καρκίνο (εντός 5 ετών από τη διάγνωση) παγκοσμίως. Το 57% (8 εκατομμύρια) από νέες αυτές περιπτώσεις καρκίνου, το 65% (5,3 εκατομμύρια) από τους θανάτους από καρκίνο και το 48% (15,6 εκατομμύρια) από τα πενταετίας διαγνωσμένα περιστατικά καρκίνου έχουν εμφανιστεί στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες (GLOBOCAN 2012).

Όσον αφορά τη θνησιμότητα, υπάρχει λιγότερη περιφερειακή μεταβλητότητα από ό, τι για την συχνότητα εμφάνισης, καθώς τα ποσοστά είναι 15% υψηλότερα σε πιο αναπτυγμένες από ό, τι στις λιγότερο αναπτυγμένες περιοχές στους άνδρες και 8% υψηλότερες στις γυναίκες. Στους άνδρες, τα ποσοστά είναι τα υψηλότερα στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη (173 ανά 100.000) και χαμηλότερα στη Δυτική Αφρική (69). Αντίθετα, τα υψηλότερα ποσοστά στις γυναίκες είναι Μελανησία (119) και στην Ανατολική Αφρική (111), και τα χαμηλότερα στην Κεντρική Αμερική (72) και στη Νότια Κεντρική (65) Ασία.

Estimated incidence & mortality from lung cancer including trachea and bronchus in both sexes, 2012



Διάγραμμα 3.8

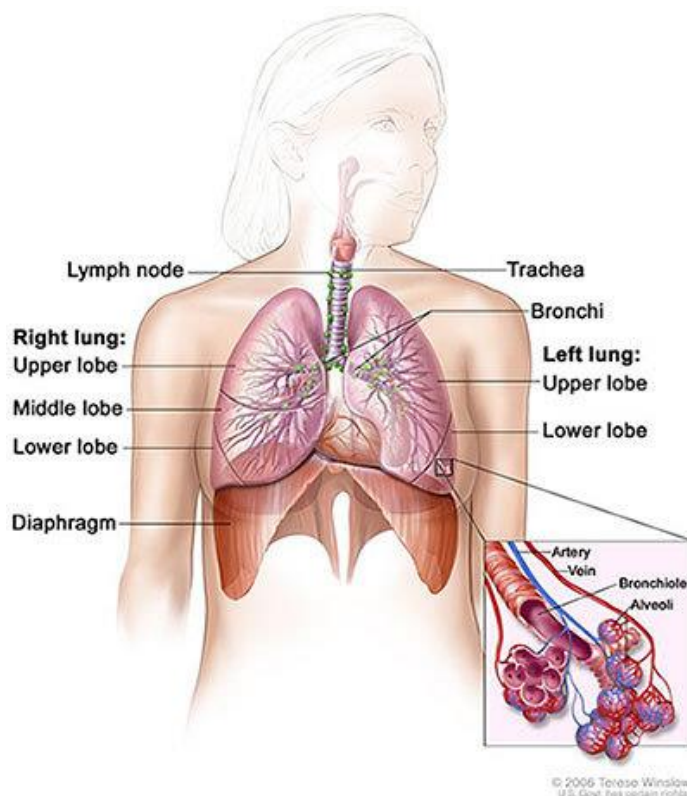
Ποσοστό συμβάντων και θανάτων από όλους τους καρκίνους του πνεύμονα για τα δυο φύλα το 2012

### 3.4 Είδη Καρκίνου του Πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να ξεκινήσει από τα κύτταρα των βρόγχων, των βρογχιολίων ή των κυψελίδων. Στα γονίδια των κυττάρων αυτών δημιουργούνται μεταλλάξεις (π.χ. υπό την επίδραση ουσιών που περιέχει ο καπνός) που έχουν σαν αποτέλεσμα τα κύτταρα να πολλαπλασιάζονται με γρηγορότερο ρυθμό. Στην αρχή εμφανίζονται περιοχές με προκαρκινικές αλλοιώσεις οι οποίες δεν είναι ακόμη εμφανείς στην ακτινογραφία και δεν προκαλούν συμπτώματα. Με την πάροδο του χρόνου, όμως, οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να μεταλλαχθούν σε καρκίνο. Τότε αποκτούν την ικανότητα να δημιουργούν νέα αγγεία τα οποία τρέφουν τον όγκο, ο οποίος μεγαλώνει αρκετά ώστε να είναι εμφανής σε απεικονιστικές εξετάσεις όπως η ακτινογραφία και η αξονική θώρακος.



Σε κάποιο σημείο της εξέλιξης της νόσου τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να αποκτήσουν την ικανότητα να διαφεύγουν από την πρωτοπαθή εστία και να μεταναστεύουν είτε στους λεμφαδένες είτε σε άλλα όργανα του σώματος (μεταστάσεις).



Εικόνα 3.2

Ανατομία των πνευμόνων

Οι όγκοι των πνευμόνων μπορεί να διακρίνονται με βάση την προέλευση τους σε:

- **πρωταρχικός καρκίνος**
- **μεταστατικός καρκίνος** από άλλες περιοχές του σώματος

Μπορεί να υπάρχουν πρωτογενείς όγκοι του πνεύμονα που να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις.

**Ο πρωταρχικός καρκίνος του πνεύμονα** είναι ο καρκίνος που προέρχεται από τα πνευμονικά κύτταρα. Ο αρχικός καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να ξεκινήσει στους αεραγωγούς που εκτείνονται από την τραχεία για να εφοδιάσουν τους πνεύμονες (τους βρόγχους) ή στους μικρούς αερόσακους του πνεύμονα (τις κυψελίδες).

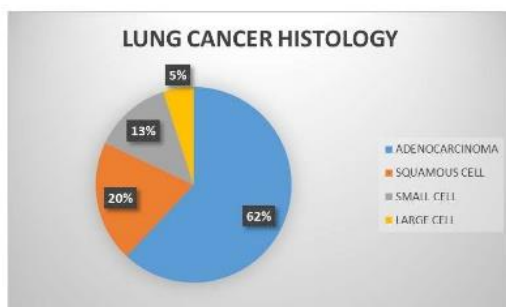
**Ο μεταστατικός καρκίνος του πνεύμονα** είναι ο καρκίνος που έχει εξαπλωθεί στον πνεύμονα από άλλα μέρη του σώματος (συνήθως από το στήθος, το κόλον, τον προστάτη, τα νεφρά, τον θυρεοειδή, το στομάχι, τον τράχηλο, το ορθό, τους όρχεις, τα οστά ή το δέρμα).

Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα (Διάγραμμα 3.10):

**1. Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα (ΜΜΚΠ):** αντιστοιχεί στο 85% έως 90% των περιπτώσεων. Αυτός ο καρκίνος αναπτύσσεται πιο αργά από τον καρκίνο των μικρών κυττάρων του πνεύμονα. Ωστόσο, από τη στιγμή που περίπου το 40% των ανθρώπων διαγιγνώσκονται, ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος έξω από το στήθος. Χωρίζεται σε 3 υποτύπους, οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορές στην εμφάνιση των κυττάρων τους στο μικροσκόπιο, αλλά ανήκουν στην ίδια ομάδα γιατί η θεραπεία και η πρόγνωσή τους είναι παρόμοια (Διάγραμμα 3.9).

- **Αδενοκαρκίνωμα:** αντιστοιχεί στο 40% περίπου των περιπτώσεων και αν και εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε άτομα με ιστορικό καπνίσματος, ωστόσο είναι ο πιο συχνός καρκίνος πνεύμονα σε μη καπνιστές. Αφορά πιο συχνά σε γυναίκες και σε σχετικά νεότερα άτομα.
- **Πλακώδες καρκίνωμα:** αντιστοιχεί στο 30% περίπου των περιπτώσεων και σχετίζεται με ιστορικό καπνίσματος. Συνήθως εντοπίζεται κεντρικά στους πνεύμονες, κοντά στους βρόγχους.
- **Καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα:** αντιστοιχεί στο 15% περίπου των περιπτώσεων. Μία υποομάδα του, που ονομάζεται μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα, μοιάζει πολύ με το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

87% Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); 13%  
Small Cell Lung Cancer (SCLC) Histology



NSCLC further characterized histologically into:

- Adenocarcinoma
- Squamous Cell
- Large Cell

Molecular Challenges in Lung Cancer  
Ben Leach Published Online: December 17, 2012  
<http://www.targetedonc.com/publications/targeted-therapy-news/2012/November-2012/Molecular-Challenges-in-Lung-Cancer>

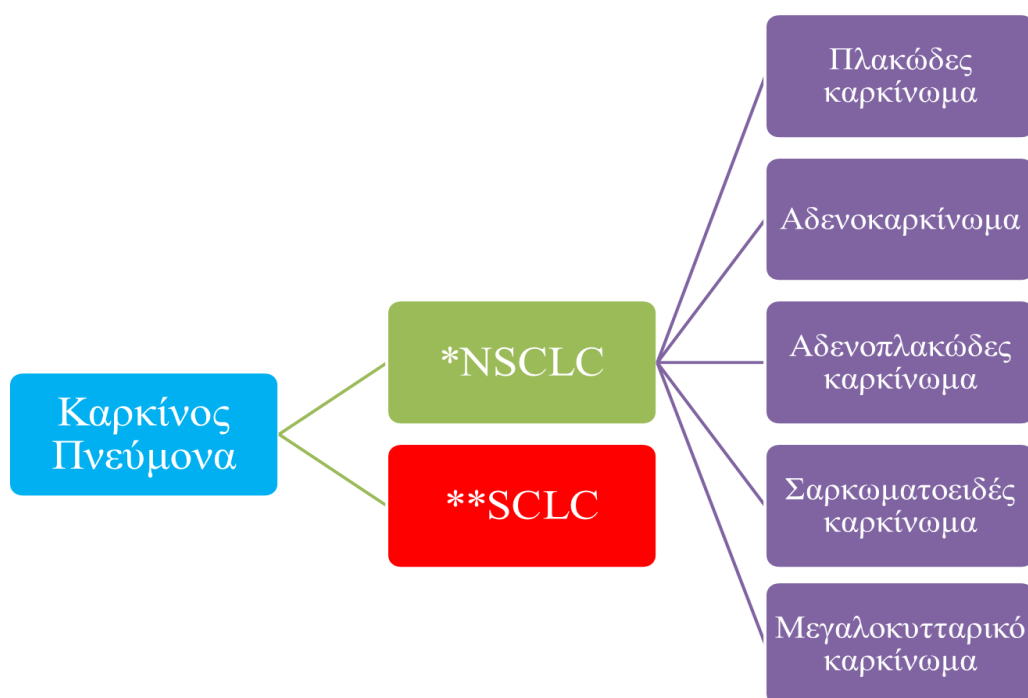
11/4/2014

4

**Διάγραμμα 3.9**

Υποτύποι του Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου του Πνεύμονα

**2. Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα (ΜΚΠ):** Μερικές φορές ονομάζεται καρκίνωμα των βλαστικών κυττάρων, αυτός ο καρκίνος αντιπροσωπεύει περίπου το 13 έως 15% όλων των καρκίνων του πνεύμονα και ονομάζεται έτσι λόγω του μικρού μεγέθους που έχουν τα κύτταρά του στο μικροσκόπιο. Είναι πολύ σπάνιο να εμφανιστεί σε μη καπνιστές. Συνήθως, έχει την τάση για γρήγορη ανάπτυξη και πρόωμη εμφάνιση μεταστάσεων. Μέχρι τη διάγνωση των περισσότερων ανθρώπων, ο καρκίνος έχει μετασταθεί σε άλλα μέρη του σώματος. Παρόλα αυτά, συνήθως παρουσιάζει ταχεία ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.



**Διάγραμμα 3.10**

Βασικές κατηγορίες πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα

\*Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Non Small Cell Lung Carcinoma-NSCLC)

\*\*Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Small Cell Lung Carcinoma-SCLC)

**Σπάνιοι καρκίνοι των πνευμόνων περιλαμβάνουν:**

- Βρογχικοί καρκινοειδείς όγκοι(οι οποίοι μπορεί να μην είναι καρκινικοί)
- Καρκινώματα του βρογχικού αδένα
- Λεμφώματα (καρκίνοι του λεμφικού συστήματος)

---

Οι καρκίνοι του πνεύμονα ταξινομούνται σύμφωνα με τον ιστολογικό τύπο. Η ταξινόμηση αυτή έχει σημαντικές συνέπειες στην κλινική διαχείριση και την πρόγνωση της νόσου. Η συντριπτική πλειοψηφία των καρκίνων του πνεύμονα είναι καρκινώματα-κακοήθειες που προκύπτουν από επιθηλιακά κύτταρα. Τα καρκινώματα του πνεύμονα κατηγοριοποιούνται από το μέγεθος και την εμφάνιση των κακοηθών κυττάρων που μπορούν να παρατηρηθούν από παθολογοανατόμο με μικροσκόπιο.

### 3.5 Αιτιολογικοί παράγοντες

Πολλοί παράγοντες ευθύνονται για την εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται το κάπνισμα που αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα, και ακολουθούν η έκθεση σε διάφορες καρκινογόνες ουσίες στο χώρο εργασίας, η διατροφή, η ρύπανση του περιβάλλοντος και άλλοι.

Οι κύριες αιτίες καρκίνου πνεύμονα είναι οι:

1. Το κάπνισμα (ενεργητικό ή παθητικό)
2. Έκθεση σε ραδόνιο ή αμιάντο
3. Κληρονομικοί παράγοντες
4. Μόλυνση περιβάλλοντος

#### 3.5.1 Το κάπνισμα (ενεργητικό ή παθητικό)

**Το κάπνισμα** είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 85% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα. Ο καπνός περιέχει 4.000 χημικές ουσίες, 55 από τις οποίες είναι δυνητικά καρκινογόνες που αλλοιώνουν το χαρακτήρα των κυττάρων τα οποία με το πέρασμα του χρόνου μπορούν να γίνουν καρκινικά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης του, ποικίλλει τόσο από τον αριθμό των καπνιζόντων τσιγάρων όσο και από τον αριθμό των ετών καπνίσματος. Αυξάνεται γραμμικά (ανάλογα) με την ποσότητα των τσιγάρων που κάποιος καπνίζει και εκθετικά (πολλαπλάσια) με τα χρόνια του καπνίσματος. Δηλαδή διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο ένας καπνιστής που καπνίζει 1 πακέτο ημερησίως για 30

---

χρόνια συγκριτικά με κάποιον άλλο που καπνίζει 3 πακέτα την ημέρα για 10 χρόνια, παρόλο που και στις 2 περιπτώσεις ο συνολικός αριθμός τσιγάρων είναι ίδιος.

Παρόλα αυτά ορισμένοι βαριά καπνιστές δεν αναπτύσσουν ποτέ καρκίνο του πνεύμονα ενώ σε ανθρώπους που εγκαταλείπουν το κάπνισμα, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα μειώνεται, αλλά θα εξακολουθούν να έχουν πάντα μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα σε σχέση με τους ανθρώπους που δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Περίπου το 15 έως 20% των ανθρώπων που αναπτύσσουν καρκίνο του πνεύμονα δεν καπνίζουν ποτέ ή έχουν καπνίσει μόνο ελάχιστα. Σε αυτούς τους ανθρώπους, ο λόγος για τον οποίο αναπτύσσουν καρκίνο του πνεύμονα παραμένει άγνωστος, ωστόσο ορισμένες γενετικές μεταλλάξεις μπορεί να είναι υπεύθυνες για αυτό.

Ο καπνός που εκπέμπεται στο περιβάλλον και που εισπνέουν οι μη καπνιστές που βρίσκονται στον περιβάλλοντα χώρο (κλειστό ή μη) έχει και αυτός καρκινογόνο δράση και υπολογίζεται ότι το 20% περίπου του βρογχογενούς καρκίνου στους μη καπνιστές οφείλεται στο παθητικό κάπνισμα. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ενήλικες που συζούν με καπνιστές έχουν 15% περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από ασθένειες που σχετίζονται με το κάπνισμα και να καταλήξουν από αυτές, σε σύγκριση με ενήλικες που κατοικούν σε σπίτι όπου δεν υπάρχουν καπνιστές.

### 3.5.2 Έκθεση σε ραδόνιο ή αμιάντο

Άλλοι πιθανοί παράγοντες είναι η έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες όπως ο αμιάντος και το ραδόνιο που μπορεί να εισπνευστούν είτε κατά την εργασία είτε χρησιμοποιώντας αποκλειστικά ανοιχτές φωτιές στο μαγείρεμα και τη θέρμανση.

**Ο αμιάντος** αποτελεί την κοινή ονομασία για ομάδα ορυκτών που χρησιμοποιούνταν σε βιομηχανίες και σε εμπορικές κατασκευές κυρίως τις δεκαετίες '50-'60. Έκθεση σε αμιάντο έχει παρατηρηθεί σε ναυπηγεία, μεταλλεία αμιάντου, βιομηχανίες μονωτικών υλικών, εργασιακούς χώρους επισκευής φρένων. Η σχέση μεταξύ έκθεσης στον αμιάντο και ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα έχει τεκμηριωθεί από διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, αλλά και από μελέτες σε πειραματόζωα. Άτομα που εκτίθενται σε αμιάντο και καπνό τσιγάρου έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα. Έχει βρεθεί ότι τα σωματίδια αμιάντου μπορούν να συμβάλλουν στη μεταφορά συγκεντρωμένων καρκινογόνων ουσιών του καπνού στα κύτταρα που βρίσκονται στους πνεύμονες. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο αμιάντος, μόνος του ή σε συνδυασμό με τον καπνό του τσιγάρου, οδηγεί σε καρκίνο πνεύμονα παραμένει αδιευκρίνιστος. Επίσης, οι καπνιστές που λαμβάνουν

---

συμπληρώματα βήτα-καροτίνης ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.

Ο καρκίνος του πνεύμονα που σχετίζεται με τις ίνες του αμιάντου είναι συνήθως περιφερικός όγκος που εντοπίζεται στους κάτω λοβούς και συνοδεύεται από ίνωση της αμιάντωσης. Τα τελευταία 20 χρόνια, ο αμιάντος έχει ενοχοποιηθεί για όλους τους τύπους του καρκίνου του πνεύμονα και ο βαθμός της επίδρασης αυτής εξαρτάται από τη μορφή των ινών αμιάντου.

**Το ραδόνιο** είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία του καρκίνου του πνεύμονα στις ΗΠΑ μετά το κάπνισμα. Είναι ένα άχρωμο και άοσμο αέριο που παράγεται από τη διάσπαση του ραδιενεργού ραδονίου, το οποίο με τη σειρά του είναι προϊόν της διάσπασης του ουρανίου, που βρίσκεται στο φλοιό της γης. Τα προϊόντα αποσύνθεσης της ακτινοβολίας ιονίζουν το γενετικό υλικό προκαλώντας μεταλλάξεις που μερικές φορές μετατρέπονται σε καρκινικές. Τα επίπεδα του αερίου ραδονίου διαφέρουν ανάλογα με τον τόπο και τη σύνθεση του υποκείμενου εδάφους και των βράχων ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται 8-16% για κάθε αύξηση 100 Bq/ m<sup>3</sup> στη συγκέντρωση του ραδονίου.

### 3.5.3 Κληρονομικοί παράγοντες

Το γονιδίωμα και το περιβάλλον επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, αλλά η μοριακή παθοφυσιολογία σε ότι αφορά την αλληλεπίδραση μεταξύ περιβάλλοντος και γονιδίων αποτελεί πολύπλοκη διαδικασία. Έχουν αναφερθεί πολλαπλοί κληρονομικοί και επίκτητοι μηχανισμοί προδιάθεσης για καρκίνο του πνεύμονα. Η ατομική προδιάθεση για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα, προκαλούμενου από τον καπνό, μπορεί να εξαρτάται από τον ανταγωνισμό μεταξύ των γονιδίων και ενζυμικών αλληλεπιδράσεων. Σήμερα είναι γνωστό ότι οι καρκίνοι γενικά στον άνθρωπο είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων μεταλλάξεων. Το βρογχικό επιθήλιο των μακροχρόνιων καπνιστών υφίσταται, κατ' αρχάς, επιθηλιακή μεταπλασία, που προχωράει στη δυσπλασία και καταλήγει στην εμφάνιση του διηθητικού καρκίνου, που συνοδεύεται από προοδευτική γενετική αστάθεια. Πολλά από τα γενετικά ελλείμματα που έχουν περιγραφεί στα κύτταρα του καρκίνου του πνεύμονα είναι επίκτητα και σχετίζονται με την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Υπάρχουν όμως και μερικά γενετικά γεγονότα που είναι κληρονομικά και υπάρχουν σε όλα τα σωματικά κύτταρα.

---

### 3.5.4 Η μόλυνση του περιβάλλοντος

Εκτός από το κάπνισμα, για την εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα ενοχοποιούνται και άλλοι παράγοντες που ανάμεσα τους περιλαμβάνεται και η ρύπανση της ατμόσφαιρας. Έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του πνεύμονα και έκθεσης σε συγκεκριμένους ρύπους της ατμόσφαιρας, όπως τα παραπροϊόντα της καύσης του πετρελαίου και άλλων φυσικών καυσίμων. Υπολογίζεται ότι το 5% έως το 15% των καρκίνων του πνεύμονα οφείλονται στην έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες στον επαγγελματικό χώρο. Η μόλυνση του περιβάλλοντος χώρου έχει ερευνηθεί εκτενώς σε ότι αφορά τη σχέση με την καρκινογένεση. Τα προϊόντα καύσης που εκπέμπουν τα τετράτροχα μηχανοκίνητα, οι μονάδες παραγωγής ενέργειας και τα διάφορα εργοστάσια έχουν άμεση σχέση με τη ρύπανση του περιβάλλοντος και κατά συνέπεια με την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.

Η υπαίθρια ατμοσφαιρική ρύπανση έχει μικρή επίδραση στην αύξηση του κινδύνου για καρκίνο των πνευμόνων. Μικροσωματίδια και ψεκασμοί θείου, τα οποία μπορούν να εκλύονται από τα καυσαέρια των μέσων μεταφοράς, σχετίζονται με έναν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο. Όσον αφορά το διοξείδιο του αζώτου, μια οριακή αύξηση κατά 10 μέρη στο δισεκατομμύριο αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο των πνευμόνων κατά 14%. Το 1-2% των περιπτώσεων καρκίνου των πνευμόνων υπολογίζεται ότι οφείλονται στην υπαίθρια ατμοσφαιρική ρύπανση.

Το κάπνισμα αποτελεί την πιο κοινή αιτία καρκίνου του πνεύμονα ενώ οι υπόλοιποι παράγοντες προκαλούν ένα πολύ μικρό ποσοστό καρκίνων συγκριτικά με το ποσοστό αυτών που οφείλονται στο κάπνισμα.



### 3.6 Συμπτώματα & Διάγνωση

Τα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα ποικίλουν ανάλογα με τον ασθενή, τον τύπο του, τη θέση του και τον τρόπο με τον οποίο εξαπλώνεται στους πνεύμονες, σε περιοχές κοντά σε αυτούς ή αλλού στο σώμα. Ο καρκίνος μπορεί για μεγάλο διάστημα να είναι ασυμπτωματικός ή να προκαλεί συμπτώματα που αποδίδονται στο κάπνισμα ή άλλα νοσήματα, με αποτέλεσμα να διαγιγνώσκεται σε προχωρημένα στάδια και μερικές φορές τυχαία, ύστερα από ιατρικό έλεγχο για άλλο λόγο. Έτσι, λιγότερο από 20% των ασθενών διαγιγνώσκονται έγκαιρα, όταν οι πιθανότητες για πλήρη ίαση είναι μεγαλύτερες.

Τα κυριότερα **συμπτώματα** από τον καρκίνο του πνεύμονα είναι τα εξής:

1. Συνεχιζόμενος βήχας ή αλλαγή προϋπάρχοντος χρόνιου βήχα
2. Λοίμωξη του πνεύμονα που δεν περνάει ή υποτροπιάζει συχνά
3. Αποβολή αίματος στα πτύελα
4. Βράχνιασμα της φωνής που δεν περνάει
5. Λαχάνιασμα και αναπνευστικός συριγμός
6. Πόνος του θώρακα κατά το βήχα ή τη βαθιά εισπνοή
7. Απώλεια όρεξης και βάρους
8. Δυσκολία στην κατάποση
9. Μεγάλη κόπωση και υπνηλία

Το πιο κοινό σύμπτωμα είναι ο **βήχας** που εμφανίζεται, όταν ερεθίζεται ή πιέζεται κάποιος βρόγχος. Συνήθως οφείλεται στο γεγονός ότι ένας αναπτυσσόμενος όγκος, επηρεάζει και αποφράσσει μια δίοδο του αέρα όπως ένα βρόγχο. Οι καπνιστές που έχουν το λεγόμενο "βήχα του καπνιστή" πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί, όταν αλλάζει ο χαρακτήρας του ή χειροτερεύει. Ο επίμονος θωρακικός πόνος είναι ένα σύμπτωμα που οδηγεί συχνά στη διάγνωση της νόσου. Πρόκειται για ένα συνεχή πόνο σε ένα σημείο ή μια περιοχή του θώρακα που μπορεί να έχει ή να μην έχει σχέση με το βήχα που πιθανόν να συνυπάρχει.

Κάποιοι άνθρωποι βήχουν αίμα ή πτύελα με αιματώματα (**αιμόπτυση**). Η αιμόπτυση είναι η αποβολή αιματωδών πτυέλων ή καθαρού αίματος και συνήθως εκδηλώνεται με το βήχα. Σπάνια, ωστόσο ο καρκίνος του πνεύμονα αναπτύσσεται σε



ένα υποκείμενο αιμοφόρο αγγείο και προκαλεί σοβαρή αιμορραγία. Παρατηρείται τόσο στον καρκίνο του πνεύμονα όσο και σε άλλες αναπνευστικές παθήσεις.

Η δύσπνοια και οι συχνές αναπνευστικές λοιμώξεις, τα αιμόφυρτα πτύελα, η αιμόπτυση, η βραχνάδα της φωνής και το οίδημα του προσώπου αποτελούν ειδικά συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα. Η καταβολή, η ανορεξία, η απώλεια βάρους και ο πυρετός αποτελούν μη ειδικά συμπτώματα καρκίνου του πνεύμονα καθώς είναι και γενικά συμπτώματα όλων των νεοπλασμάτων.

Δεν είναι καθόλου σπάνιο, τα πρώτα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα, να προέρχονται από τις μεταστάσεις, όπως πονοκέφαλος, αδυναμία, πόνος σε διάφορα μέρη του σώματος, κατάγματα οστών, αιμορραγία.

Μια από τις ιδιομορφίες του καρκίνου του πνεύμονα επίσης είναι ότι μπορεί να παράγει ορμόνες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό του νερού και του νατρίου στον οργανισμό. Μια πολύ σοβαρή συνέπεια της κατάστασης αυτής είναι η πρόκληση εγκεφαλικής δυσλειτουργίας με σύγχυση και κώμα.

Κανένα από τα προαναφερθέντα συμπτώματα δεν εμφανίζεται μόνο στον καρκίνο του πνεύμονα. Τόσο όσα σχετίζονται άμεσα με το αναπνευστικό (βήχας, δύσπνοια, αιμόπτυση) όσο και τα γενικά (πυρετός, ανορεξία, απώλεια βάρους, αδυναμία) εμφανίζονται και σε παθήσεις που δεν χαρακτηρίζονται ως κακοήθειες. Συμπτώματα όμως από το αναπνευστικό σε ενεργό ή πρώην καπνιστή που επιμένουν για περισσότερο από 15 ημέρες, παρά την φαρμακευτική αγωγή, πρέπει να ελέγχονται με μεγαλύτερη προσοχή με ακτινογραφία θώρακα, εξετάσεις αίματος κλπ.

### 3.6.1 Διάγνωση

Συνήθως η **διάγνωση** γίνεται στα πλαίσια της διερεύνησης κάποιων από τα συμπτώματα. Οι γιατροί διερευνούν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα όταν ένα άτομο, ειδικά ένας καπνιστής, έχει έναν επίμονο ή επιδεινούμενο βήχα, άλλα πνευμονικά συμπτώματα (όπως δύσπνοια ή κάταγμα πτυέλων με αίμα) ή απώλεια βάρους.

Η πρώτη εξέταση που γίνεται είναι συνήθως μια **ακτινογραφία θώρακος**, στην οποία μπορεί να φαίνεται ο καρκίνος του πνεύμονα. Ακολούθως, πραγματοποιείται **αξονική τομογραφία θώρακος (CT)** για τον ακριβή καθορισμό της θέσης του όγκου και την εκτίμηση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου. Στη συνέχεια, είναι απαραίτητη η **λήψη βιοψίας** από τον καρκίνο ή και από τυχόν ύποπτους λεμφαδένες, αφού ο

ιστολογικός τύπος του όγκου σε συνδυασμό με την έκταση της νόσου θα καθορίσουν το είδος της θεραπείας. Η βιοψία γίνεται συνήθως με **βρογχοσκόπηση** και ορισμένες φορές, όταν αυτό δεν είναι εφικτό, μπορεί να γίνει με **διαδερμική παρακέντηση** της μάζας υπό απεικονιστική καθοδήγηση με CT. Τέλος, σε κάποιες περιπτώσεις η ταυτοποίηση του όγκου μπορεί να γίνει με **κυτταρολογική εξέταση των πτυέλων** του ασθενούς. Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις που μπορεί να γίνουν είναι: **CT κοιλίας και εγκεφάλου, σπινθηρογράφημα οστών, PET-CT**, και ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS).

Όταν υπάρχει υποψία ότι ένας ασθενής πάσχει από καρκίνο του πνεύμονα ο γιατρός θα πρέπει να ζητήσει συγκεκριμένες εξετάσεις για να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει αρχικά τη νόσο και ακολούθως να καθορίσει την έκταση της νόσου (να καθορίσει το στάδιο). Η διάγνωση του καρκίνου πνεύμονα βασίζεται πάνω στο ιστορικό, την κλινική εξέταση και σε συμπληρωματικές εξετάσεις όπως η εξέταση των πτυέλων, η ακτινογραφία του θώρακα, ο αξονικός τομογράφος και η βιοψία. Μια απλή ακτινογραφία θώρακος είναι συνήθως αρκετή για την αρχική διάγνωση. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία θώρακος δίνουν αρκετές πληροφορίες και με μεγαλύτερη ακρίβεια όσον αφορά στην ύπαρξη μεταστάσεων, την έκταση του όγκου και την πιθανή προσβολή μεγάλων αγγείων καρδιάς και θωρακικών τοιχωμάτων. Η βρογχοσκόπηση και η βιοψία του όγκου θέτουν την τελική κυτταρολογική διάγνωση, το βαθμό της κακοήθειας και τον τύπο του καρκίνου.

Παρά την σημαντική πρόοδο στην τεχνική της χειρουργικής, την καλύτερη σταδιοποίηση αυτών των ασθενών, την καλύτερη προεγχειρητική προετοιμασία και την μετεγχειρητική παρακολούθηση, καθώς επίσης τη σημαντική πρόοδο στον τομέα της χημειοθεραπείας και της ακτινοβολίας, η πρόγνωση των περισσότερων ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα δεν είναι το ίδιο ικανοποιητική σε όλες τις περιπτώσεις. Το προσδόκιμο όριο επιβίωσης για τον κάθε ασθενή είναι άμεσα συνδεδεμένο με το στάδιο της νόσου. Όσο πιο πρώιμο είναι το στάδιο της διάγνωσης, τόσο πιο ενθαρρυντική θα είναι η κατάσταση για τον ασθενή. Για τον λόγο αυτόν, η πρόληψη και η πρώιμη διάγνωση πρέπει να αποτελούν το πρώτο μέλημα των φορέων υγείας.

### 3.6.2 Σταδιοποίηση-Staging

Το στάδιο του καρκίνου του πνεύμονα είναι ένας τρόπος αξιολόγησης του εντοπισμού και του μεγέθους της πρωτοπαθούς εστίας στον πνεύμονα καθώς και της εξάπλωσής του στους λεμφαδένες και σε απομακρυσμένα όργανα. Η διαδικασία καθορισμού του σταδίου καλείται **σταδιοποίηση (staging)**. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω το στάδιο του καρκίνου και ο ιστολογικός του τύπος είναι οι δύο κύριοι παράγοντες που καθορίζουν το είδος της βέλτιστης θεραπείας και την πρόγνωση του καρκίνου.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα γίνεται με διάφορες διαγνωστικές εξετάσεις. Αυτές τυπικά είναι η βιοψία της πρωτοπαθούς βλάβης (ή η κυτταρολογική εξέταση), οι αξονικές τομογραφίες θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας και εγκεφάλου και το σπινθηρογράφημα οστών. Περισσότερο ευαίσθητες τεχνικές όπως η μαγνητική τομογραφία, ή το PET μπορεί να ζητηθούν κατά περίπτωση. Το στάδιο δεν μπορεί να καθοριστεί αν οι παραπάνω εξετάσεις δεν ολοκληρωθούν.

Μόλις λοιπόν ο καρκίνος ταυτοποιηθεί με το μικροσκόπιο, μια σάρωση PET-CT και απεικόνιση κεφαλής (CT ή MRI εγκεφάλου) μπορεί να γίνουν για να προσδιοριστεί εάν ο καρκίνος του πνεύμονα έχει εξαπλωθεί, ειδικά στο ήπαρ, τα επινεφρίδια ή τον εγκέφαλο. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο PET-CT, πραγματοποιούνται CT ανιχνεύσεις στο στήθος, την κοιλιά και τη λεκάνη καθώς και σάρωση των οστών. Μια οστική ανίχνευση μπορεί να δείξει ότι ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στα οστά. Οι καρκίνοι κατηγοριοποιούνται με βάση το μέγεθος του όγκου, εάν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες ή σε μακρινά όργανα.

Η γνώση του σταδίου είναι απαραίτητη καθώς καθορίζει κατά κύριο λόγο τη θεραπεία που θα λάβει ο ασθενής και επιτρέπει στους γιατρούς να εκτιμήσουν την πρόγνωση του ατόμου. Ο ασθενής βέβαια πρέπει πάντα να γνωρίζει ότι ο καρκίνος του πνεύμονα εκδηλώνεται διαφορετικά σε κάθε άτομο και η πρόγνωση εξατομικεύεται.

Κάθε είδος καρκίνου ακολουθεί ένα συγκεκριμένο και μοναδικό σύστημα σταδιοποίησης. Στην περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα τα στάδια του μη μικροκυτταρικού και του μικροκυτταρικού καρκίνου διαφέρουν.

Έτσι, τα στάδια του **μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC)** περιγράφονται με έναν αριθμό από το 1 έως και το 4 (I-IV) χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση TNM. Αυτή βασίζεται στο μέγεθος του πρωτογενούς όγκου, την

λεμφαδενική διήθηση, και τις μακρινές μεταστάσεις. Πιο συγκεκριμένα:

- **Στάδια I και II:** Σε γενικές γραμμές ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα σταδίου I ή II έχει τέτοιο μέγεθος και εντόπιση ώστε να μπορεί να χειρουργηθεί. Το στάδιο I, σε αντίθεση με το στάδιο II δεν χαρακτηρίζεται από προσβολή των λεμφαδένων της περιοχής. Οι διηθημένοι λεμφαδένες στο στάδιο II όμως βρίσκονται κοντά στην περιοχή της βλάβης και μπορούν να αφαιρεθούν μαζί με αυτήν.
- **Στάδιο III:** Χωρίζεται σε δυο υποκατηγορίες **IIIΑ και IIIΒ**. Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος σταδίου IIIΑ έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, προς την πλευρά που εντοπίζεται ο καρκίνος. Όταν ο καρκίνος εξαπλώνεται στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου της αντίθετης πλευράς, όταν διηθεί δομές μέσα στο θώρακα, όπως η καρδιά ή τα μεγάλα αγγεία ή όταν συνοδεύεται από πλευριτική συλλογή τότε το στάδιο είναι IIIΒ.
- **Στάδιο IV:** Στο στάδιο αυτό ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε διαφορετικούς λοβούς του ίδιου ή του άλλου πνεύμονα ή έχει δώσει μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα.

**Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (SCLC)** ταξινομείται ως περιορισμένη (limited disease) ή ως εκτεταμένη νόσος (extensive disease). Η σταδιοποίηση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα βοηθά στην επιλογή των ασθενών που μπορεί να αποκομίσουν όφελος από την ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία.

- **Περιορισμένη νόσος** σημαίνει ότι ο καρκίνος εντοπίζεται μόνο σε μια περιοχή του θώρακα και περιλαμβάνει τον πνεύμονα και τοπικούς λεμφαδένες. Η περιοχή αυτή μπορεί να ακτινοβοληθεί.
- **Εκτεταμένη νόσος** σημαίνει ότι ο καρκίνος έχει επεκταθεί και σε άλλα σημεία του θώρακα ή έξω από αυτόν.

Τόσο για το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα των πνευμόνων όσο και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα, οι δύο γενικοί τύποι της αξιολόγησης της σταδιοποίησης είναι η κλινική σταδιοποίηση και η χειρουργική σταδιοποίηση. Η κλινική σταδιοποίηση εκτελείται πριν από την επικείμενη χειρουργική επέμβαση. Βασίζεται στα αποτελέσματα των μελετών απεικόνισης (όπως η αξονική τομογραφία και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) και τα αποτελέσματα βιοψίας. Η χειρουργική

σταδιοποίηση αξιολογείται είτε ενδο- είτε μετεγχειρητικά, και βασίζεται στα συνδυασμένα αποτελέσματα των χειρουργικών και κλινικών ευρημάτων, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής δειγματοληψίας των θωρακικών λεμφαδένων.

### 3.7 Πρόληψη

Η πρόληψη είναι το πιο αποδοτικό μέσο μετριασμού της ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Ενώ στις περισσότερες χώρες, οι βιομηχανικές και οικιακές καρκινογόνες ουσίες έχουν εντοπιστεί και απαγορευθεί, το κάπνισμα εξακολουθεί να είναι διαδεδομένο. Η εξάλειψη του καπνίσματος είναι ένας πρωταρχικός στόχος στην πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα, και η διακοπή του καπνίσματος είναι ένα σημαντικό προληπτικό εργαλείο από τη νόσο. Το 90% των πασχόντων από καρκίνο του πνεύμονα δεν θα αντιμετώπιζε την πάθηση, αν δεν κάπνιζε έτσι οι καπνιστές πρέπει να ελέγχονται από τους γιατρούς τους συχνότερα ( *National Cancer Institute, 2017*).

Ως μέτρα πρόληψης γενικά συστήνονται:

1. Η αποφυγή έναρξης του καπνίσματος.
2. Η όσο το δυνατόν, πιο γρήγορη διακοπή της καπνιστικής συνήθειας στους ήδη καπνίζοντες.
3. Αποφυγή, όσο είναι δυνατόν, των ουσιών που ενοχοποιούνται για την αύξηση της συχνότητας της νόσου (ρύπανση της ατμόσφαιρας, διατροφικές συνήθειες, πυρίτιο, χρώμιο, αρσενικό, νικέλιο, εκπομπή καυσαερίων, έκθεση στον αμίαντο).
4. Η τακτική ιατρική παρακολούθηση (check-up) των ατόμων άνω των 45 ετών και ειδικότερα εκείνων υψηλού κινδύνου, δηλαδή των καπνιστών, των ατόμων με οικογενειακό ιστορικό, αυτών με έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες λόγω επαγγέλματος και αυτών με αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).
5. Η έγκαιρη μετάβαση στον ειδικό ιατρό, σε περίπτωση εμφάνισης κάποιου ύποπτου συμπτώματος για κακοήθεια, όπως ο επίμονος βήχας, η αιμόπτυση, το θωρακικό άλγος, η δύσπνοια, ο συριγμός κ.α.
6. Η κατανάλωση φρέσκων λαχανικών και φρούτων που συμβάλλει στη μείωση της εμφάνισης καρκίνου (όλων των ιστολογικών τύπων), τόσο στους καπνιστές/μη καπνιστές όσο και σε εκείνους που διέκοψαν την καπνιστική συνήθεια.

Παρόλες τις προσπάθειες και δράσεις που έχουν εφαρμοστεί κατά καιρούς καμία δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική παρέμβαση για την πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα, εκτός από την διακοπή του καπνίσματος. Η αποκατάσταση των υψηλών επιπέδων ραδονίου στις ιδιωτικές κατοικίες να μεν απομακρύνει τη γνωστή ακτινοβολία που προάγει τον καρκίνο, αλλά η μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα δεν είναι αποδεδειγμένη.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει επίσης καλέσει τις κυβερνήσεις να θεσπίσουν πλήρη απαγόρευση της διαφήμισης προϊόντων καπνού για να αποτρέψει τους νέους από το να αρχίσουν να καπνίζουν. Αξιολογούν ότι τέτοιες απαγορεύσεις μείωσαν την κατανάλωση καπνού κατά 16%, όπου ασκήθηκαν (*Ηνωμένα Έθνη, Δελτίο τύπου, Μάιος 2008*). Πολιτικές παρεμβάσεις για να μειωθεί το παθητικό κάπνισμα σε δημόσιους χώρους, όπως εστιατόρια και τους χώρους εργασίας έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται σε πολλές δυτικές χώρες.

### 3.7.1 Screening- Έλεγχος για καρκίνο του πνεύμονα

Αν και δεν υπάρχουν καθολικά αποδεκτές μελέτες ανίχνευσης της ασθένειας, **εξετάσεις ελέγχου (screening)** περιλαμβάνουν ακτινογραφίες στο θώρακα (X-Rays), CT scan, εξετάσεις πτυέλων ή όλες αυτές τις μεθόδους για να ανιχνευθεί ο καρκίνος όταν βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο. Το screening όλων των ανθρώπων δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε άτομα με καρκίνο του πνεύμονα και συνεπώς ο έλεγχος δεν συνιστάται για άτομα που δεν έχουν παράγοντες κινδύνου. Οι εξετάσεις μπορεί να είναι δαπανηρές και να προκαλούν ανησυχίες στους ανθρώπους εάν παράγουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα που υποδηλώνουν λανθασμένα ότι υπάρχει καρκίνος. Το ίδιο ισχύει και στην αντίθετη περίπτωση όπου μία εξέταση ελέγχου μπορεί να δώσει αρνητικό αποτέλεσμα όταν υπάρχει πραγματικά ένας καρκίνος. Ωστόσο, ο έλεγχος των ατόμων υψηλού κινδύνου μπορεί να είναι αποτελεσματικός.

Για τους λόγους αυτούς, είναι σημαντικό για τους γιατρούς να προσπαθήσουν να προσδιορίσουν με ακρίβεια τον κίνδυνο ενός ατόμου για συγκεκριμένο καρκίνο πριν από την εκτέλεση των εξετάσεων. Οι άνθρωποι που μπορούν να επωφεληθούν από τον έλεγχο περιλαμβάνουν τους μεσήλικες και τους ηλικιωμένους που καπνίζουν βαριά ή ήταν καπνιστές για πολλά χρόνια. Ετήσιο CT με μια τεχνική που χρησιμοποιεί

χαμηλότερες από τις κανονικές ποσότητες ακτινοβολίας φαίνεται να βρίσκει αρκετά καρκίνους που μπορούν να θεραπευτούν για να σώσουν ζωές. Ωστόσο, δεν συνιστάται η εξέταση των ακτινογραφιών στο θώρακα και των κυτταρολογιών των πτυέλων σε αυτούς τους ανθρώπους υψηλού κινδύνου. Οι εν δυνάμει κίνδυνοι της απεικόνισης, επίσης δεν είναι καλά γνωστοί.

### 3.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, ενός από τους πιο δύσκολους καρκίνους στην αντιμετώπισή τους, αλλά και από τους πιο διαδεδομένους κυρίως μεταξύ των ανδρών, βασίζεται στη γνώση της έκτασης της νόσου και του ιστολογικού τύπου του. Η θεραπεία διαφέρει μεταξύ του μικροκυτταρικού (SCLC) και του μη μικροκυτταρικού (NSCLC) καρκίνου του πνεύμονα. Έτσι γενικά μπορούμε να αναφέρουμε ότι ενώ η αρχική θεραπεία για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο είναι η χειρουργική, για τον μικροκυτταρικό είναι συνήθως η μέγιστη δόση συνδυασμένης χημειοθεραπείας με διάφορα φάρμακα. Η χειρουργική για τον μικροκυτταρικό καρκίνο είναι μόνο για πολύ ειδικές περιπτώσεις ασθενών των οποίων η ασθένεια δεν έχει καθόλου εξαπλωθεί και πιθανόν για εκείνους που απαντούν σε μία αρχική δόση χημειοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία εξάλλου εφαρμόζονται συχνά και για τον μικροκυτταρικό αλλά και για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (*Πνεύμων 2004*).

Ο ακριβής συνδυασμός θεραπειών εξαρτάται από το:

- Τύπος καρκίνου
- Θέση του καρκίνου
- Βαρύτητα του καρκίνου
- Βαθμός στον οποίο έχει εξαπλωθεί ο καρκίνος
- Η γενική υγεία του ατόμου

Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από την έκταση της νόσου. Γενικά, οι τρεις κλασικοί τρόποι θεραπείας (χειρουργική, χημειοθεραπεία, ακτινοβολία) δίνουν πολλές φορές καλά αποτελέσματα μέχρι και πλήρη ίαση, όταν η νόσος βρίσκεται σε αρχικά στάδια.

### 3.8.1 Χειρουργική θεραπεία

Η χειρουργική αφαίρεση τον όγκου παραμένει η πρώτη επιλογή για τον καρκίνο του πνεύμονα, όταν βρίσκεται σε αρχικά στάδια. Όταν ο καρκίνος είναι σχετικά σε αρχικό στάδιο, αλλά είναι τοπικά προχωρημένος και η αφαίρεση του είναι δύσκολη, ξεκινά χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία προεγχειρητικά, έτσι ώστε να μικρύνει ο καρκίνος και να γίνει δυνατή η χειρουργική αφαίρεση. Η πλήρης ίαση επιτυγχάνεται σε μεγάλο ποσοστό των ασθενειών αυτών.

Αν και οι μη μικροκυτταρικοί καρκίνοι των πνευμόνων μπορούν να απομακρυνθούν χειρουργικά, η απομάκρυνση δεν οδηγεί πάντοτε σε θεραπεία. Η συμπληρωματική (επικουρική) χημειοθεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση του ποσοστού επιβίωσης και γίνεται για όλους, εκτός από τους μικρότερους καρκίνους.

### 3.8.2 Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται τόσο σε μη μικροκυτταρικούς όσο και σε μικροκυτταρικούς καρκίνους πνευμόνων. Μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, τα οποία δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση επειδή έχουν άλλη πάθηση (όπως σοβαρή στεφανιαία νόσο) ή των οποίων ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε κοντινά σχήματα, όπως οι λεμφαδένες. Παρόλο που η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου, σε μερικούς ανθρώπους, μπορεί να συρρικνωθεί μόνο εν μέρει ο καρκίνος ή να επιβραδύνει την ανάπτυξή του. Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση σε αυτούς τους ανθρώπους.

Η ακτινοθεραπεία είναι επίσης χρήσιμη για τον έλεγχο των επιπλοκών του καρκίνου του πνεύμονα, όπως ο βήχας του αίματος, ο οστικός πόνος, το σύνδρομο ανώτερης κοίλης φλέβας και η συμπίεση του νωτιαίου μυελού.

- **Προεγχειρητική ακτινοβολία:** χρησιμοποιείται, όπως προαναφέρθηκε, για τη σμίκρυνση του όγκου, ώστε να γίνει η χειρουργική αφαίρεση του εύκολη.
- **Μετεγχειρητική ακτινοβολία:** εφαρμόζεται μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Η σκοπιμότητά της είναι η αποστείρωση της περιοχής από τυχόν υπολειμματικά καρκινικά κύτταρα.



- **Σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία:** η ακτινοβολία είναι πολύ χρήσιμη, όταν συνδυάζεται με τη χημειοθεραπεία, ιδίως σε άτομα που πάσχουν από μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

### 3.8.3 Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται τόσο σε μη μικροκυτταρικούς όσο και σε μικροκυτταρικούς καρκίνους των πνευμόνων. Σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, η χημειοθεραπεία, μερικές φορές σε συνδυασμό με τη θεραπεία ακτινοβολίας, είναι η κύρια θεραπεία. Αυτή η προσέγγιση προτιμάται επειδή ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα είναι επιθετικός και συχνά εξαπλώνεται σε απομακρυσμένα μέρη του σώματος μέχρι τη στιγμή της διάγνωσης. Η χημειοθεραπεία μπορεί να παρατείνει την επιβίωση σε άτομα με προχωρημένη ασθένεια. Χωρίς θεραπεία, η μέση επιβίωση είναι μόνο 6 έως 12 εβδομάδες.

Σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, η χημειοθεραπεία συνήθως παρατείνει την επιβίωση και αντιμετωπίζει τα συμπτώματα. Σε άτομα με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος, η μέση επιβίωση αυξάνεται σε 9 μήνες με τη θεραπεία. Οι στοχευμένες θεραπείες μπορεί επίσης να βελτιώσουν την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο.

Σε συνδυασμό με τις άλλες μεθόδους θεραπείας (χειρουργική-ακτινοθεραπευτική), παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου. Σήμερα υπάρχουν στη διάθεσή των ιατρών πολλά καινούρια φάρμακα, που έχουν τη δυνατότητα να αντιμετωπίσουν τον καρκίνο του πνεύμονα με μεγάλη επιτυχία.

- **Προεγχειρητική χημειοθεραπεία:** τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα προκαλούν σμίκρυνση του όγκου, ώστε η χειρουργική αφαίρεσή του να είναι εφικτή.
- **Μετεγχειρητική χημειοθεραπεία:** έχει σκοπό να λειτουργήσει συστηματικά και να καταστρέψει τυχόν υπολειμματική νόσο.
- **Σε συνδυασμό με την ακτινοβολία:** η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ακτινοβολία, κυρίως σε άτομα που πάσχουν από μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

### 3.8.4 Παρηγορητική Φροντίδα

Σε ασθενείς με νόσο στο τελικό στάδιο, η παρηγορητική φροντίδα ή η διαχείρισή της κατ' οίκον φροντίδα μπορεί να είναι απαραίτητη. Πολλές τέτοιες θεραπείες, που ονομάζονται παρηγορητικές θεραπείες, αποσκοπούν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων αντί να θεραπεύσουν τον καρκίνο (*Collins, LG; Haines C, Perkel R, Enck RE, January 2007*). Αυτές οι προσεγγίσεις επιτρέπουν επιπλέον συζήτηση όσον αφορά τις επιλογές θεραπείας και παρέχουν ευκαιρίες για να φτάσουμε σε καλά μελετημένες αποφάσεις και να αποφύγουμε άχρηστη και δαπανηρή περίθαλψη στο τέλος της ζωής του ασθενούς (*Kelley AS, Meier DE, 2010*).

Επειδή πολλά άτομα που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα έχουν σημαντική μείωση στη λειτουργία των πνευμόνων είτε υποβάλλονται είτε όχι σε θεραπεία, η οξυγονοθεραπεία και τα βρογχοδιασταλτικά (φάρμακα που διευρύνουν τους αεραγωγούς) μπορούν να βοηθήσουν στην αναπνοή. Ο πόνος συχνά απαιτεί θεραπεία. Τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται συχνά για την ανακούφιση του πόνου, αλλά μπορούν να προκαλέσουν παρενέργειες, όπως η δυσκοιλιότητα, που απαιτούν επίσης θεραπεία.

### 3.8.5 Στοχευμένες και νέες θεραπείες για καρκίνο του πνεύμονα

Μερικοί άνθρωποι με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα επιβιώνουν σημαντικά περισσότερο όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή μερικές από τις νεότερες στοχευμένες θεραπείες.

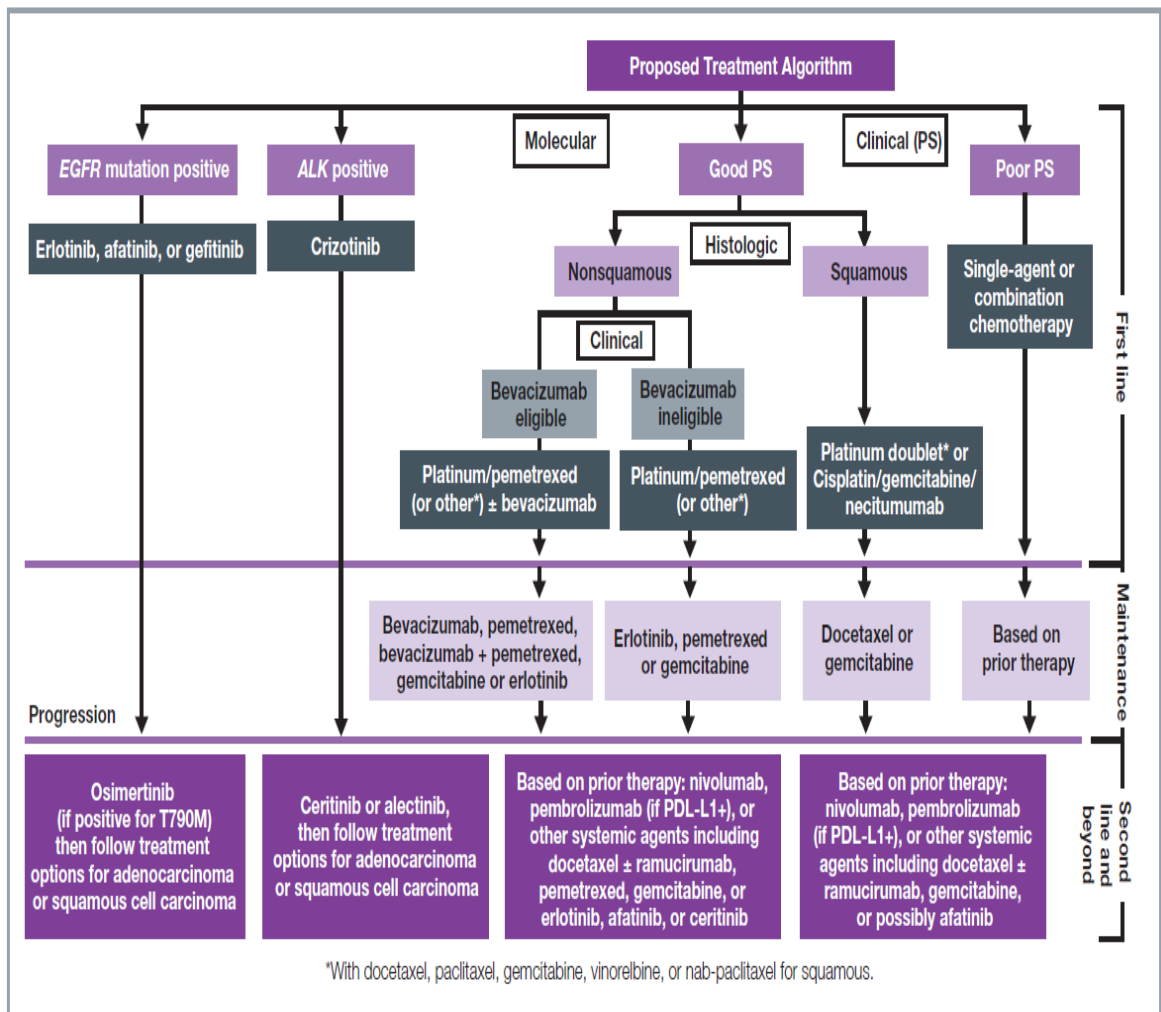
Οι στοχευμένες θεραπείες περιλαμβάνουν φάρμακα, όπως βιολογικούς παράγοντες που στοχεύουν ειδικά στους όγκους των πνευμόνων. Πρόσφατες μελέτες έχουν εντοπίσει πρωτεΐνες εντός των καρκινικών κυττάρων και των αιμοφόρων αγγείων που θρέφουν τα καρκινικά κύτταρα. Αυτές οι πρωτεΐνες μπορεί να εμπλέκονται στη ρύθμιση και προαγωγή της ανάπτυξης του καρκίνου καθώς και της μετάστασης. Τα φάρμακα έχουν σχεδιαστεί για να επηρεάζουν ειδικά την ανώμαλη έκφραση πρωτεΐνης και ενδεχομένως να σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα ή να εμποδίζουν την ανάπτυξή τους. Φάρμακα που στοχεύουν τέτοιες ανωμαλίες περιλαμβάνουν bevacizumab, gefitinib, erlotinib, crizotinib, vemurafenib και dabrafenib.

Η στοχευμένη θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη της, σε συνδυασμό με άλλους τύπους στοχευμένων θεραπειών ή με άλλες θεραπείες για καρκίνο του πνεύμονα, όπως η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία ή η επεμβατική πνευμονολογία.

Μια νέα κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται ανοσοθεραπείες, και περιλαμβάνουν τα φάρμακα Nivolumab και Pembrolizumab, επιτρέπουν στο ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου να καταπολεμήσει τον καρκίνο. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντί των συνηθισμένων φαρμάκων χημειοθεραπείας, σε συνδυασμό με αυτά, ή αφού έχουν δοκιμαστεί τα συμβατικά φάρμακα χημειοθεραπείας και δεν έχουν φέρει αποτέλεσμα.

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί τύπο θεραπείας που έχει στόχο, την τροποποίηση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος και την πρόκληση αλλαγών στην ανοσολογική απάντηση απέναντι στο νεόπλασμα. Ενεργοποιεί και κατευθύνει το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, να καταπολεμήσει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Άλλα ονόματα για αυτή τη μέθοδο είναι **βιολογική θεραπεία, βιοθεραπεία ή θεραπεία μετατροπής βιολογικής αντίδρασης.**

**Πίνακας 3.2:** Αλγόριθμος θεραπείας για προχωρημένο NSCLC

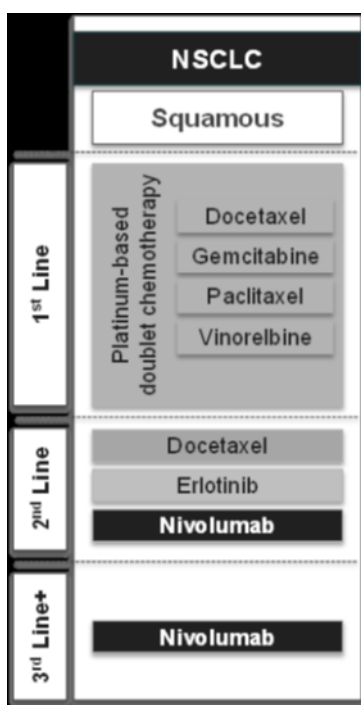


**Πηγή:** clinicaloptions.com (πρόσβαση 16 Ιουλίου 2017)

### 3.8.5.1 Nivolumab

Οι ασθενείς με NSCLC των πλακωδών κυττάρων έχουν χειρότερη πρόγνωση και λιγότερες θεραπευτικές επιλογές από άλλες ιστολογίες. Στην Αγγλία, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με μη αναστρέψιμη πλακώδη NSCLC υποβάλλονται επί του παρόντος σε θεραπεία με διπλή χημειοθεραπεία με πλατίνα. Ωστόσο, πέραν της πρώτης γραμμής, υπάρχει ένα περιορισμένο εύρος διαθέσιμων θεραπειών.

Στην Αγγλία, περίπου το 25% των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με πλακώδες NSCLC Stage IIIb / IV, υποβάλλονται σε θεραπεία πρώτης γραμμής (περίπου 1.706 ασθενείς) και το 50% αυτών θα αποτύχουν σε αυτή τη γραμμή θεραπείας (περίπου 853 ασθενείς). Οι ασθενείς που είναι επιλέξιμοι για συστηματική θεραπεία πέραν της πρώτης γραμμής μπορεί να λάβουν Docetaxel, η οποία έχει μέτρια αποτελεσματικότητα και δυσμενές προφίλ ασφάλειας και δεν είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς μπορούν επίσης να λάβουν erlotinib, έναν αναστολέα κινάσης τυροσίνης υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), ο οποίος έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με πλακώδες NSCLC. Ωστόσο, τα συνταγογραφούμενα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η χρήση του erlotinib είναι περιορισμένη και μειώνεται σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για πλακώδες NSCLC (NICE, NSCLC report, November 2015).



Εικόνα 3.3

Συστηματικές θεραπείες για πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

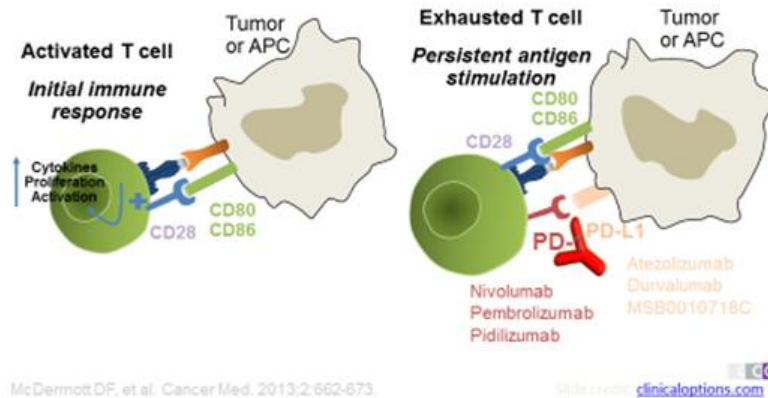
Πηγή: NICE, NSCLC report, November 2015

Λίγη θεραπευτική πρόοδος έχει σημειωθεί από την έγκριση του Docetaxel πριν από 10 χρόνια και κανένα προϊόν δεν έχει αποδείξει καλύτερη επιβίωση από ό,τι το Docetaxel. Υπάρχει συνεπώς μια σαφής και ουσιαστική μη ικανοποιημένη ανάγκη για θεραπεία που βελτιώνει την επιβίωση και έχει μεγαλύτερη ανοχή σε σύγκριση με τις διαθέσιμες σήμερα θεραπείες για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC. Το Nivolumab ανταποκρίνεται στην ανάγκη αυτή.

Το Nivolumab είναι η πρώτη αδειοδοτημένη άνοσο-ογκολογική θεραπεία για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC που δρα ως προγραμματισμένος αναστολέας θανάτου-1 (PD-1). Τα κλινικά στοιχεία για το Nivolumab προέρχονται από την τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή φάσης III CheckMate 017. Η μελέτη αυτή σταμάτησε νωρίς, καθώς η αξιολόγηση της ανεξάρτητης επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μελέτη είχε επιτύχει το τελικό σημείο της, δείχνοντας σημαντικά ανώτερη συνολική επιβίωση (OS) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Nivolumab σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με docetaxel. Τα αποτελέσματα από αυτή τη δοκιμή έδειξαν ότι το μέσο ποσοστό OS ήταν 9,2 μήνες για το Nivolumab σε σύγκριση με 6,0 μήνες για τη docetaxel, και αύξηση των ορίων επιβίωσης άνω των 3 μηνών. Επιπλέον, υπήρξε μείωση κατά 41% του κινδύνου θανάτου με το Nivolumab (*Brahmer 2015a, Brahmer 2015b*).

Η νιβολουμάμπη (Nivolumab) είναι μονοκλωνικό αντίσωμα (immune checkpoint inhibitors), ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε μια συγκεκριμένη δομή (αντιγόνο) που καλείται «προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος-1» υποδοχέας PD-1. Ο υποδοχέας PD-1 βρίσκεται σε ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που ονομάζονται T κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να παράγουν πρωτεΐνες (PD-L1 και PD-L2) οι οποίες προσκολλώνται σε αυτόν τον υποδοχέα και διακόπτουν την δράση των T κυττάρων, εμποδίζοντάς τα να επιτεθούν στον καρκίνο. Προσκολλώμενη στον υποδοχέα, η Νιβολουμάμπη εμποδίζει τις πρωτεΐνες PD-L1 και PD-L2 που παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα (*Opdivo EMA/707778/2016*) (Εικόνα 3.4).

## PD-1 as a Target in Cancer Therapy



Εικόνα 3.4

Τρόπος δράσης του υποδοχέα PD-1

Αναστέλλοντας λοιπόν τον υποδοχέα PD-1, η νιβολουμάμπη εμποδίζει την αδρανοποίηση των εν λόγω ανοσοποιητικών κυττάρων και συνεπώς ενισχύει την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να εξοντώνει τα καρκινικά κύτταρα (*Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων*).

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) έκρινε ότι τα οφέλη του Nivolumab (Opdivo®) υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την έγκριση της χρήσης του εν λόγω φαρμάκου στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Πιο συγκεκριμένα, η CHMP έκρινε ότι Nivolumab παρέχει αποδεδειγμένα όφελος σε ασθενείς με συγκεκριμένες μορφές καρκίνου σε προχωρημένο στάδιο (μελάνωμα, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα ή νεφροκυτταρικό καρκίνωμα) αυξάνοντας είτε τον χρόνο επιβίωσης τους είτε τον χρόνο διατήρησής τους στη ζωή χωρίς επιδείνωση της νόσου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Opdivo κρίθηκαν ότι είναι αντιμετωπίσιμες με τα κατάλληλα μέτρα και ότι αντισταθμίζονται από τα οφέλη κι έτσι στις 19 Ιουνίου 2015, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χορήγησε άδεια κυκλοφορίας, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση (*Opdivo EMA/707778/2016*). Κάτοχος της άδεια κυκλοφορίας είναι η Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

### 3.9 Πρόγνωση

Ο καρκίνος του πνεύμονα έχει κακή πρόγνωση. Κατά μέσο όρο, τα άτομα με μη θεραπευμένο προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα επιβιώνουν 6 μήνες. Ακόμη και με τη θεραπεία, τα άτομα με εκτεταμένο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα ή προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα έχουν ιδιαίτερα κακή πρόγνωση, με ποσοστό επιβίωσης 5 ετών μικρότερο από 1%.

Η έγκαιρη διάγνωση βελτιώνει την επιβίωση. Τα άτομα με πρώιμο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα έχουν πενταετή επιβίωση 60 έως 70%. Ωστόσο, τα άτομα που αντιμετωπίζονται οριστικά για καρκίνο του πνεύμονα σε προγενέστερο στάδιο και επιβιώνουν αλλά συνεχίζουν να καπνίζουν, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης άλλου καρκίνου του πνεύμονα. Οι επιζώντες πρέπει να έχουν τακτικούς ελέγχους, συμπεριλαμβανομένων περιοδικών ακτινών X και ακτινογραφιών CT για να διασφαλίσουν ότι ο καρκίνος δεν έχει επιστρέψει. Συνήθως, αν ο καρκίνος επιστρέψει, εμφανίζεται μέσα στα πρώτα 2 χρόνια. Ωστόσο, η συχνή παρακολούθηση συνιστάται για 5 χρόνια μετά τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, και στη συνέχεια οι άνθρωποι παρακολουθούνται κάθε χρόνο για το υπόλοιπο της ζωής τους (*Merck Manual Professional Edition, Online edition. Μαρτίος 2016*).

- **Για την SCLC**, η συνολική πρόγνωση είναι κακή. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης για SCLC περιορισμένου σταδίου είναι 20 μήνες, με ρυθμό επιβίωσης 5 ετών 20%. Οι ασθενείς με SCLC εκτεταμένης φάσης κάνουν ιδιαίτερα κακή, με ποσοστό επιβίωσης 5 ετών <1%.
- **Για το NSCLC**, το ποσοστό επιβίωσης 5 ετών ποικίλει ανά στάδιο, από 40 έως 50% για ασθενείς με νόσο του σταδίου I έως <1% για ασθενείς με ασθένεια σταδίου IV. Κατά μέσο όρο, οι ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με μεταστατικό NSCLC επιβιώνουν 6 μήνες, ενώ η μέση επιβίωση για τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία είναι περίπου 9 μήνες. Πρόσφατα, η επιβίωση των ασθενών βελτιώθηκε τόσο σε πρώιμο όσο και σε μεταγενέστερο στάδιο NSCLC. Τα στοιχεία δείχνουν βελτιωμένη επιβίωση σε νόσους πρώιμης φάσης (στάδια IB έως IIIB) όταν χρησιμοποιούνται χημειοθεραπεία με βάση πλατίνα μετά από χειρουργική εκτομή. Επιπλέον, οι στοχευμένες θεραπείες

έχουν βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με ασθένεια σταδίου IV, ιδιαίτερα ασθενείς με μετάλλαξη EGFR, μεταθέσεις EML-4-ALK και ROS-1.

**Πίνακας 3.2**

Πρόγνωση του καρκίνου των πνευμόνων σύμφωνα με το κλινικό στάδιο

Κλινικό στάδιο	Πενταετής επιβίωση (%)	
	Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα των πνευμόνων	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα των πνευμόνων
IA	50	38
IB	47	21
IIA	36	38
IIB	26	18
IIIA	19	13
IIIB	7	9
IV	2	1

**Πηγή:** Rami-Porta, R; Crowley JJ, Goldstraw P (February 2009). «The revised TNM staging system for lung cancer». *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **15** (1): 4–9. PMID 19262443

Προγνωστικοί παράγοντες **σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα** περιλαμβάνουν την παρουσία ή απουσία των πνευμονικών συμπτωμάτων, το μέγεθος του όγκου, τον τύπο κυττάρου (ιστολογία), το βαθμό εξάπλωσης (στάδιο) και μετάστασης σε πολλαπλούς λεμφαδένες και την αγγειακή εισβολή. Για ασθενείς με νόσο που δεν μπορεί να χειρουργηθεί, η πρόγνωση επηρεάζεται δυσμενώς από την απουσία απόκρισης στη θεραπεία και από απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 10% . Η καλύτερη πρόγνωση επιτυγχάνεται με πλήρη χειρουργική εκτομή της νόσου στο στάδιο IA, με έως 70% πενταετή επιβίωση (*National Cancer Institute, 2008*).

Οι προγνωστικοί παράγοντες **σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα** περιλαμβάνουν το βαθμό απόκρισης στη θεραπεία, το φύλο, το στάδιο της νόσου και τη συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή του ήπατος κατά το χρόνο της διάγνωσης. Ασθενείς με εκτεταμένο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα έχουν μέσο ποσοστό πενταετούς επιβίωσης κάτω του 1%. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης για περιορισμένο στάδιο της νόσου είναι 20 μήνες, με ένα πενταετές ποσοστό επιβίωσης 20% (*National Cancer Institute. 2012*).

Επειδή πολλοί άνθρωποι πεθαίνουν από καρκίνο του πνεύμονα, ο προγραμματισμός για την τελική φροντίδα είναι συνήθως απαραίτητος. Η πρόοδος στην περίθαλψη στο τέλος της ζωής, ιδιαίτερα η αναγνώριση ότι το άγχος και ο πόνος



είναι κοινά σε άτομα με ανίατο καρκίνο του πνεύμονα και ότι αυτά τα συμπτώματα μπορούν να ανακουφιστούν από τα κατάλληλα φάρμακα, έχουν οδηγήσει σε έναν αυξανόμενο αριθμό ατόμων που μπορούν να πεθάνουν άνετα στο σπίτι. Στην Ελλάδα, η παρηγορητική φροντίδα των ασθενών τελικού σταδίου παραμένει υποανάπτυκτη με ελάχιστες δημοσιές δομές και κυρίως ιδιωτικές πρωτοβουλίες.



## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>

### ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

#### 4.1 Σκοπός

Τις τελευταίες δεκαετίες η ανάπτυξη της τεχνολογίας γενικά και κυρίως στον τομέα υγείας έχει συμβάλει σημαντικά στην διατήρηση και την επιμήκυνση της ζωής σε πολλές κατηγορίες ασθενειών και κυρίως των χρόνιων νοσημάτων. Οι νέες θεραπείες που απευθύνονται σε ασθενείς, όπως οι καρκινοπαθείς, δεν έχουν ως κύριο στόχο την ίαση, αλλά την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης τους σε συνδυασμό με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής για το υπόλοιπο της ζωής των ασθενών αυτών.

Τα αυξημένα ποσοστά τόσο του επιπολασμού του καρκίνου του πνεύμονα όσο και της επίπτωσης της νόσου, σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος των νέων θεραπειών, επιβαρύνουν σε σημαντικό βαθμό τα συστήματα υγείας, κρίνοντας αναγκαία την εφαρμογή οικονομικών μελετών. Οι μελέτες αυτές έχουν ως αντικείμενο την επιλογή εκείνης της θεραπείας που θα συνδυάζει το χαμηλότερο οικονομικό και κοινωνικό κόστος, με την αυξημένη αποτελεσματικότητα και την καλύτερη ποιότητα ζωής για τους ασθενείς.

Οι ασθενείς με NSCLC των πλακωδών κυττάρων έχουν χειρότερη πρόγνωση και λιγότερες θεραπευτικές επιλογές από άλλες ιστολογίες. Οι ασθενείς που διαγνώσκονται με μη αναστρέψιμο πλακώδες NSCLC υποβάλλονται σήμερα σε θεραπεία με διπλή χημειοθεραπεία με πλατίνα. Ωστόσο, πέραν της πρώτης γραμμής, υπάρχει ένα περιορισμένο εύρος διαθέσιμων θεραπειών. Σύμφωνα με στατιστικά, στην Αγγλία περίπου το 25% των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με πλακώδες NSCLC Stage IIIb / IV, αντιμετωπίζονται με θεραπεία πρώτης γραμμής και το 50% αυτών θα αποτύχουν σε αυτή τη γραμμή θεραπείας. Οι ασθενείς που είναι επιλέξιμοι για συστηματική θεραπεία πέραν της πρώτης γραμμής μπορεί να λάβουν docetaxel, η οποία έχει μέτρια αποτελεσματικότητα και δυσμενές προφίλ ασφάλειας ενώ δεν είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς.

Λίγη θεραπευτική πρόοδος έχει σημειωθεί από την έγκριση του Docetaxel πριν από 10 χρόνια και κανένα προϊόν δεν έχει δείξει καλύτερη επιβίωση από ό, τι η docetaxel. Υπάρχει συνεπώς μια σαφής και ουσιαστική μη ικανοποιημένη ανάγκη για

θεραπεία που βελτιώνει την επιβίωση και έχει μεγαλύτερη ανοχή σε σύγκριση με τις διαθέσιμες σήμερα θεραπείες για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC. Το Nivolumab ικανοποιεί αυτή την ανάγκη και είναι η πρώτη αδειοδοτημένη ανοσο-ογκολογική θεραπεία για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC.

Στόχος της μελέτης αυτής, είναι η αξιολόγηση της αποδοτικότητας ενός καινοτόμου φαρμάκου (Nivolumab, Opdivo®) ως δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς που πάσχουν από δευτεροπαθή πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Τελικός στόχος είναι η πραγματοποίηση ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας των υπό σύγκριση θεραπειών σε περίοδο ανάλυσης, που καλύπτει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών.

## **4.2 Δεδομένα και Μέθοδος**

Για την εκπόνηση αυτής της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν δευτερογενή δεδομένα τα οποία αφορούν κυρίως στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας των συγκεκριμένων θεραπειών, προκειμένου να γίνει η εκτίμηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας του Nivolumab έναντι του Docetaxel που είναι η καθιερωμένη φροντίδα (standard of care) για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC. Στοιχεία κόστους συλλέχθηκαν από την διαθέσιμη βιβλιογραφία.

Για την ανάλυση αυτή, τα στοιχεία αντλήθηκαν από διαθέσιμες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs), συγκριτικές μελέτες παρατήρησης και συστηματικές οικονομικές αξιολογήσεις, ενώ συμπεριελήφθησαν και ανασκοπήσεις δημοσιευμένων μελετών με στοιχεία από πηγές των φαρμακευτικών εταιρειών παραγωγής καθώς και από άλλες βιβλιογραφίες. Το χρονοδιάγραμμα για την αναζήτησή κάλυψε την περίοδο από τον Νοέμβριο 2016 έως τον Ιούλιο 2017 και επικεντρώθηκε στην αναζήτηση των πηγών από το διαδίκτυο.

### 4.2.1 Βασική Μελέτη ενδιαφέροντος - Checkmate 017

Μια κλινική μελέτη (RCT) χρησιμοποιήθηκε ως η βασική μελέτη ενδιαφέροντος η οποία συνοψίζεται στον Πίνακα 4.1 και είναι η μελέτη Checkmate 017 που διεξήγαγε η φαρμακευτική εταιρεία Bristol-Myers Squibb για το Nivolumab σε σύγκριση με τη Docetaxel σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC μετά από μία προηγούμενη θεραπεία πρώτης γραμμής. Αυτή είναι η μόνη μελέτη που βρέθηκε και που σχετίζεται με το πρόβλημα απόφασης που εξετάζεται σε αυτή τη οικονομική μελέτη ενώ σημαντικά αποτελέσματα και στοιχεία αντλήθηκαν και από άλλες κλινικές δοκιμές.

**Πίνακας 4.1**

Στοιχεία Μελέτης CheckMate 017

Μελέτη	CheckMate 017
<b>Φάση</b>	Φάση III
<b>Πληθυσμός Μελέτης</b>	Ενήλικες ασθενείς με NSCLC των πλακωδών κυττάρων των οποίων η ασθένεια επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα προηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα με διπλή πλατίνα.
<b>Παρέμβαση</b>	Nivolumab 3mg/kg Q2W μέχρι την πρόοδο της νόσου
<b>Φάρμακο Σύγκρισης</b>	Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> Q3W μέχρι την πρόοδο της νόσου
<b>Πηγές</b>	Κύρια αναφορά: (Brahmer 2015a, Brahmer 2015b) Δευτερεύουσα αναφορά: (Bristol-Myers Squibb 2015a)

Στη μελέτη, 272 ασθενείς υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση, 135 από αυτούς έλαβαν Nivolumab σε δόση 3 mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους κάθε 2 εβδομάδες και 137 έλαβαν Docetaxel σε δόση 75 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος κάθε 3 εβδομάδες. Και τα δύο φάρμακα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία μέχρι την πρόοδο της νόσου ή τη διακοπή της θεραπείας λόγω τοξικών επιδράσεων ή για άλλο λόγο. Το Nivolumab κατέδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος συνολικής επιβίωσης OS σε σύγκριση με τη Docetaxel. Το διάμεσο OS (median OS) και το OS 12 μηνών ήταν στατιστικά υψηλότερο στην ομάδα του Nivolumab σε σύγκριση με την ομάδα Docetaxel. Ο Πίνακας 4.2 παρουσιάζει μια περίληψη των αποτελεσμάτων OS και PFS από τη μελέτη

CheckMate 017.

**Πίνακας 4.2**  
Περίληψη των στοιχείων και αποτελεσμάτων OS και PFS της μελέτης

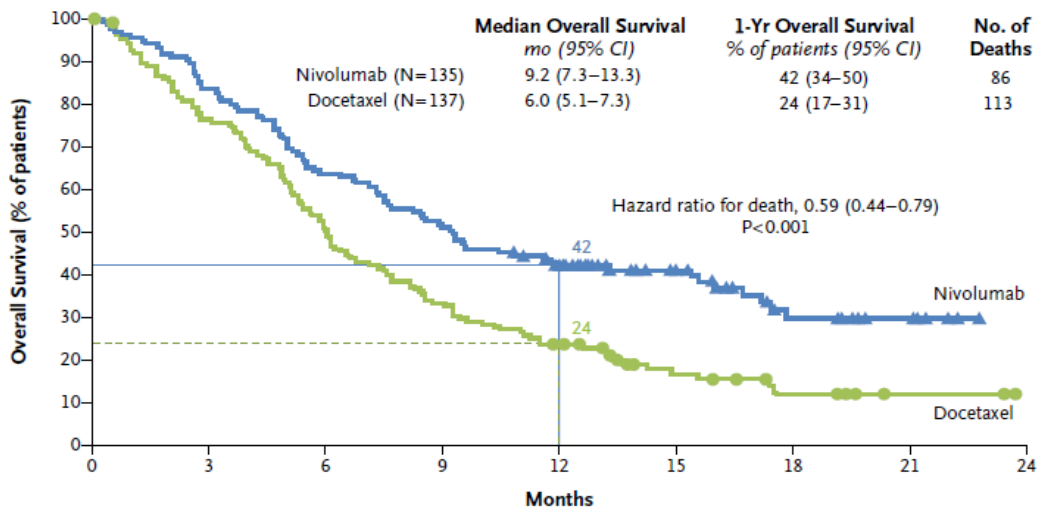
Key Trials	Patient Characteristics	Treatment	Comparator	Harms (Treatment Arm)
CheckMate 017 (nivolumab)	Median age: 63	Nivolumab (n=135)	Docetaxel (n=137)	D/C due to TEAEs: 3% AE ≥ Grade 3: 7% Tx-related deaths: 0
	Asian: 2%	Min. follow-up: 11 m		
	ECOG PS=1: 76%	Overall		
	Never smoker: 6%	Median OS: 9.2 m	Median OS: 6.0 m	
	1 prior therapy: 100%	Median PFS: 3.5 m	Median PFS: 2.8 m	
	Non-squamous: 0	OS HR: 0.59 (95% CI 0.44-0.79)		
	EGFR+: NR	PFS HR: 0.62 (95% CI 0.47-0.81)		
	EGFR-: NR	EGFR+ (NR)		
		EGFR- (NR)		

Πηγή: Institute for Clinical and Economic Review, 2016, Final Evidence Report - Non-Small Cell Lung Cancer

Συνολικά το 96% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση (260 από τους 272 ασθενείς) έλαβαν θεραπεία με ένα φάρμακο μελέτης: 131 με Nivolumab και 129 με docetaxel. Η ελάχιστη παρακολούθηση ήταν περίπου 11 μήνες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 63 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνδρες, είχαν ECOG-Βαθμολογία κατάστασης 1, είχαν καρκίνο σταδίου IV και ήταν ή πρώην καπνιστές ή κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με βάση την πλατίνα.

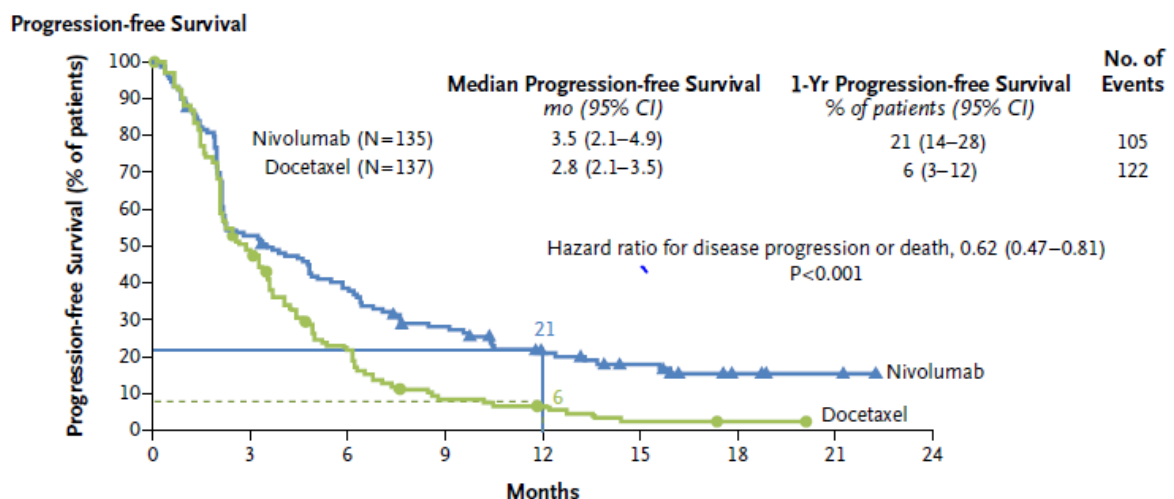
Οι καμπύλες επιβίωσης και τα ποσοστά επιβίωσης για κάθε ομάδα θεραπείας εκτιμήθηκαν με τη χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier. Στα Σχήματα 4.1 και 4.2 αντίστοιχα παρουσιάζονται οι καμπύλες OS και PFS Kaplan-Meier (KM) της μελέτης.





**Σχήμα 4.1:** Καμπύλη Kaplan-Meier Συνολικής επιβίωσης OS για τη δοκιμή Checkmate 01724 (KM)  
**Πηγή:** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl JMed 2015; 373:123–35

Η στατιστικά σημαντική διαφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (primary endpoint) του OS παρατηρείται επίσης στις καμπύλες επιβίωσης KM για PFS, όπου η θεραπεία με Nivolumab οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση του PFS (χωρίς εξέλιξη επιβίωση) σε σύγκριση με τη Docetaxel. Η διάμεση PFS (median PFS) στους 12 μήνες ήταν υψηλότερη στην ομάδα του Nivolumab σε σύγκριση με την ομάδα docetaxel (21% έναντι 6%).



**Σχήμα 4.2:** Καμπύλη Kaplan-Meier PFS χωρίς εξέλιξη επιβίωση για τη δοκιμή Checkmate 01724 (KM)  
**Πηγή:** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl JMed 2015; 373:123–35

Τα αποτελέσματα της μελέτης CheckMate 017 καταδεικνύουν ότι το Nivolumab προσφέρει σημαντικά βελτιωμένη και ουσιαστική κλινική αποτελεσματικότητα σε σχέση με το ισχύον πρότυπο περίθαλψης, παρέχοντας μια αποτελεσματική επιλογή για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC.

#### 4.2.2 Προφίλ Ασφάλειας φαρμάκου

Η συχνότητα των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Nivolumab και docetaxel λήφθηκε επίσης από την κλινική δοκιμή CheckMate 017. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία παρουσιάστηκαν λιγότερο συχνά με το Nivolumab από ότι με το Docetaxel. Στην ομάδα του Nivolumab, το 58% των ασθενών παρουσίασε ανεπιθύμητα συμβάντα οποιουδήποτε βαθμού σοβαρότητας, το 7% είχε συμβάντα βαθμού 3 ή 4 και κανένα δεν είχε συμβάντα βαθμού 5. Στην ομάδα της Docetaxel, το 86% των ασθενών είχαν συμβάντα οποιουδήποτε βαθμού, το 55% είχε συμβάντα βαθμού 3 ή 4 και το 2% είχαν συμβάντα βαθμού 5.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία με Nivolumab ήταν κόπωση (στο 16% των ασθενών), μειωμένη όρεξη (στο 11%) και εξασθένιση (σε 10%). Οι ασθενείς που έλαβαν docetaxel έλαβαν συχνότερα ουδετεροπενία (33%), κόπωση (33%), αλωπεκία (22%) και ναυτία (23%).

Οι αναλύσεις ασφάλειας περιλάμβαναν όλους τους ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης. Δεν σημειώθηκαν θάνατοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν Nivolumab. Οι θάνατοι που σχετίζονται με τη θεραπεία αναφέρθηκαν σε τρεις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Docetaxel (ένας θάνατος από διάμεση πνευμονική νόσο, πνευμονική αιμορραγία και σηψαιμία).

Για τη διεξαγωγή της ανάλυσης παρελήφθησαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 5% των ασθενών για οποιαδήποτε από τις συγκριτικές θεραπείες και προέκυψαν από στοιχεία της κλινικής δοκιμής ή και από πληροφορίες συνταγογράφησης κάθε φαρμάκου (Πίνακας 4.3).

### Πίνακας 4.3

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία και εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 5% των ασθενών.\*

#### Συμβάν (Grade 3 ή 4)

Nivolumab (N = 131)

Docetaxel (N = 129)

Αριθμός ασθενών με ένα συμβάν (ποσοστό)*		
Όλα τα συμβάντα	<b>9 (7)</b>	<b>71 (55)</b>
Κόπωση	<b>1 (1)</b>	<b>10 (8)</b>
Μείωση Όρεξης	<b>1 (1)</b>	<b>1 (1)</b>
Εξασθένηση	<b>0</b>	<b>5 (4)</b>
Ναυτία	<b>0</b>	<b>2 (2)</b>
Διάρροια	<b>0</b>	<b>3 (2)</b>
Πυρεξία	<b>0</b>	<b>1 (1)</b>
Εξάνθημα	<b>0</b>	<b>2 (2)</b>
Αναιμία	<b>0</b>	<b>4 (3)</b>
Περιφερική Νευροπάθεια	<b>0</b>	<b>3 (2)</b>
Λευκοπενία	<b>1 (1)</b>	<b>5 (4)</b>
Ουδετεροπενία	<b>0</b>	<b>38 (30)</b>
Εμπύρετη Ουδετεροπενία	<b>0</b>	<b>13 (10)</b>
Αλωπεκία	<b>0</b>	<b>1 (1)</b>
Πνευμονίτιδα	<b>1 (1)</b>	<b>0</b>

Πηγή: Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl JMed 2015; 373:123–35

## 4.3 Μέθοδος

Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της σχέσης «ποιότητας και τιμής» (value for money) του Nivolumab σε σύγκριση με το υπάρχον SOC για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό (Στάδιο IIIb / IV) πλακώδες NSCLC που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, ώστε να προκύψει το προσθετό κόστος ανά κερδισμένο QALY της θεραπείας με Nivolumab έναντι της θεραπείας με Docetaxel στο πλακώδες NSCLC χρησιμοποιώντας το μοντέλο Markov.

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν από την οπτική γωνία του εθνικού συστήματος υγειονομικής περίθαλψης (ΕΣΥ) στην Ελλάδα και υιοθετήθηκε ένα διαβίου χρονοδιάγραμμα για την κάλυψη των σχετικών δαπανών και αποτελεσμάτων.

Η ανάλυσή που ακολουθεί περιλαμβάνει τα παρακάτω στάδια:

1. Μοντέλο Ανάλυσης
2. Εκτίμηση αποτελεσματικότητας

3. Εκτίμηση κόστους
4. Υπολογισμός του πρόσθετου κόστους ανά μονάδα αποτελεσματικότητας  
(**ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio**)
5. Ανάλυση ευαισθησίας
6. Συμπεράσματα

### 4.3.1 Μοντέλο Ανάλυσης

Χάριν της ανάλυσής μας, κατασκευάστηκε ένα στοχαστικό μοντέλο Markov προκειμένου να προσομοιωθεί η κατάσταση 1000 ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC για όλη την διάρκεια της ζωής τους. Ως ομάδα παρέμβασης θεωρούνται οι ασθενείς που έλαβαν Nivolumab και ως ομάδα ελέγχου οι ασθενείς που έλαβαν το Docetaxel που αποτελεί το τρέχον πρότυπο περίθαλψης.

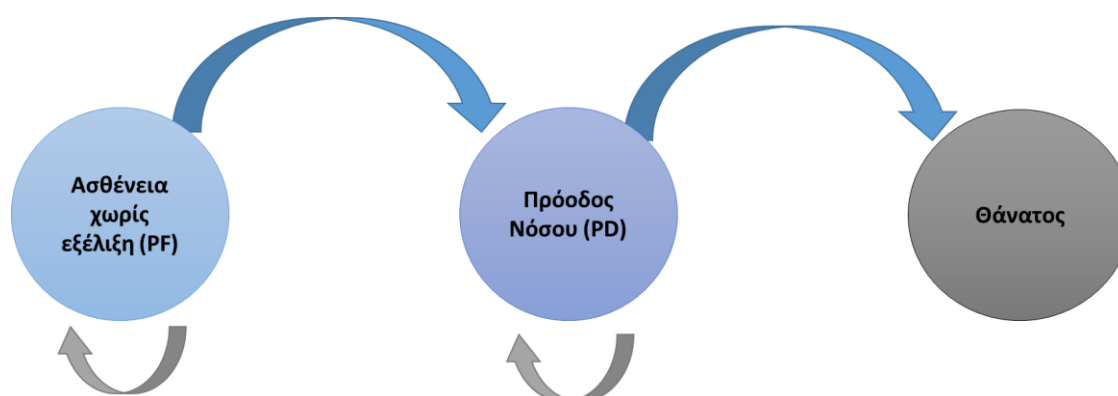
**Το μοντέλο Markov**, είναι μια επαναληπτική διαδικασία στην οποία οι ασθενείς θεωρητικά μπορούν να παραμείνουν σε έναν κύκλο (συγκεκριμένη κατάσταση υγείας) για ένα συγκεκριμένο διάστημα και μετά να μεταβούν στον επόμενο κύκλο. Το μοντέλο είναι χρήσιμο σε περιπτώσεις όπου, οι αποφάσεις για ένα πρόβλημα εμπεριέχουν κίνδυνο, συνεχή με την πάροδο του χρόνου, όταν η χρονική στιγμή των γεγονότων είναι σημαντική και μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα και τέλος όταν σημαντικά γεγονότα μπορούν να συμβούν περισσότερο από μία φορά.

Όπως προαναφέρθηκε, σαν πληθυσμό ανάλυσης θεωρούμε τους ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC που έχουν ήδη λάβει πρώτη γραμμής θεραπεία, ο οποίος είναι ίδιος με το πληθυσμό της CheckMate-017. Αυτός ο πληθυσμός είναι επίσης σύμφωνος με την άδεια κυκλοφορίας του Nivolumab και το πρόβλημα απόφασης.

Η μέση ηλικία των ασθενών του δείγματος της μελέτης με προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC είναι τα 63 έτη (Brahmer 2015a) η οποία και ορίστηκε σαν ηλικία έναρξης του μοντέλου.

Η οικονομική αξιολόγηση αναπτύχθηκε στο Microsoft Excel και σε κάθε ομάδα θεραπείας το μοντέλο επιβίωσης αποτελείται από τρεις αμοιβαία αποκλειόμενες καταστάσεις υγείας: **σταθερή /χωρίς εξέλιξη ασθένεια- PF, προοδευτική νόσος PD και θάνατο** (Σχήμα 4.3). Η δομή του μοντέλου ευθυγραμμίζεται με την κλινική οδό φροντίδας για τη θεραπεία του προ-θεραπευμένου πλακώδους NSCLC και είναι σύμφωνη με προηγούμενες οικονομικές αξιολογήσεις που υποβλήθηκαν στο NICE σε

προχωρημένο NSCLC και σε άλλους μεταστατικούς καρκίνους (Nintedanib GID-TAG449, Erlotinib TA258, Bevacizumab TA212).



Σχήμα 4.3: Δομή καταστάσεων υγείας του οικονομικού μοντέλου

Επιλέχθηκε κύκλος με χρονική διάρκεια 1 μήνα λαμβάνοντας υπόψη το προσδόκιμο ζωής του πληθυσμού της μελέτης. Τα φάρμακα (NIV κάθε 2 εβδομάδες, DOC κάθε 3 εβδομάδες) προσαρμόστηκαν ώστε να ταιριάζουν σε έναν μηνιαίο κύκλο. Όλοι οι ασθενείς άρχισαν με σταθερή ασθένεια χωρίς εξέλιξη και είτε παρέμειναν σε αυτό το στάδιο είτε μεταφέρθηκαν σε προοδευτική ασθένεια. Μόλις βρεθούν στο προοδευτικό στάδιο, οι ασθενείς μπορούσαν να παραμείνουν σε αυτό το στάδιο ή να γίνει μετάβαση στο θάνατο.

Στην ανάλυση μας, δεδομένου του σταδίου και της πρόγνωσης της νόσου αποκλείστηκε η μετάβαση των ασθενών με σταθερή ασθένεια-PF κατευθείαν στον θάνατο.

Στο μοντέλο που εφαρμόστηκε, υπολογίστηκε το δια βίου κόστος (**lifetime cost**), όπως αυτό προκύπτει αθροίζοντας τα κόστη κάθε κύκλου για κάθε κατάσταση υγείας που μεταβαίνουν οι ασθενείς. Ο χρονικός ορίζοντας του μοντέλου των 60 μηνών (ισοδύναμος με τη διάρκεια ζωής) εφαρμόστηκε για να εξασφαλιστεί η πλήρης κάλυψη των σχετικών δαπανών και οφελών.

Ως ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης, τόσο του κόστους όσο και της αποτελεσματικότητας, ορίστηκε το 3.5%. Μιας και δεν υπάρχουν ανάλογες κατευθυντήριες οδηγίες στην Ελλάδα, το ποσοστό αυτό είναι σύμφωνο με της συστάσεις του NICE στη Μ. Βρετανία. Με βάση αυτό το ποσοστό υπολογίστηκε το αντίστοιχο μηνιαίο ποσοστό προεξόφλησης που εφαρμόστηκε στο μοντέλο μας για κάθε κύκλο.

Με τον όρο ποιοτικές σταθμίσεις, αναφερόμαστε στις προσδοκώμενες χρησιμότητες όπως αυτές μετριοούνται σε μια δεδομένη χρονική στιγμή από τους ίδιους τους ασθενείς. Για τον υπολογισμό των QALYs, πολλαπλασιάζουμε την κάθε χρονική διάρκεια εκφρασμένη σε έτη, με την ποιοτική στάθμισή της (χρησιμότητα) και το άθροισμα αυτών μας δίνει τα κερδισμένα QALYs.

Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (**ICER**)(Σχήμα 4.4) ανά κερδισμένο QALY, προκύπτει από την διαφορά του συνολικού κόστους και της διαφοράς στα οφέλη των δύο παρεμβάσεων σταθμισμένο με της χρησιμότητες που προέκυψαν από την μελέτη για κάθε κατάσταση υγείας, μεταξύ των υπό σύγκριση ομάδων (NIV vs DOC).

$$ICER = \frac{(C_1 - C_0)}{(E_1 - E_0)}$$

Σχήμα 4.4: Μαθηματικός τύπος ICER

### 4.3.2 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και QoL

Τα δεδομένα της κλινικής αποτελεσματικότητας προέκυψαν από τα αποτελέσματα της μελέτης για επιβίωση χωρίς εξέλιξης PFS και της συνολικής επιβίωσης (OS) που αναφέρθηκαν στην δημοσίευση της μελέτης.

Ο αριθμός των ασθενών σε κάθε κατάσταση υγείας εκτιμήθηκε αντλώντας στοιχεία από τις καμπύλες Kaplan-Meier OS και PFS της κλινικής δοκιμής για κάθε μήνα παρακολούθησης με χρονικό ορίζοντα 24 μηνών (Σχήματα 4.1 και 4.2). Το ποσοστό των ασθενών στην κατάσταση υγείας PD υπολογίζεται ως η διαφορά μεταξύ OS και PFS ενώ για την εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών που ήταν ελεύθεροι από πρόοδο (PFS) τα στοιχεία πάρθηκαν από την καμπύλη της PFS και ο αριθμός των νεκρών από την καμπύλη OS καθ' όλη τη διάρκεια του χρονικού ορίζοντα που καθορίζεται στο μοντέλο (Πίνακες 4.4 και 4.5).

**Πίνακας 4.4**

Ποσοστά ασθενών OS για κάθε μήνα παρακολούθησης από την καμπύλη Kaplan-Meier OS

Overall Survival		
Months	Nivolumab	Docetaxel
0	1	1
1	0,957	0,94
2	0,927	0,845
3	0,83	0,769
4	0,781	0,681
5	0,712	0,608
6	0,622	0,508
7	0,612	0,43
8	0,558	0,382
9	0,515	0,329
10	0,461	0,288
11	0,449	0,267
12	0,42	0,24
13	0,408	0,227
14	0,403	0,187
15	0,401	0,169
16	0,373	0,155
17	0,34	0,154
18	0,295	0,108
19	0,289	0,102
20	0,288	0,101
21	0,287	0,1
22	0,286	0,099
23	0,285	0,098
24	0	0

Δεδομένου ότι ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών στη μελέτη ήταν οι 24 μήνες και λόγω έλλειψης άμεσων αποδείξεων στην κλινική πρακτική πέρα από αυτό το χρόνο έγινε η προέκταση (extrapolation) της PFS και του OS πέρα από την περίοδο παρακολούθησης της κλινικής δοκιμής.

#### Πίνακας 4.5

Αθροιστικές πιθανότητες ασθενών PFS για κάθε μήνα παρακολούθησης από την καμπύλη Kaplan-Meier PFS

Progression Free Survival		
Months	Nivolumab	Docetaxel
0	1	1
1	0,8617	0,876
2	0,691	0,68
3	0,529	0,468
4	0,478	0,35
5	0,427	0,239
6	0,376	0,222
7	0,32	0,132
8	0,293	0,121
9	0,275	0,087
10	0,252	0,081
11	0,222	0,065
12	0,21	0,06
13	0,193	0,042
14	0,169	0,03
15	0,167	0,025
16	0,158	0,024
17	0,155	0,023
18	0,149	0,022
19	0,134	0,01
20	0,133	0,01
21	0,133	0
22	0,132	0
23	0	0
24	0	0

Το μοντέλο κατασκευάστηκε χρησιμοποιώντας αρχικά τις αθροιστικές πιθανότητες επιβίωσης για την ελεύθερη εξέλιξη και τη συνολική επιβίωση όπως αντλήθηκαν από τις καμπύλες Kaplan-Meier OS και PFS της κλινικής δοκιμής και παρουσιάζονται στους Πίνακες 4.4 και 4.5. Οι πιθανότητες μετάβασης από την μια κατάσταση υγείας στην άλλη σε κάθε κύκλο που αντιστοιχούν στον αριθμό των



ασθενών που καταλαμβάνουν κάθε κατάσταση στο μοντέλο προήλθε από τις αθροιστικές αυτές πιθανότητες μετάβασης για κάθε κατάσταση υγείας. Πίνακες 4.6 και 4.7.

**Πίνακες 4.6**  
Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας στο Docetaxel.

<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ Α (Docetaxel)</b>			
<b>Πιθανότητες</b>			
<b>Κύκλοι</b>	<b>Μήνες</b>	<b>Πιθανότητα από PF→PD</b>	<b>Πιθανότητα από PD→Θ</b>
1	0		
2	1	0,124	0,06
3	2	0,223744292	0,10106383
4	3	0,311764706	0,089940828
5	4	0,252136752	0,11443433
6	5	0,317142857	0,107195301
7	6	0,071129707	0,164473684
8	7	0,405405405	0,153543307
9	8	0,083333333	0,111627907
10	9	0,280991736	0,138743455
11	10	0,068965517	0,124620061
12	11	0,197530864	0,072916667
13	12	0,076923077	0,101123596
14	13	0,3	0,054166667
15	14	0,285714286	0,176211454
16	15	0,166666667	0,096256684
17	16	0,04	0,082840237
18	17	0,041666667	0,006451613
19	18	0,043478261	0,298701299
20	19	0,545454545	0,055555556
21	20	0,201897299	0,009803922
22	21	0,201897299	0,00990099
23	22	0,201897299	0,01
24	23	0,201897299	0,01010101
<b>25</b>	<b>24</b>	0,201897299	0,093464017
26	25	0,201897299	0,093464017
27	26	0,201897299	0,093464017
28	27	0,201897299	0,093464017
29	28	0,201897299	0,093464017
30	29	0,201897299	0,093464017
31	30	0,201897299	0,093464017
32	31	0,201897299	0,093464017
33	32	0,201897299	0,093464017

34	33	0,201897299	0,093464017
35	34	0,201897299	0,093464017
36	35	0,201897299	0,093464017
37	36	0,201897299	0,093464017
38	37	0,201897299	0,093464017
39	38	0,201897299	0,093464017
40	39	0,201897299	0,093464017
41	40	0,201897299	0,093464017
42	41	0,201897299	0,093464017
43	42	0,201897299	0,093464017
44	43	0,201897299	0,093464017
45	44	0,201897299	0,093464017
46	45	0,201897299	0,093464017
47	46	0,201897299	0,093464017
48	47	0,201897299	0,093464017
49	48	0,201897299	0,093464017
50	49	0,201897299	0,093464017
51	50	0,201897299	0,093464017
52	51	0,201897299	0,093464017
53	52	0,201897299	0,093464017
54	53	0,201897299	0,093464017
55	54	0,201897299	0,093464017
56	55	0,201897299	0,093464017
57	56	0,201897299	0,093464017
58	57	0,201897299	0,093464017
59	58	0,201897299	0,093464017
60	59	0,201897299	0,093464017
61	60	0,201897299	0,093464017

**Πίνακες 4.7**  
Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας στο Nivolumab.

<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ Β (Nivolumab)</b>			
<b>Πιθανότητες</b>			
<b>Κύκλοι</b>	<b>Μήνες</b>	<b>Πιθανότητα από PF→PD</b>	<b>Πιθανότητα από PD→Θ</b>
1	0		
2	1	0,1383	0,043
3	2	0,198096785	0,031347962
4	3	0,234442836	0,104638619
5	4	0,096408318	0,059036145
6	5	0,106694561	0,088348271
7	6	0,119437939	0,126404494
8	7	0,14893617	0,01607717
9	8	0,084375	0,088235294
10	9	0,061433447	0,077060932
11	10	0,083636364	0,104854369
12	11	0,119047619	0,026030369
13	12	0,054054054	0,064587973
14	13	0,080952381	0,028571429
15	14	0,124352332	0,012254902
16	15	0,01183432	0,004962779
17	16	0,053892216	0,069825436
18	17	0,018987342	0,08847185
19	18	0,038709677	0,132352941
20	19	0,100671141	0,020338983
21	20	0,007462687	0,003460208
22	21	0,007518797	0,003472222
23	22	0,089963999	0,003484321
24	23	0,089963999	0,003496503
<b>25</b>	<b>24</b>	0,089963999	0,052187529
26	25	0,089963999	0,052187529
27	26	0,089963999	0,052187529
28	27	0,089963999	0,052187529
29	28	0,089963999	0,052187529
30	29	0,089963999	0,052187529
31	30	0,089963999	0,052187529
32	31	0,089963999	0,052187529
33	32	0,089963999	0,052187529
34	33	0,089963999	0,052187529

35	34	0,089963999	0,052187529
36	35	0,089963999	0,052187529
37	36	0,089963999	0,052187529
38	37	0,089963999	0,052187529
39	38	0,089963999	0,052187529
40	39	0,089963999	0,052187529
41	40	0,089963999	0,052187529
42	41	0,089963999	0,052187529
43	42	0,089963999	0,052187529
44	43	0,089963999	0,052187529
45	44	0,089963999	0,052187529
46	45	0,089963999	0,052187529
47	46	0,089963999	0,052187529
48	47	0,089963999	0,052187529
49	48	0,089963999	0,052187529
50	49	0,089963999	0,052187529
51	50	0,089963999	0,052187529
52	51	0,089963999	0,052187529
53	52	0,089963999	0,052187529
54	53	0,089963999	0,052187529
55	54	0,089963999	0,052187529
56	55	0,089963999	0,052187529
57	56	0,089963999	0,052187529
58	57	0,089963999	0,052187529
59	58	0,089963999	0,052187529
60	59	0,089963999	0,052187529
61	60	0,089963999	0,052187529

Προκειμένου να υπολογίσουμε την αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο μεθόδων, χρησιμοποιήσαμε τα δεδομένα HRQoL που συλλέχθηκαν στη δοκιμή CheckMate 017 με το ερωτηματολόγιο χρησιμότητας για την κατάσταση υγείας, EuroQol 5D και την οπτική αναλογική κλίμακα (EQ-VAS). Στόχος είναι να μετρηθεί το όφελος σε ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Τα QALYs συνδυάζουν, τόσο την ποιότητα (χρησιμότητα) όσο και την ποσότητα (πιθανότητες επιβίωσης), σε όρους υποκειμενικής χρησιμότητας.

Το περιγραφικό σύστημα EQ-5D περιλαμβάνει τις ακόλουθες πέντε διαστάσεις: κινητικότητα, αυτό-φροντίδα, συνήθειες δραστηριότητες, πόνο / δυσφορία και άγχος / κατάθλιψη. Κάθε διάσταση έχει τρία επίπεδα: κανένα πρόβλημα, κάποια προβλήματα, σοβαρά προβλήματα. Ο δείκτης χρησιμότητας EQ-5D και το EQ-VAS κλιμακώνονται από 0-1 και 0-100, αντίστοιχα. Υψηλότερες βαθμολογίες υποδεικνύουν

καλύτερη κατάσταση υγείας.

Οι τιμές χρησιμότητας (**utilities**) που χρησιμοποιούνται στο οικονομικό μοντέλο συνοψίζονται στον Πίνακα 4.8. Οι μέσες τιμές χρησιμότητας που προέρχονται από ασθενείς με προχωρημένο NSCLC με βάση την ανάλυση της CheckMate 017 είναι 0.719 (συνολικά σε όλες τις κατηγορίες), 0,592 (πρόοδος νόσου) και 0,75 (χωρίς εξέλιξη). Οι τιμές αυτές αντλήθηκαν από αντίστοιχη αναφορά του NICE (Nivolumab [ID811], NICE 2015) προσαρμοσμένες στον πληθυσμό της Μ. Βρετανία, μιας και δεν υπάρχουν αντίστοιχες τιμές για χώρα μας.

**Πίνακας 4.8**  
Τιμές χρησιμότητας (utilities)

Στάδιο	Τιμές Χρησιμότητας (Utility)
Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PF)	0.750
Πρόοδος Νόσου (PD)	0.592
Θάνατος	0

Έγινε η υπόθεση ότι οι χρησιμότητες είναι ίδιες για κάθε στάδιο νόσου και στις δυο θεραπείες.

Τα δεδομένα επιβίωσης χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των διαφορών στην αποτελεσματικότητα των δύο θεραπειών.

Τα μεμονωμένα δεδομένα ασθενούς χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για την εκτίμηση του συνολικού κόστους θεραπείας για κάθε φάρμακο, το οποίο στη συνέχεια συνδυάζεται με τη μέση επιβίωση για να εκτιμηθεί το προστιθέμενο κόστος ανά έτος ζωής που εξοικονομήθηκε με τη μία θεραπεία έναντι της άλλης.

### 4.3.3 Εκτίμηση κόστους

Η ανάλυση διεξήχθη από την οπτική γωνία του αγοραστή των υπηρεσιών υγείας, οπότε δεδομένου αυτού, περιλαμβάνονται μόνο τα άμεσα κόστη για την υγειονομική περίθαλψη που βαρύνουν το ΕΣΥ. Τα άλλα κόστη(έμμεσα) που προκαλούνται από τους ασθενείς και τις οικογένειές τους είναι επίσης σημαντικά.

Ως άμεσο κόστος θεωρείται, το κόστος των πόρων που δεσμεύονται εξαιτίας της θεραπείας (π.χ. υποδομές, εξοπλισμός, μισθοδοσία προσωπικού, αναλώσιμα, φάρμακα, διαγνωστικές εξετάσεις κα). Αυτές οι κατηγορίες, διακρίνονται σε σταθερό και μεταβλητό κόστος. Ως σταθερό ,θεωρείται το κόστος που δεν μεταβάλλεται με τον αριθμό των κύκλων παρακολούθησης, ενώ το μεταβλητό κόστος είναι ανάλογο του αριθμού των πραγματοποιηθέντων επισκέψεων.

Διεξήχθη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση για τον προσδιορισμό των μελετών που αναφέρουν το κόστος και τη χρήση των πόρων για την υγειονομική περίθαλψη χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της οικονομικής αξιολόγησης του Nivolumab και τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Μια επισκόπηση των σχετικών εκτιμήσεων που βρέθηκαν παρέχεται στον Πίνακα 4.9 ενώ όλες χρησιμοποιήθηκαν για να διαμορφωθούν οι υποθέσεις χρήσης των πόρων στο μοντέλο που φτιάχτηκε. Επίσης ζητήθηκε η γνώμη ειδικού ογκολόγου ιατρού. Ως έτος αναφοράς θεωρείται το 2017.

**Πίνακας 4.9**

Περίληψη των μελετών κόστους και πόρων που εντοπίστηκαν στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης

Μελέτη, έτος	Χώρα	Πληθυσμός	Τύπος μελέτης	Χρήση πόρων και κόστος
N. Maniadakis et al. (2007)	Ελλάδα	Ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με προχωρημένο / μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας CEA  <b>Αποτελέσματα:</b> το μέσο συνολικό κόστος θεραπείας των ασθενών με Docetaxel εκτιμάται σε 5.736€ και με Docetaxel / γεμισιταβίνη στο 7.417€, διαφορά 1.542€. Το ICER του συνδυασμού θεραπειών είναι 9.538€ και η πιθανότητα να είναι οικονομικά αποδοτική είναι 91% σε κατώφλι 20.000€ 97% σε κατώτατο όριο 35.000 € και 98% σε κατώτατο όριο 50.000€.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φαρμακευτικά κόστη</li> <li>• Κόστος διαχείρισης φαρμάκων</li> <li>• Κόστος για τα συγχορηγούμενα φάρμακα</li> <li>• Κόστος νοσηλείας λόγω ΑΕ</li> <li>• Κόστος εξετάσεων</li> <li>• Κόστος ακτινοθεραπείας</li> <li>• Κόστος φαρμακευτικής αγωγής 2<sup>ης</sup> γραμμής</li> </ul>

<p>Nivolumab [ID811], (NICE 2015a)</p>	<p>Αγγλία</p>	<p>Ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό (Στάδιο IIIb / IV) πλακώδες NSCLC που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία.</p>	<p>NICE STA</p> <p><b>Αποτελέσματα:</b>  BMS :Ο δείκτης πρόσθετου κόστους αποτελεσματικότητας (ICER) είναι £85.950 ανά κερδισμένο QALY καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Οι διαφορές που προκύπτουν ανάμεσα στις δύο ομάδες είναι, £65.355 στο κόστος και 0,76 QALYs στην αποτελεσματικότητα ή 1,31/Lys αντίστοιχα.  ERG: Για τη σύγκριση του nivolumab έναντι της docetaxel, η ERG αποδίδει ICER ύψους £ 132,989 ανά QALY η οποία είναι £ 47,039 ανά QALY υψηλότερο από το αρχικό ICER της εταιρείας. Η ανάλυση της ERG έβγαλε τόσο κόστος (- £ 17.827) όσο και τα οφέλη (- 0.103 QALYS) χαμηλότερα από εκείνα της εταιρείας για αυτή τη σύγκριση.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φαρμακευτικά κόστη</li> <li>• Χορήγηση φαρμάκων</li> <li>• Κόστος διαχείρισης ασθένειας</li> <li>• Χωρίς εξέλιξη PF κόστος και χρήση πόρων</li> <li>• Κόστος μετά την εξέλιξη PD και χρήση πόρων</li> <li>• Ανεπιθύμητα συμβάντα</li> </ul>
<p>Erlotinib and gefitinib (MTA) (rev TA162, TA175) [ID620] (NICE 2015a)</p>	<p>Αγγλία</p>	<p>Ασθενείς σε δεύτερη γραμμή θεραπείας με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC</p>	<p>NICE MTA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φαρμακευτικά κόστη</li> <li>• Χορήγηση φαρμάκων</li> <li>• Κόστος διαχείρισης ασθένειας</li> <li>• Χωρίς εξέλιξη PF κόστος και χρήση πόρων</li> <li>• Κόστος μετά την εξέλιξη PD και χρήση πόρων</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανεπιθύμητα συμβάντα</li> </ul>
Matter-Walstra et al (2016)	Ελβετία	Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με προχωρημένο / μεταστατικό μη πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.	<p>Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας</p> <p><b>Αποτελέσματα:</b> Το NIV (μέσο κόστος CHF 66.208, μέση τιμή 0.69 QALYs) σε σύγκριση με το DOC (μέσο κόστος CHF 37.618 και 0.53 QALYs) οδήγησε σε ICER CHF 177.478 / QALY.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φαρμακευτικά κόστη</li> <li>• Κόστος διαχείρισης ΑΕ</li> <li>• Κόστος χημικοθεραπευτικής αγωγής 2<sup>ης</sup> γραμμής</li> </ul>
Nivolumab, pCODR Final Economic Guidance Report (cadth 2016)	Καναδάς	Ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με προχωρημένο / μεταστατικό πλακώδη και μη πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.	<p>Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας CEA</p> <p>Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας</p> <p><b>Αποτελέσματα:</b> \$ 193.918 / QALY (χαμηλότερο όριο) και \$ 219.660 / QALY (άνω όριο) Το επιπλέον κόστος του nivolumab είναι \$ 96.431. Ανάλογα με την πηγή των δεδομένων χρησιμότητας, η επιπλέον κλινική επίδραση του Nivolumab είναι 0,44 QALYs (Chouaid et al., 2013) ή 0,50 QALYs (δεδομένα δοκιμής).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φαρμακευτικά κόστη κτήσης</li> <li>• Χορήγηση φαρμάκων</li> <li>• Κόστος διαχείρισης ασθένειας</li> <li>• Κόστος διαχείρισης Ανεπιθύμητων συμβάντων</li> <li>• Κόστος χημικοθεραπευτικής αγωγής 2<sup>ης</sup> γραμμής</li> </ul>
Institute for Clinical and Economic Review, Final Evidence Report - Non-Small Cell Lung Cancer, (Midwest CEPAC	ΗΠΑ	Θεραπεία δεύτερης γραμμής με ανοσοθεραπεία PD-1 έναντι δοκεταξέλης μεταξύ ασθενών χωρίς μετάλλαξη EGFR που έχουν προχωρήσει σε διπλή χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής	<p>Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας CEA</p> <p><b>Αποτελέσματα:</b> 0,43 κερδισμένα έτη ζωής (LYs) για το nivolumab σε σχέση με τη δοκεταξέλη. Τα κερδισμένα QALYs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φαρμακευτικά κόστη</li> <li>• Κόστος διαχείρισης ΑΕ</li> <li>• Κόστος χημικοθεραπευτικής αγωγής 2<sup>ης</sup> γραμμής μετά από PD</li> </ul>



2016)			έναντι της docetaxel ήταν 0,26 nivolumab. Το αυξητικό κόστος σε σχέση με το docetaxel κυμάνθηκε στα \$107.472 για το nivolumab. Το κόστος αποτελεσματικότητας ανά QALY σε σχέση με το docetaxel εκτιμήθηκε στα 415.950\$ ανά QALY για το nivolumab.	
R. Goeree et al. (2016)	Καναδάς	Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με προχωρημένο / μεταστατικό πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα	<p>Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας CEA</p> <p>Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας</p> <p><b>Αποτελέσματα:</b> Το Nivolumab φάνηκε να έχει το υψηλότερο κόστος ανά ασθενή αλλά και να βελτιώνει το LYs και QALYs. Το επιπλέον κόστος ανά κερδισμένο QALY για το Nivolumab υπολογίστηκε στα \$151,229.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φαρμακευτικά κόστη κτήσης</li> <li>• Χορήγηση φαρμάκων</li> <li>• Κόστος διαχείρισης ασθενείας</li> <li>• Κόστος διαχείρισης Ανεπιθύμητων συμβάντων</li> <li>• Κόστος χημικοθεραπευτικής αγωγής επομένης γραμμής μετά από PD</li> <li>• Κόστος και χρήση πόρων</li> </ul>

Οι παράγοντες που συνθέτουν το κόστος των θεραπειών επιμερίστηκαν στις παρακάτω κατηγορίες λαμβάνοντάς υπόψιν σαν αναφορά όλες τις οικονομικές αναλύσεις που αναφέρθηκαν πιο πάνω κυρίως την αντίστοιχη οικονομική μελέτη του NICE, Nivolumab [ID811], (NICE 2015a). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα μοναδιαία κόστη των φαρμάκων και των εξετάσεων σε αυτό το πλαίσιο αναφέρονται στο νοσοκομειακό περιβάλλον, ως εκ τούτου, είναι πολύ χαμηλότερα σε σύγκριση με τις τιμές λιανικής.

**Κόστος Θεραπείας.** Στο οποίο συμπεριλαμβάνεται η απόκτηση και η διαχείριση της αρχικής θεραπείας και για τις δυο παρεμβάσεις που εξετάζουμε. Έτσι αναλυτικά, **τα κόστη απόκτησης** φαρμάκων με μέγεθος συσκευασίας / φιαλιδίου και ανά δόση για τις αρχικές θεραπείες παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.10.

Το μοναδιαίο κόστος όλων των προϊόντων σύγκρισης και οι επακόλουθες θεραπείες προέρχονταν από το site “Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων” σύμφωνα με τα από 23/12/2016 δελτίο τιμών φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης του Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης, όπως διορθώθηκε την 15/2/2017 και την 21/3/2017.

Η δόση του Nivolumab υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος σε χιλιόγραμμα (kg). Η δοσολογία για Docetaxel υπολογίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος (BSA). Δεδομένα σχετικά με την τυπική κατανομή βάρους των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα δεν ήταν άμεσα διαθέσιμα για την Ελλάδα, έτσι το μέσο βάρος που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της δόσης της Nivolumab ήταν 73kg ενώ ο μέσος όρος BSA που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της δόσης της Docetaxel ήταν 1,82m<sup>2</sup> σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης CheckMate 017. Τα ίδια στοιχεία χρησιμοποιήθηκαν επίσης και για τον υπολογισμό του Gemcitabine.

**Πίνακας 4.10**  
Κόστος απόκτησης φαρμάκων (αρχικές θεραπείες)

Φάρμακο	Συνολική δόση ανά χορήγηση**	Αριθμός φιαλιδίων / συσκευασιών	Τρόπος χορήγησης	Κόστος φαρμάκου ανά δόση ***(€)	Συχνότητα χορήγησης	Εκτιμώμενο κόστος ανά μήνα / ανά έτος (€)
<b>Nivolumab</b>	3 mg/kg x 73 kg = 219 mg	6 x 4 ml φιαλίδιο*	IV. Χωρίς κοινή χρήση φιαλιδίου	2.827,56	Κάθε 2 εβδομάδες	5.655,12/μήνα, 67.861,44/έτος
<b>Docetaxel</b>	75 mg/ m <sup>2</sup> x 1.82 m <sup>2</sup> = 137 mg	7x 1ml φιαλίδιο*	IV. Χωρίς κοινή χρήση φιαλιδίου	160,37	Κάθε 3 εβδομάδες	213,82/μήνα 2.565,92/έτος
*Το φιαλίδιο των 4 ml (nivolumab) και το φιαλίδιο των 1 ml (docetaxel) χρησιμοποιούνται στη βασική περίπτωση (base case), επειδή αυτά είναι τα μικρότερα και φθηνότερα μεγέθη φιαλιδίου αντίστοιχα						
**Για ένα άτομο που ζυγίζει 73 kg, με επιφάνεια σώματος 1,82 m <sup>2</sup> .						
***ΠΗΓΗ: Γαληνός <a href="https://www.galinos.gr/web/drugs/main/home">https://www.galinos.gr/web/drugs/main/home</a> (Πρόσβαση 02/07/2017)						

Για να διασφαλιστεί ότι το πλήρες κόστος θεραπείας για έναν ασθενή με προχωρημένο καρκίνο εκπροσωπείται με ακρίβεια, το μοντέλο περιλαμβάνει το κόστος της μετέπειτα

θεραπείας για ασθενείς με PD. Έτσι, με βάση τη διανομή της μετέπειτα θεραπείας που παρατηρήθηκε στη δοκιμή CheckMate 017, υποθέσαμε τις επακόλουθες θεραπείες για τους δύο πληθυσμούς της μελέτης. Οι ασθενείς με ανοσοθεραπεία δεύτερης γραμμής έλαβαν Docetaxel και οι ασθενείς δεύτερης γραμμής με Docetaxel έλαβαν στη συνέχεια μονοθεραπεία με γεμισιταβίνη (Gemcitabine). Τα κόστη απόκτησης φαρμάκων για αυτές τις επακόλουθες θεραπείες παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.11.

**Πίνακας 4.11**  
Κόστος απόκτησης φαρμάκων ανά δόση(επακόλουθες θεραπείες -3η γραμμή)

Φάρμακο	Συνολική δόση ανά χορήγηση **	Αριθμός φιαλιδίων / συσκευασιών	Τρόπος χορήγησης	Κόστος φαρμάκου ανά δόση ***(€)	Συχνότητα χορήγησης	Εκτιμώμενο κόστος ανά μήνα / ανά έτος (€)
<b>Gemcitabine</b>	1000 mg/ m2 x 1.82 m2 = 1820 mg	2 x φιαλίδια των 1000mg *	IV. Χωρίς κοινή χρήση φιαλιδίου	64,98	Μία φορά την εβδομάδα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από μία εβδομάδα εκτός θεραπείας	194,94/μήνα 2.339,28/έτος
<b>Docetaxel</b>	75 mg/ m2x 1.82 m2 = 137 mg	7x 1ml φιαλίδια ο*	IV. Χωρίς κοινή χρήση φιαλιδίου	160,37	Κάθε 3 εβδομάδες	213,82/μήνα 2.565,92/έτος

\*Το φιαλίδιο των 1000mg(Gemcitabine) και το φιαλίδιο των 1 ml (docetaxel) χρησιμοποιούνται στη βασική περίπτωση (base case), επειδή αυτά είναι τα μικρότερα και φθηνότερα μεγέθη φιαλιδίου αντίστοιχα

**Το κόστος της χορήγησης** της θεραπείας για το Nivolumab και τη Docetaxel παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.12 όπως εφαρμόστηκε στο μοντέλο. Τα έξοδα χορήγησης για τη θεραπεία Gemcitabine θεωρείται ότι είναι τα ίδια με εκείνα της Docetaxel, η οποία θεωρείται απλή χημειοθεραπεία. Καθώς δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες χορήγησης για το Nivolumab στην Ελλάδα, γίνεται η παραδοχή ότι αναμένεται να χορηγηθεί σε εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείου (Παραμονή-ημερήσια φροντίδα 8 ωρών (Χημειοθεραπεία)) και θεωρείται ότι περιλαμβάνονται τα κόστη που συνδέονται με τη χορήγηση, την προφαρμακευτική αγωγή και τη διάρκεια επίσκεψης σύμφωνα με

το κρατικό τιμολόγιο (ΠΔ 187/05, ΦΕΚ 231/Α/05)

**Πίνακα 4.12**  
Κόστος χορήγησης

Φάρμακο	Τύπος Χορήγησης*	Κόστος χορήγησης* ανά επίσκεψη κύκλο	Εκτιμώμενο κόστος ανά μήνα / ανά έτος (€ )
<b>Nivolumab</b>	Εξωτερικά Ιατρεία	40,00	80,00/μήνα , 960/έτος
<b>Docetaxel</b>	Εξωτερικά Ιατρεία	40,00	40,00/μήνα , 480/έτος
<b>Gemcitabine</b>	Εξωτερικά Ιατρεία	40,00	120/μήνα , 1.440/έτος
*Περιλαμβάνονται κόστη που συνδέονται με τη χορήγηση, προ φαρμακευτική αγωγή και χρόνο επίσκεψης			

### Κόστος Παρακολούθησης

Το κόστος παρακολούθησης για έναν ασθενή στην κατάσταση υγείας του PF και PD παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.11 και είναι υπολογισμένο ανά 4 εβδομάδες. Το κόστος μιας επίσκεψης ογκολόγων θεωρείται ότι περιλαμβάνει το κόστος οποιασδήποτε ανάλυσης αίματος ή μεταβολικών εξετάσεων που απαιτείται ως μέρος της θεραπείας, με βάση μιας άλλης ανάλυσης του NICE για το TA162. Επίσης έχει γίνει η παραδοχή ότι το κόστος παρακολούθησης είναι το ίδιο για τις δύο καταστάσεις νόσου κάθε θεραπείας. Τα επιμέρους κόστη των εξετάσεων και επισκέψεων είναι σύμφωνα με το κρατικό τιμολόγιο (ΠΔ 187/05, ΦΕΚ 231/Α/05).

**Πίνακας 4.13**  
Κόστος Παρακολούθησης της θεραπείας στο PF/PD status

Φάρμακο	Κόστος Παρακολούθησης	Μοναδιαίο κόστος (€ )	Συχνότητα ανά 4 εβδομάδες	Κόστος Παρακολούθησης ανά 4 εβδομάδες *
Docetaxel	Επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία (εξετάσεις αίματος και βιοχημικές)	75,73	1	75,73

Gemcitabine	Επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία (εξετάσεις αίματος και βιοχημικές)	75,73	3	227,19
Nivolumab	Επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία (εξετάσεις αίματος και βιοχημικές και έλεγχος θυροειδούς )	71,92 (εξετάσεις θυροειδούς) και 75,73 (εξετάσεις αίματος και βιοχημικές)	0,66 (ένας έλεγχος ανά 6 εβδομάδες), 2 (αιματολογικές)	198,92

### Κόστος διαχείρισης ασθένειας

Οι ασθενείς επωμίζονται τις δαπάνες διαχείρισης της ασθένειας για όσο διάστημα είναι ζωντανοί. Το κόστος μονάδας είναι σταθερό, αλλά η ποσότητα ή η συχνότητα χρήσης πόρων ανά κύκλο ποικίλλει ανάλογα με την κατάσταση υγείας (PF ή PD). Τα είδη των πόρων και η συχνότητα χρήσης προέρχονται από προηγούμενες οικονομικές αξιολογήσεις και έχουν επικυρωθεί από κλινικούς ιατρούς του Ηνωμένου Βασιλείου. Η παρηγορητική φροντίδα η οποία είχε συμπεριληφθεί στον υπολογισμό του κόστους διαχείρισης της ασθένειας στις οικονομικές αξιολογήσεις αναφοράς αποκλείστηκε από τον υπολογισμό στο μοντέλο μας καθώς στην Ελλάδα δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με αυτό και το πώς αυτή εφαρμόζεται.

Ο Πίνακας 4.14 δείχνει την χρήση των πόρων για τη διαχείριση της νόσου στην κατάσταση υγείας του PF. Το συνολικό κόστος ανά 4 εβδομάδες (1 κύκλος) στην κατάσταση υγείας του PF είναι 81, 39€.

**Πίνακας 4.14**

Χρήση πόρων για κατάσταση υγείας χωρίς εξέλιξη (PF)

Πόροι	Αριθμός που απαιτείται ανά 4 εβδομάδες (1 μήνας)	% Των ασθενών που χρειάζονται πόρους	Μοναδιαίο κόστος (€ )	Κόστος ανά 4 εβδομάδες	Πηγή
Επίσκεψη ρουτίνας στο γιατρό/ογκολόγο	0.92	100%	40	36,8	Erlotinib & gefitinib (post chemotherapy) MTA (rev TA162, TA175) [ID620] (NICE 2015a)
Ακτινοθεραπεία (οστό) ανά κλάσμα	0.31	100%	64,01	19,84	Nintedanib NICE submission (NICE 2015c)*

CT scan(θώρακα ή κοιλιακό/εγκέφαλο)	0.31	100%	71,11	22,04	Nintedanib NICE submission (NICE 2015c)*
X-ray θώρακος	0.67	100%	4,05	2,71	Nintedanib NICE submission (NICE 2015c)*
<b>Συνολικό κόστος ανά 4 εβδομάδες</b>				<b>81,39</b>	

\*Οι τιμές προσαρμόστηκαν μετά από επικύρωση κλινικού ιατρού

Η χρήση των πόρων στην κατάσταση υγείας της PD παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.15 μαζί με το σχετικό μοναδιαίο κόστος κάθε πόρου. Το συνολικό κόστος ανά 4 εβδομάδες στην κατάσταση υγείας PD είναι 165,93€. Η παρηγορητική φροντίδα επίσης αποκλείστηκε από τον υπολογισμό και σε αυτή την κατάσταση υγείας λόγω έλλειψης δεδομένων για την Ελλάδα. Ενώ προστέθηκαν τα κόστη μετάγγισης αίματος και ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιούνται σαν επιπλέον πόροι σε αυτό το στάδιο της νόσου.

**Πίνακας 4.15**

Χρήση πόρων για κατάσταση υγείας χωρίς εξέλιξη (PD)

Πόροι	Αριθμός που απαιτείται ανά 4 εβδομάδες (1 μήνας)	% Των ασθενών που χρειάζονται πόρους	Μοναδιαίο κόστος (€)	Κόστος ανά 4 εβδομάδες	Πηγή
Επίσκεψη ρουτίνας στο γιατρό/ογκολόγο /κατ'οίκον επίσκεψη**	1.77	100%	40	70,8	Erlotinib & gefitinib (post chemotherapy) MTA (rev TA162, TA175) [ID620] (NICE 2015a)
Μετάγγιση Αίματος	0.46	100%	15,7	7,22	Nintedanib NICE submission (NICE 2015c).
Παρηγορητική φροντίδα (ανά ημέρα)	4.00	100%	0	0	Δεν υπάρχουν δεδομένα στην Ελλάδα
Ακτινοθεραπεία (οστό) ανά κλάσμα	1.0	100%	64,01	64,01	Nintedanib NICE submission

					(NICE 2015c)*
CT scan(θώρακα ή κοιλιακό / εγκέφαλο)	0.31	100%	71,11	22,04	Nintedanib NICE submission (NICE 2015c)*
X-ray θώρακος	0.46	100%	4,05	1,86	Nintedanib NICE submission (NICE 2015c)*
<b>Συνολικό κόστος ανά 4 εβδομάδες</b>				<b>165,93</b>	

\*Οι τιμές προσαρμόστηκαν μετά από επικύρωση κλινικού ιατρού

\*\*Άθροισμα των επισκέψεων σε γενικό ιατρό/οικολόγο λόγω έλλειψης δεδομένων τιμολόγησης ανά ειδικότητα

### Κόστος Διαχείρισης ΑΕ

Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3/4 που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 5% των ασθενών σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας και προέκυψαν από την CheckMate 017. Έτσι επιλέχθηκαν από τα δεδομένα της μελέτης οι 4 πρώτες ανεπιθύμητες σε συχνότητα εμφάνισης ίδιες και για τα δυο σκέλη.

Το κόστος θεραπείας των ΑΕ είναι ανά επεισόδιο και το κόστος αυτό προέρχεται από τα κόστη αναφοράς του ΦΕΚ(22-12-2015) Εθνικό Τιμολόγιο Διαγνωστικών. Οι υποθέσεις σχετικά με το κόστος που σχετίζεται με τη θεραπεία των ΑΕ βασίστηκαν στη διαθέσιμη βιβλιογραφία και επικυρώθηκαν από κλινικό εμπειρογνώμονα (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1, 2, και 3). Επειδή η αναμενόμενη συνολική συχνότητα εμφάνισης ΑΕ για κάθε θεραπευτικό σκέλος δεν ήταν διαθέσιμη από τα δεδομένα της δοκιμής CheckMate 017 έγινε η παραδοχή ότι η συχνότητα εμφάνισής τους παραμένει η ίδια για κάθε κύκλο σε όλη τη διάρκεια παρακολούθησης. Έτσι το κόστος διαχείρισης των ΑΕ για κάθε θεραπεία υπολογίστηκε σαν σταθερό κόστος ανά κύκλο στο μοντέλο μας (Πίνακας 4.16).

Η επιλογή αυτών των συμβάντων είναι συντηρητική υπόθεση, δεδομένου ότι το προφίλ ασφάλειας για το Nivolumab είναι ευνοϊκό σε σύγκριση με τη Docetaxel τόσο για τη συχνότητα εμφάνισης όλων των ΑΕ όσο και για την εμφάνιση όλων των βαθμών.

**Πίνακας 4.16**  
Κόστος Διαχείρισης Ανεπιθύμητων ενεργειών

Κόστος Διαχείρισης ΑΕ						
Ανεπιθύμητες ενέργειες από CheckMate-017	Κόστος ανά επεισόδιο (€)	Συχνότητα επεισοδίων ΑΕ σε Nivolumab	Συνολικό Κόστος ΑΕ-Νίνο(€)	Συχνότητα επεισοδίων ΑΕ σε Docetaxel	Συνολικό Κόστος- Docetaxel ανα ΑΕ(€)	Πηγή
Ουδετεροπενία	199,81	0	0,00	38	7.592,78	Checkmate-017
Εμπύρετη ουδετεροπενία	2233,56	0	0,00	13	29.036,28	Checkmate-017
Λευκοπενία	199,81	1	199,81	5	999,5	Checkmate-017
Κόπωση	0,00	0	0,00	10	0,000	Γνώμη Ειδικού*
<b>Συνολικό Κόστος</b>	<b>2633,18</b>		<b>199,81</b>		<b>37.628,56</b>	
<b>Σταθερό κόστος/στάδιο/κύκλο</b>			<b>8,32</b>		<b>1.567,85</b>	
*χωρίς κόστος παρέμβασης για αυτό το ΑΕ						

Παρόλο που σχεδόν σε όλες τις αντίστοιχες οικονομικές αξιολογήσεις που ανασκοπήθηκαν, το κόστος για τη φροντίδα στο τέλος της ζωής είχε συμπεριληφθεί στο μοντέλο, στην δίκη μας περίπτωση αποκλείστηκε καθώς στην Ελλάδα δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με αυτό το κόστος. Το κόστος φροντίδας στο τέλος της ζωής αντικατοπτρίζει τη θεραπεία που λαμβάνεται σε διάφορες μονάδες φροντίδας.

Τα επιμέρους καθώς και τα συνολικά κόστη ανά ασθενή σε κάθε κατάσταση της ασθένειας για κάθε μήνα θεραπείας και για τις δυο θεραπείες παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 4.17.



**Πίνακας 4.17**

Κόστος που σχετίζεται με κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μία θεραπεία.

Κόστη	ΘΕΡΑΠΕΙΑ Α: DOCETAXEL (CONTROL)			ΘΕΡΑΠΕΙΑ Β: NIVOLUMAB (ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ)		
	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PF)	Πρόοδος Νόσου (PD)	Θάνατος	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PF)	Πρόοδος Νόσου (PD)	Θάνατος
<b>Συνολικά Κόστη Ασθένειας</b>						
<b>Κόστος Θεραπείας</b> (συμπεριλαμβάνεται η απόκτηση και η χορήγηση της αρχικής θεραπείας)	253,82	314,94	0,00	5.735,12	253,82	0,00
<b>Κόστος Παρακολούθησης</b>	75,73	227,19	0,00	198,92	75,73	0,00
<b>Κόστος διαχείρισης ασθένειας</b>	81,39	165,93	0,00	81,39	165,93	0,00
<b>Κόστος Διαχείρισης ΑΕ</b>	1.567,85	1.567,85	0,00	8,32	8,32	0,00
<b>Κόστος ανά μήνα</b>	<b>1.978,79</b>	<b>2275,91</b>	<b>0,00</b>	<b>6.023,75</b>	<b>503,8</b>	<b>0,00</b>

Το μοντέλο ενσωμάτωσε το κόστος που σχετίζεται με κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μία θεραπεία. Το κόστος στην κατάσταση χωρίς εξέλιξη (PF) περιλαμβάνει την απόκτηση και τη χορήγηση της αρχικής θεραπείας (βάσει των τιμοκαταλόγων του Nivolumab και της Docetaxel), την παρακολούθηση και τη διαχείριση της νόσου. Η προχωρημένη κατάσταση ασθένειας περιλαμβάνει δαπάνες που σχετίζονται με μια επόμενη γραμμή θεραπείας καρκίνου πνεύμονα (βασισμένη στην παραδοχή που κάναμε με αναφορά τις θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν στο CheckMate-017 ) και τη διαχείριση της ασθένειας. Το μοντέλο συμπεριέλαβε επίσης το κόστος για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών (συμβάντα με βαθμό σοβαρότητας 3 ή περισσότερο και συχνότητα τουλάχιστον 5% σε κάθε σκέλος της CheckMate-017 (Πίνακας 4.16).

**Πίνακας 4.18**  
Συνολικά Κόστη ανά μήνα

ΚΟΣΤΗ/ΜΗΝΑ	DOCETAXEL	NIVOLUMAB
Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PDF)	1.978,79	6.023,75
Πρόοδος Νόσου (PD)	2.275,91	503,80
Θάνατος	0,00	0,00

Τα κόστη και οι χρησιμότητες που σχετίζονται με την υγεία του κάθε ασθενούς κατανεμήθηκαν σε κάθε κατάσταση υγείας και πολλαπλασιάστηκαν με την κατανομή της κάθε κατάστασης για τον υπολογισμό του σταθμισμένου κόστους και των QALY ανά κύκλο. Το μήκος κύκλου είναι 1 μήνας για να συμπεριληφθούν με βάση τα διαφορετικά δασολογικά σχήματα του Nivolumab (κάθε 2 εβδομάδες) και της Docetaxel (κάθε 3 εβδομάδες).

#### **4.3.4 Υπολογισμός του ICER: πρόσθετου κόστους ανά μονάδα αποτελεσματικότητας**

Ο υπολογισμός του δείκτη πρόσθετου κόστους ανά μονάδα αποτελεσματικότητας (ICER), είναι πολύ χρήσιμος στις οικονομικές αξιολογήσεις κυρίως για τους λήπτες αποφάσεων, μιας και μας δείχνει πόσο μας κοστίζει κάθε επιπλέον QALY που κερδίζουμε από μια νέα παρέμβαση.

Ελέγχοντας τα αποτελέσματα της οικονομικής ανάλυσης, βασιζόμενοι στις παραδοχές του μαρκοβιανού μοντέλου για μια περίοδο ανάλυσης 60 μηνών, βλέπουμε ότι, το ισόβιο κόστος του Nivolumab για κάθε ασθενή ανέρχεται κατά μέσο όρο στα 52.560,81€. Από την άλλη πλευρά, η χρήση της κλασικής θεραπείας Docetaxel στοιχίζει 27.774,79€. Το συνολικό κόστος, το LYG, το QALY και το προστιθέμενο κόστος ανά QALY (ICER) για το Nivolumab έναντι της Docetaxel παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.19.

Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι κατά την ανάλυση έγινε η μετατροπή των μηνών του μοντέλου στα αντίστοιχα έτη.

Η διαφορά ανάμεσα στις δύο θεραπείες είναι σημαντική ως προς την αποτελεσματικότητα, με την θεραπεία παρέμβασης να φτάνει στα 1,25/QALY, ενώ η ομάδα ελέγχου Docetaxel να είναι σχεδόν στα μισά στα 0,67/QALY.

Οι διαφορές που προκύπτουν ανάμεσα στις δύο ομάδες είναι, 24.786,02€ στο κόστος και 0,58 QALYs στην αποτελεσματικότητα ή 0,89/LY αντίστοιχα.

**Πίνακας 4.19**  
Αποτελέσματα βασικής ανάλυσης

Θεραπεία	Συνολικό Κόστος Θεραπείας (€)	LYG	QALYs	Incremental Cost	Incremental LYG	Incremental QALYs	ICER (€ /κερδισμένο LY)	ICER (€ /κερδισμένο QALY)
Docetaxel	27.774,79 €	1,055	0,67	24.786,02 €	0,89	0,58	27.552,14 €	42.515,31 €
Nivolumab	52.560,81 €	1,955	1,25					

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι, ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) είναι 27.552,14€ ανά κερδισμένο έτος ζωής (LYG) και 42.515,31€ ανά κερδισμένο QALY καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών.

Το NICE, θέτει ως βασικό κατώφλι τις 30.000GBP/QALY ή 33,624.75€/QALY αντίστοιχα, προκειμένου να θεωρηθεί μια παρέμβαση αποτελεσματική.

Ωστόσο, για τις θεραπείες στο τέλος της ζωής (end of life treatments) όπως είναι και η θεραπεία που εξετάζουμε στην εργασία μας, οι επιτροπές αξιολόγησης του NICE προτείνουν θεραπείες με κόστος ανά QALY πάνω από το συνηθισμένο ανώτατο όριο των £ 30,000, κάπου γύρω στις £50,000 (και μερικές φορές πάνω από αυτό). Με δεδομένο ότι οι £ 50.000/ QALY (56,110.43 €) λαμβάνονται ως το κατώφλι για αυτές τις θεραπείες, η παρέμβαση (Nivolumab) μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτή.

Μιας και στην χώρα μας δεν υπάρχει καθορισμένο κατώφλι, είναι στην κρίση του λήπτη αποφάσεων, αν θέλει να διαθέσει τους επιπλέον πόρους προκειμένου να οδηγήσει περισσότερους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα, σε καλύτερη ποιότητα και μεγαλύτερη διάρκεια ζωής.

#### 4.3.5 Ανάλυση ευαισθησίας

Προκειμένου να εξεταστούν οι αβεβαιότητες που περιβάλλουν τις παραμέτρους του μοντέλου, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας (one way sensitivity analysis).

Οι βασικές μεταβλητές που υποβλήθηκαν σε δοκιμή ήταν το ποσοστό προεξόφλησης και οι πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας του μοντέλου, χρησιμοποιώντας αποκλίσεις, από την πραγματική τιμή.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, μια ανάλυση ευαισθησίας εξετάζει συστηματικά την επίδραση κάθε μεταβλητής στην ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταβάλλοντας την σε εύλογο εύρος τιμών με όλες τις άλλες μεταβλητές να μένουν σταθερές στην αρχική τους τιμή.

Στην βασική μας ανάλυση, προεξοφλήσαμε τόσο το κόστος όσο και την αποτελεσματικότητα με 3,5%. Αλλάζοντας το προεξοφλητικό επιτόκιο στο 5%, βλέπουμε ότι δημιουργούνται διαφορές και στους δύο παράγοντες χωρίς όμως αυτή η διαφορά να αντικατοπτρίζεται και στον ICER, ο οποίος παραμένει στα ίδια σχεδόν επίπεδα (Πίνακας 4.20).

**Πίνακας 4.20**  
Αποτελέσματα ανάλυσης με προεξοφλητικό επιτόκιο στο 5%

Θεραπεία	Συνολικό Κόστος Θεραπείας (€)	LYG	QALYs	Incremental Cost	Incremental LYG	Incremental QALYs	ICER (€ /κερδισμένο LY)	ICER (€ /κερδισμένο QALY)
<b>Docetaxel</b>	27.394,53 €	1,041	0,66	24.358,62 €	0,869	0,56	28.001,07 €	43.160,85 €
<b>Nivolumab</b>	51.753,15 €	1,911	1,22					

Στο δεύτερο σενάριο εξετάστηκε η ευαισθησία των αποτελεσμάτων στη μεταβολή των πιθανοτήτων μετάβασης στην πρόοδο νόσου και στον θάνατο. Στην βασική ανάλυση για την εφαρμογή του μοντέλου, υποθέσαμε ότι μετά τους 25 μήνες η πιθανότητα μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας είναι μια σταθερή πιθανότητα, υπολογισμένη ως ο μέσος ορός των πιθανοτήτων που προέκυψαν από τη μελέτη κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των 24 μηνών. Στην πρώτη περίπτωση του σεναρίου, μετά τους 25 μήνες, η πιθανότητα μετάβασης στη πρόοδο νόσου του επομένου κύκλου αυξήθηκε κατά 0,01 από τον αρχικό μέσο ορό της πιθανότητας (Πίνακας 4.21) και η αύξηση αυτή διατηρήθηκε για κάθε κύκλο του μοντέλου και παρατηρήθηκε μείωση του ICER στα 40.059,23 €/ QALY.

**Πίνακας 4.21**

Αποτελέσματα με διαφορετική πιθανότητα μετάβασης στη πρόοδο νόσου

Θεραπεία	Συνολικό Κόστος Θεραπείας (€)	LYG	QALYs	Incremental Cost	Incremental LYG	Incremental QALYs	ICER (€ /κερδισμένο LY)	ICER (€ /κερδισμένο QALY)
<b>Docetaxel</b>	27.770,83 €	1,05	0,67	22.762,77 €	0,88	0,56	25.797,60 €	40.059,23 €
<b>Nivolumab</b>	50.533,60 €	1,93	1,23					

Στην δεύτερη περίπτωση του σεναρίου, μετά τους 25 μήνες, η πιθανότητα μετάβασης στο θάνατο αυξήθηκε κατά 0,01 από τον αρχικό μέσο ορό και η αύξηση αυτή διατηρήθηκε για κάθε κύκλου του μοντέλου (Πίνακας 4.22). Στην περίπτωση αυτή παρατηρείται σημαντική αύξηση του ICER στα 54.945,86 €/ QALY, πλησιάζοντας αρκετά το κατώφλι των 50.000GBP/QALY που θέτει ο NICE για την κατηγορία αυτών των παρεμβάσεων.

**Πίνακας 4.22**

Αποτελέσματα με διαφορετική πιθανότητα μετάβασης στο θάνατο

Θεραπεία	Συνολικό Κόστος Θεραπείας (€)	LYG	QALYs	Incremental Cost	Incremental LYG	Incremental QALYs	ICER (€ /κερδισμένο LY)	ICER (€ /κερδισμένο QALY)
<b>Docetaxel</b>	26.509,28 €	1	0,64	24.341,97 €	0,66	0,44	36.705,85 €	54.945,86 €
<b>Nivolumab</b>	50.851,25 €	1,67	1,08					

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, γίνεται σαφές ότι ο ICER δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από την διαφορά στο προεξοφλητικό επιτόκιο. Είναι όμως ευαίσθητος στις μεταβολές στις πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας και κυρίως στις μεταβολές διαφορετική πιθανότητα μετάβασης στο θάνατο κάτι αναμενόμενο λόγω της ασθένειας όπως αυτή μπορεί επίσης να αντικατοπτριστεί στη μείωση των QALYs.



## Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

#### 5.1 Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του καινοτόμου φαρμάκου Nivolumab ως δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς που πάσχουν από δευτεροπαθή πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε σύγκριση με τη καθιερωμένη θεραπεία, το Docetaxel.

Για τους ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες NSCLC που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με μία γραμμή χημειοθεραπείας, η θεραπεία με Nivolumab φαίνεται να βελτιώνει το OS και το PFS σε σύγκριση με τη Docetaxel, η οποία αποτελεί το τρέχον πρότυπο περίθαλψης για αυτούς τους ασθενείς. Το προφίλ ασφάλειας του Nivolumab φαίνεται επίσης να είναι καλύτερο από εκείνο της Docetaxel.

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας υπολογίστηκε σε όρους προσδόκιμου επιβίωσης και προσδόκιμου επιβίωσης σταθμισμένου για ποιότητα ζωής (LY και QALY). Οι μέσες τιμές χρησιμότητας, υπολογίστηκαν για τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη CheckMate 017 βάσει του EQ-5D index ως 0.719 (συνολικά σε όλες τις κατηγορίες), 0,592 (πρόοδος νόσου) και 0,75 (χωρίς εξέλιξη). Οι τιμές αυτές αντλήθηκαν από αντίστοιχη αναφορά του NICE.

Χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov, σύμφωνα με το οποίο, ο χρονικός ορίζοντας της μελέτης ορίστηκε στους 60 μήνες (ισοδύναμος με τη διάρκεια ζωής). Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε κοινό προεξοφλητικό επιτόκιο 3,5%. Η οπτική γωνία της ανάλυσης είναι αυτή του αγοραστή των υπηρεσιών υγείας, και ως εκ τούτου, έχουν εξαιρεθεί τα έμμεσα κόστη.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης, έδειξαν ότι το δια βίου κόστος της ομάδας παρέμβασης (NIV) εκτιμήθηκε στα 52.560,81€/ασθενή, και της ομάδας ελέγχου (DOC) στα 27.774,79€/ασθενή. Η αποτελεσματικότητα, εκτιμήθηκε στα 1,25/QALY και 0,67/QALY αντίστοιχα.

Οι διαφορές που προέκυψαν ανάμεσα στις δύο ομάδες είναι, 24.786,02€ στο κόστος και 0,58 QALYs στην αποτελεσματικότητα ή 0,89/LY αντίστοιχα.

Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) που προέκυψε ήταν 27.552, 14€ ανά κερδισμένο έτος ζωής (LYG) και 42.515, 31€ ανά κερδισμένο QALY καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών ποσό που θεωρείται αποδεκτό για τους περισσότερους λήπτες αποφάσεων για τις θεραπείες στο τέλος της ζωής όπως είναι και το Nivolumab.

Η ανάλυση ευαισθησίας ανέδειξε διαφορές μεταξύ των μεθόδων όσον αφορά τόσο το κόστος όσο και την αποτελεσματικότητα. Αλλάζοντας το προεξοφλητικό επιτόκιο στο 5%, παρά τις διαφορές και στους δύο παράγοντες κόστους και QALYs, ο ICER, ο οποίος παραμένει στα ίδια σχεδόν επίπεδα. Στη μεταβολή των πιθανοτήτων μετάβασης στην πρόοδο νόσου και στον θάνατο, ο ICER έδειξε να είναι ευαίσθητος στις μεταβολές των πιθανοτήτων μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας και κυρίως στις μεταβολές διαφορετική πιθανότητα μετάβασης στο θάνατο κάτι αναμενόμενο λόγω της ασθένειας όπως αυτή μπορεί επίσης να αντικατοπτριστεί στη μείωση των QALYs.

### **Περιορισμοί της μελέτης**

Η παρούσα ανάλυση δεν είναι χωρίς περιορισμούς. Οι βασικές παράμετροι έχουν διαμορφωθεί βάσει παραδοχών οι οποίες είναι πιθανό να επηρεάσουν τα αποτελέσματα εάν αποκλίνουν σημαντικά από την πραγματικότητα.

Δεδομένου ότι η μελέτη έγινε υπό το πρίσμα του εθνικού συστήματος υγείας αποκλείστηκαν από τον υπολογισμό του κόστους οι τιμές των ιατρικών πράξεων του ιδιωτικού τομέα υγείας κάτι που μπορεί και να επηρεάσει το ICER. Ταυτόχρονα, η έλλειψη δεδομένων και κλινικών κατευθυντήριων για τη διαχείριση της ασθένειας στην Ελλάδα οδήγησε στην εφαρμογή παραδοχών. Ενώ τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν αντλήθηκαν από αντίστοιχες μελέτες του NICE που προσαρμοστήκαν στα ελληνικά δεδομένα κάτι που έχει σαν κίνδυνο να έχουν δημιουργήσει μη αντιπροσωπευτικά οφέλη για την υγεία.

Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι το Nivolumab είναι αναστολέας PD-1, ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία από τη δοκιμή CheckMate 017 που να υποδηλώνουν ότι η θεραπεία θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την εμφάνιση του PD-L1.

Ένας επίσης σημαντικός περιορισμός έχει να κάνει με τον υπολογισμό του κόστους διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Λόγω της έλλειψης για ακόμα μια φορά δεδομένων για την Ελλάδα στον τρόπο διαχείρισης και αντιμετώπισης τους καθώς και



του κόστους αυτών, ζητήθηκε η γνώμη ειδικού και επιπλέον δεδομένα αντλήθηκαν από τα αντίστοιχα της Αγγλίας προσαρμόζοντάς τα στα ελληνικά δεδομένα.

### Σύγκριση με άλλες μελέτες

Στα πλαίσια της γνώσης του συγγραφέα, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει το κόστος του Nivolumab ως δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς που πάσχουν από δευτεροπαθή πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα. Ωστόσο, τουλάχιστον τέσσερις αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας για το Nivolumab vs Docetaxel σε πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα έχουν προηγηθεί του παρόντος σε διεθνές επίπεδο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των αναλύσεων αυτών όπως αυτά αναφέρθηκαν προηγουμένως και στον Πίνακα 4.9 το Nivolumab δεν μπορεί να θεωρηθεί μια αποτελεσματική παρέμβαση για το σύνολο των ασθενών με αυτή την πάθηση και μόνο με συγκεκριμένους περιορισμούς μπορεί να μειωθεί το κόστος θεραπείας και να θεωρηθεί η θεραπεία αποδοτική σε συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών με NSCLC.

Τα δεδομένα από τη κλινική δοκιμή CheckMate-017 αφορούν μια μικρή ομάδα ασθενών. Αυτοί είναι ασθενείς που συνεχίζουν να λαμβάνουν όφελος (όσον αφορά την ανταπόκριση του όγκου) και μετά την πρόοδο της νόσου (όπως ορίζεται από τα κριτήρια RECIST). Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον εντοπισμό των χαρακτηριστικών που εξηγούν γιατί η πρόοδος της νόσου σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν είναι συμβατική και αν τα οφέλη που αποκομίζουν οι ασθενείς αυτοί μπορούν να συμβούν και σε άλλους ασθενείς. Απαιτείται επίσης περαιτέρω διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο συγκρίνεται η απόκριση της θεραπείας και η PFS για τους ασθενείς που έλαβαν ανοσο-ογκολογικές θεραπείες όπως το Nivolumab σε σύγκριση με πιο συμβατικές θεραπείες όπως η Docetaxel.

Καθώς υπάρχουν άλλα φάρμακα και συνδυασμοί φαρμάκων διαθέσιμων για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα απαιτείται περαιτέρω συστηματική ανάλυση για τη σύγκριση της σχέσης κόστους - αποτελεσματικότητας, προκειμένου να εκδοθούν κατευθυντήριες γραμμές για την κλινική διαχείριση και την αποζημίωση της νέας θεραπείας, με στόχο τη μεγιστοποίηση του οφέλους (έτη ζωής) για δεδομένους διαθέσιμους πόρους. Αυτό μπορεί να γίνει μέσω συστηματικής ανασκόπησης και μοντελοποίησης της σχετικής βιβλιογραφίας σε σχέση με την

αποτελεσματικότητα και το κόστος. Για το σκοπό αυτό είναι λοιπόν απαραίτητη η δημιουργία μητρώου με σκοπό τη συλλογή των κατάλληλων κλινικών αποτελεσμάτων, οικονομικών δεδομένων για την υγεία και τη ποιότητα ζωής. Είναι προφανές ότι μια τέτοια ανάλυση πρέπει να αναθεωρείται περιοδικά και σε περιπτώσεις όπου ένα νέο φάρμακο καθίσταται διαθέσιμο ή εμφανίζονται νέα στοιχεία για τα υπάρχοντα φάρμακα ή σε περιπτώσεις αλλαγής των τιμών των φαρμάκων. Για οικονομικούς λόγους, αλλά κυρίως προς όφελος των ασθενών και της κοινωνίας συνολικά, αυτός θα πρέπει να είναι ο στόχος.

## 5.2 Συμπεράσματα

Ανεξάρτητα από το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, ο προϋπολογισμός που δαπανάται κάθε χρόνο για τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου γενικά και ειδικότερα για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα είναι σημαντική. Στην πραγματικότητα, στις περισσότερες χώρες, είναι η δεύτερη μετά τα καρδιαγγειακά φάρμακα όσον αφορά το μερίδιό τους στις συνολικές φαρμακευτικές δαπάνες. Αυτό οφείλεται στον υψηλό επιπολασμό του καρκίνου, στο υψηλό κόστος ανά κύκλο θεραπείας, στο υψηλό κόστος όλων των σχετικών πόρων που δαπανώνται για τη διαχείριση των ασθενών και στον αριθμό των κύκλων που συνήθως χορηγούνται.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, υπάρχουν διαφορές στην ασφάλεια, τη αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα και την οικονομία των διάφορων εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών για ασθενείς με καρκίνο. Υπό το πρίσμα αυτό, είναι σημαντικό να αξιολογούνται οι διαφορετικές θεραπείες σε σχέση με τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

Αυτή η προσέγγιση δεν μπορεί και δεν πρέπει να είναι η μόνη παρατήρηση, αλλά επειδή οι προϋπολογισμοί για την υγειονομική περίθαλψη είναι περιορισμένοι, μπορεί να καθοδηγήσει και να βοηθήσει τους υπεύθυνους για τη λήψη αποφάσεων να μεγιστοποιήσουν την αξία των χρημάτων που δαπανώνται, δηλαδή τα χρόνια ζωής που κερδίζονται ανά ευρώ.

Το ζήτημα αυτό καθίσταται ακόμα πιο σημαντικό όταν κάποιος πρέπει να εξετάσει αν αξίζει να προσθέσει έναν ακριβό παράγοντα-θεραπεία πάνω από έναν άλλο, για να βοηθήσει τους ασθενείς να επιβιώσουν για ένα ή δύο ακόμη μήνες κατά μέσο όρο. Αυτό συμβαίνει στην περίπτωση της σύγκρισης μεταξύ του Nivolumab και της Docetaxel ως δεύτερης γραμμής θεραπείας σε ασθενείς που πάσχουν από προχωρημένο

μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων ενδέχεται να αναρωτιούνται αν αξίζει τα επιπλέον χρήματα. Για το λόγο αυτό, δεδομένης της οικονομικής ύφεσης που διανύει η χώρα μας τα τελευταία χρόνια, αλλά και των μνημονιακών υποχρεώσεων που επιβάλλουν συνεχή περιστολή και των δαπανών για την υγεία, κρίνονται επιβεβλημένες οι οικονομικές αξιολογήσεις των θεραπευτικών παρεμβάσεων προκειμένου να επιλέγονται εκείνες που θα μεγιστοποιούν τα οφέλη για τον ασθενή με το λιγότερο δυνατό κόστος για τον υγειονομικό τομέα.

Ωστόσο, οι όποιες επιλογές που γίνονται για την περιστολή των δαπανών και τον έλεγχο του κόστους, θα πρέπει να γίνονται υπό το πρίσμα ότι θα πρέπει να προσφέρουν στους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα, μια αξιοπρεπή ποιότητα ζωής.



## Βιβλιογραφία

### Ξένη

1. Anderson, G. E, and E. p. Steinberg. 1994. Role of the Hospital in the Acquisition of Technology. In *Adopting New Medical Technology*, ed. A. C. Gelijns and H. V. Dawkins, 61-70. Washington, DC: National Academy Press.
2. Arrow K. (1963)., “ Association Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care’’, *The American Economic Review*
3. Besley, T., 1989. The demand for health care and health insurance, *Oxford Review of Economic Policy*, 5 (1), 21-33.
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123–135.
5. Brown G.C., Brown M.M., Sharma S, Health care economic analyses. *Retina, the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*; 2004;24(1):139-146
6. Collins, LG; Haines C, Perkel R, Enck RE (January 2007). «Lung cancer: diagnosis and management». *American Family Physician (American Academy of Family Physicians)* 75 (1): 56–63. PMID 17225705.
7. Culyer A.J. (2015), *Efficiency, equity and equality in health and health care*, CHE Research Paper 120, University of York, Centre for Health Economics.
8. Culyer, A. J. (2006), *The bogus conflict between efficiency and vertical equity*. *Health Econ.*, 15: 1155–1158. doi:10.1002/hec.1158
9. Cullis, J. (1993), *Economics of health care financing—the visible hand by Cam Donaldson and Karen Gerard Macmillan: Basingstoke, 1993*. No. of pages: ix & 217. ISBN 0-333-53870-6. *Health Econ.*, 2: 291. doi:10.1002/hec.4730020312
10. *Health Care in Canada*, (2002)
11. *Inequalities in Health*. London: DHSS. August 1980.
12. *Institute for Clinical and Economic Review, 2016, Final Evidence Report - Non-Small Cell Lung Cancer*
13. Greaves, M (2000). *Cancer: the Evolutionary Legacy*. Oxford University Press, σελ. 196–197. ISBN 0-19-262835-6.

14. «Gender in lung cancer and smoking research» (PDF). World Health Organization. 2004. Ανακτήθηκε στις 08/08/2017
15. Kelley AS, Meier DE (August 2010). «Palliative care--a shifting paradigm». *N. Engl. J. Med.* 363 (8): 781–2. Doi: 10.1056/NEJMe1004139. PMID 20818881.
16. Klazien Matter-Walstra et al: A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus, Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing, 2016 International Association for the Study of Lung Cancer
17. «Lung Carcinoma: Tumors of the Lungs». Merck Manual Professional Edition, Online edition. Πρόσβαση στις 22 Απριλίου 2017.
18. Maniadakis et al. Economic evaluation of docetaxel/gemcitabine versus docetaxel as frontline treatment of patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer in Greece. 2007 Elsevier Ireland Ltd.
19. Mónica Ortegón, Stephen Lim, Dan Chisholm, Shanthi Mendis, coordinator. Cost effectiveness of strategies to combat cardiovascular disease, diabetes, and tobacco use in sub-Saharan Africa and South East Asia: mathematical modelling study. *BMJ* 2012; 344: <https://doi.org/10.1136/bmj.e607> *BMJ* 2012; 344:e607
20. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for previously treated locally advanced or metastatic squamous non small-cell lung cancer. 2015
21. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (2010). Burdett, Sarah, επιμ. «Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer». *Cochrane Database of Systematic Reviews* (5): CD007309. doi:10.1002/14651858.CD007309.pub2. PMID 20464750
22. Johannesson, M., Jonsson, B. Karlsson, G., 1966. Outcome measurement in economic evaluation. *Health Economics*; 5: 279-296.
23. OECD (2015), *Health at a Glance 2015: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris. [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2015-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-en)
24. pCODR Final Economic Guidance Report - Nivolumab (Opdivo) for Non-Small Cell Lung Cancer pERC Meeting: March 17, 2016; pERC Reconsideration Meeting: May 19, 2016
25. Reidpath et al., (2001). An ecological study of the relationship between social

- and environmental determinants of obesity. *Health Place*. 2002 Jun;8(2):141-5. [https://doi.org/10.1016/S1353-8292\(01\)00028-4](https://doi.org/10.1016/S1353-8292(01)00028-4)
26. Rami-Porta, R; Crowley JJ, Goldstraw P (February 2009). «The revised TNM staging system for lung cancer». *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 15 (1): 4–9. PMID 19262443
  27. Sassi, F; le Grand, J; Archard, L; (2001) Equity versus efficiency: a dilemma for the NHS - If the NHS is serious about equity it must offer guidance when principles conflict. *BMJ (Clinical research ed)*, 323 (7316). pp. 762-3. ISSN 0959-8138
  28. Sarah J. Whitehead., Shehzad Ali., *Health outcome in economic evaluation: the QALY and utilities*. *Br Med Bull* (2010) 96 (1): 5-21 Oxford: Oxford University Press 2010
  29. Smith PW, Jones DR. (2008), *Biology and epidemiology of lung cancer*. In: Patterson AG, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Luketich JD, Rice TW (eds), *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery*, 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, pp: 708-728.
  30. Torrance, G., 1986. Measurement of health state utilities for economic appraisal. A review. *Journal of health Economics*: 5:1-30
  31. Thomas Rice. *The economics of health Reconsidered*. Foundation of the American College of Healthcare Executives. 2003. Τα Οικονομικά της Υγείας σε επανεξέταση. 2006. Αθήνα: Εκδόσεις Κριτική
  32. United Nations News service (30 May 2008). UN health agency calls for total ban on tobacco advertising to protect young. Δελτίο τύπου
  33. US Department of Health Education and Welfare (1964). «Smoking and health: report of the advisory committee to the Surgeon General of the Public Health Service» (PDF). Washington, DC: US Government Printing Office.

---

## Ελληνική

1. Αθανασιάδη Έλενα, (2015), «Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας εναλλακτικών πολιτικών για τον προ συμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας», Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών στη Διοίκηση Υγείας Πανεπιστήμιο Πειραιά
2. Βοζίκης Αθανάσιος (2015-2016), Health Economics Course: Οικονομική αξιολόγηση στο χώρο της Υγείας
3. Ζησιοπούλου Μαρία, (2007), Οικονομικά της Υγείας και επιπτώσεις στην υγεία σε περιόδους οικονομικής κρίσης, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
4. Θαλασσινός (2011), Επιδημιολογικά – δημογραφικά στοιχεία, Παραδόσεις Μαθήματος μεταπτυχιακού προγράμματος, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Αθήνα
5. Καράγιωργα Δ.Π, Δημόσια Οικονομική 1, Οικονομικές λειτουργίες του Κράτους, Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 1979
6. Κολοκοτρώνη Ελένη Α. (2013), Υπολογιστικές προσομοιώσεις διαγνωστικών και θεραπευτικών τεχνικών που αφορούν σε φυσιολογικά και παθολογικά κυτταρικά συστήματα. Διατμηματικό πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών στη βιοιατρική τεχνολογία, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο και Πανεπιστήμιο Πατρών, Αθήνα 2013
7. Κυριόπουλος Γ., Κορνάρου Ε., Παπαρίζος Β., Οικονομικά και Διαχείριση του AIDS στην Ελλάδα, Κέντρο Κοινωνικών Επιστημών της Υγείας, Αθήνα, 1993
8. Κυριόπουλος Γ., Νιάκας Δ, (1994), Θέματα Οικονομικών και Πολιτικής Υγείας, Κέντρο Κοινωνικών Επιστημών της Υγείας, Αθήνα, 1994
9. Μίτσουλη Ελισάβετ, (2004), «Οικονομική Αξιολόγηση Εναλλακτικών Θεραπειών-Κατανομή πόρων», Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών στη Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης, Αθήνα
10. Μποσταντζόγλου Κλημεντίνη, Βλαχαντώνη Τρις, Σάμιτας Κωνσταντίνος, Γρηγοράτου Θεοπλάστη, Οικονομίδου Ερασμία, Ζέρβας Ελευθέριος, Κολιλέκας Λυκούργος, Γκάγκα Μίνα., Κάπνισμα και Καρκίνος Πνεύμονα: Δεδομένα από ένα κέντρο., 7η Πνευμονολογική Κλινική, Ν.Ν.Θ.Α «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», ΑΘΗΝΑ 2012-2013
11. Μπουρσανίδης Χ., 2000, Αποκεντρωμένο υπόδειγμα διαχείρισης υπηρεσιών υγείας. Σκέψεις για μια νέα αρχιτεκτονική και διοικητική κουλτούρα στο σύστημα υγείας: Κυριόπουλος Γ., Οικονόμου Χ., Πολύζος Ν., Σισσούρας Α. (Επιμ): Προτεραιότητες για την αναμόρφωση της διοίκησης-διαχείρισης του



12. Μπουρσανίδης Χ. Ανάλυση Συστημάτων Υγείας, Διδακτικές Σημειώσεις στο Δημόσιο Μάνατζμεντ Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης, Αθήνα-Απρίλιος 2003
13. Μπουρσανίδης Χ. Πολιτική υγείας, Διδακτικές Σημειώσεις στο Δημόσιο Μάνατζμεντ Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης, Αθήνα-Απρίλιος 2003
14. Νάκου Σ. (2001), Μέτρηση της ποιότητας ζωής στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης. Εφαρμογές στην υγεία του παιδιού, Τμήμα Οικολογίας, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, Αθήνα, Αρχείο Ελληνικής Ιατρικής 2001, 18 (3): 254 266
15. Ρουγκαλά Ελευθερία, (2016), «Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας των μεθόδων αιμοκάθαρσης κλασική αιμοκάθαρση vs αιμοκάθαρση/on line αιμοδιαδίθηση», Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών στην Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο
16. Σούλης, Σωτήρης. Οικονομική της υγείας. Επιμέλεια Γ. Δουμουλάκης. Αθήνα. Εκδόσεις Παπαζήση, 1998.
17. Σουλιώτης Κ., Κυριόπουλος Γ., Λιονής Χ., Τσάκος Γ. Η ποιότητα στις υπηρεσίες υγείας . Αθήνα : Θεμέλιο, 2003.
18. Τούντας, Γ., Φιλίππιδης, Φ., Γκούβερη, Ε., Δημητρακάκη, Χ., Κούρτη, Ε., Λωσταράκος, Β. (2007), Η υγεία του ελληνικού πληθυσμού, Κέντρο Μελετών Υπηρεσιών Υγείας Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
19. Τούντας, Γ., Οικονόμου Ν.Α., (2007)Υπηρεσίες υγείας και αξιολόγηση συστημάτων υγείας, Κέντρο Έρευνας Υπηρεσιών Υγείας, Τμήμα Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2007, 24 (1): 7-21
20. Τσαβαρής Ν. (2011), Καρκίνος του Πνεύμονα, Παραδόσεις Μαθήματος μεταπτυχιακού προγράμματος, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Αθήνα
21. Υφαντόπουλος Γ.Ν. Τα Οικονομικά της Υγείας. Θεωρία και Πολιτική, Τυπωθήτω, Αθήνα 2003

## Διαδίκτυο

1. <http://www.yyka.gov.gr/>
2. <http://www.eopyy.gov.gr/>
3. <http://www.sfec.gr/>

- 
4. <http://www.oecd.org/>
  5. <http://www.who.int/en/>
  6. <http://www.ema.europa.eu/ema/>
  7. <http://www.efpia.eu/>
  8. <https://www.galinos.gr/>
  9. <http://www.msd.com/>
  10. <https://www.bms.com/>
  11. <https://www.cadth.ca/>
  12. <http://www.eof.gr>
  13. <http://www.ispor.or>
  14. <https://www.nice.org.uk/>
  15. <https://www.asco.org/>
  16. <http://www.esmo.org/>
  17. <http://www.pneumon.org/>
  18. <http://www.cancercenter.com/>
  19. <https://www.cancer.gov/>
  20. <http://www.un.org/>
  21. [www.euroqol.org](http://www.euroqol.org)
  22. <http://www.ncpa.org/>
  23. <http://www.iatronet.gr/eidiseis-nea/epistimi-zwi/news/36001/o-karkinos-toy-pnevmona-stin-ellada-tis-krisis-2o-synedrio-thwrakoxeiroyrgikis-ogkologias.html> (Πρόσβαση 10 Ιουνίου 2017)
  24. <http://www.iatropedia.gr/eidiseis/o-karkinos-stin-ellada-sokaroun-oi-arithmoi-pliristatistika-kai-provlepsi-dekaetias/50941/> (Πρόσβαση 10 Ιουνίου 2017)
  25. American Cancer Society: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html> (Πρόσβαση 10 Ιουνίου 2017)
  26. <http://www2.keelpno.gr/> (Πρόσβαση 05 Ιουνίου 2017)
  27. <http://www.athensradiotherapy.gr/cancerTypes/Lung-Cancer/#a3>

- 
28. [http://www.lungcancer.gr/portal/content/karkinos/oz\\_20071017286.php3](http://www.lungcancer.gr/portal/content/karkinos/oz_20071017286.php3)  
(Πρόσβαση 18 Ιουνίου 2017)
  29. <http://oncologikoathens.gr/gr/interestingissues/1309862909> (Πρόσβαση 18 Ιουνίου 2017)
  30. <http://www.bestrong.org.gr/el/cancer/typesofcancer/lungcancer/> (Πρόσβαση 18 Ιουνίου 2017)
  31. [http://www.ema.europa.eu/docs/el\\_EL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003985/WC500189768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003985/WC500189768.pdf) OPDIVO  
:Τελευταία ενημέρωση της περίληψης: 11 -2016

---

## Παραρτήματα

### Παράρτημα 1: Μοναδιαία κόστη φαρμάκων και ιατρικών πράξεων

Κόστος τεμαχίου	Κόστος (€)
<b>Χημειοθεραπεία</b>	
Docetaxel 20mg /ml x 1ml(ντοσεταξέλη)(ΜΕΛΕΤΗ)	22,91
Docetaxel 80mg (ντοσεταξέλη)	103,71
Gemcitabine 1gr /vial	32,49
Gemcitabine 200mg/vial	7,40
<b>Ανοσοθεραπεία</b>	
Nivolumab 10mg/ml x 10ml (ΜΕΛΕΤΗ)	1.177,97
Nivolumab 10mg/ml x 4ml	471,26
<b>Συγχορηγούμενα φάρμακα*</b>	
Ceftazidime 2mg	3,47
Metronidazole 500mg	2,05
Clindamycin 600mg	2,31
Piperacilin/Tazobactam 4.5g	4,24
Ceftiaxane 2g	4,95
Teicoplanin 400mg	8,65
Lenograstim (G-CSF) 263UG/VIAL x 5vial	199,81
Ασκός Αίματος	10,48
Μετάγγιση Αίματος	5,22
<b>Εργαστηριακές και Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	
Γενική Εξέταση Αίματος	5,80
Βιοχημικές εξετάσεις	69,93
FT4 (Ελεύθερη θυροξίνη)	20,54
FT3 (Ελεύθερη Τριωδιοθυρονίνη)	12,00
TSH (Θυροειδοτρόπος ορμόνη)	12,38
Anti-TPO (Αντισώματα κατά θυροειδικής Υπεροξυδάσης)	15,00
Anti-TG (Αντισώματα κατά θυρεοσφαιρίνης)	12,00
CT scan	71,11
X-Ray Θώρακος	4,05
<b>Ακτινοθεραπεία**</b>	
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΠΛΗ ΣΕ ΓΡΑΜΜΙΚΟ ΕΠΙΤΑΧΥΝΤΗ-ΣΥΝΕΔΡΙΑ-ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΩΣ ΠΕΔΙΩΝ ΣΕ 1 ΠΕΡΙΟΧΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	55,00
Ακτινοθεραπεία Κόστος/Συνεδρία	14,01
Ημερήσια Νοσηλεία	60,00
Παραμονή-ημερήσια φροντίδα 8 ωρών (Χημειοθεραπεία)	40,00
**Πηγή: N. Maniadaakis et al. Economic Evaluation, 2007	
*Συγχορηγούμενα Αντιβιοτικά για την Ουδετεροπενία	
***ΠΔ187/05, ΦΕΚ231/Α/05	

**Παράρτημα 2: Μοναδιαία κόστη βιοχημικών και αιματολογικών εξετάσεων**

Βιοχημικές Εξετάσεις*			Γενική Εξέταση Αίματος*	
Περιγραφή Εξέτασης	Κόστος (€)	Colu	Περιγραφή Εξέτασης	Κόστος (€)
Γλυκόζη	2,26		<b>ΛΕΥΚΑ-ΤΥΠΟΣ</b>	
Ουρία	2,26		Λευκά Αιμοσφαίρια (WBC)	
Κάλιο	5,22		Ουδετερόφιλα (NE)	
Νάτριο	5,22		Λεμφοκύτταρα (LY)	
Χολερυθρίνη Ολική	2,88		Μονοπύρρηνα (MO)	
SGOT (AST)	4,49		Ηωσινόφιλα (EO)	
SGPT (ALT)	4,49		Βασεόφιλα (BA)	
Αλκαλική Φωσφατάση (ALP)	5,02			
Λευκώματα Ολικά (TP)	5,22		<b>ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ</b>	
Αλβουμίνη	5,22		Ερυθρά Αιμοσφαίρια (RBC)	
Ουρικό Οξύ	2,88		Αιμοσφαιρίνη (HGB)	2,88
Ασβέστιο	4,05		Αιματοκρίτης (HCT)	
Φώσφορος	5,22		MCV (Μέσος Όγκος RBC)	
Κρεατινίνη	4,05		MCHC (Μέση Συγκ. Ενδ. HGB)	
γ-GT	5,02		MCH (Μέση Ενδοκυτ. HGB)	
LDH	3,43		RDW (Εύρος Κατανομ. RBC)	
Μαγνήσιο	3,00			
			<b>ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ</b>	
			PLT (Αιμοπετάλια)	
			MPV (Μέσος Όγκος PLT)	
			PCT (Αιμοπεταλιοκρίτης)	
			PDW (Εύρος Κατανομής PLT)	
			T.K.E	1,76
			ΔΕΚ	1,16

\*Αναφορά από το Γενικό Νοσοκομείο Αθήνας "Αλεξάνδρα"

### Παράρτημα 3: Μοναδιαία κόστη για την αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας

Αντιμετώπιση Εμπύρετης Ουδετεροπενίας				
Φαρμακευτική Αγωγή	Δοσολογία*	Συνολική Δόση/Ημέρα	Κόστος Ανά Ημέρα Νοσηλείας (€)	Συνολικό Κόστος ανά
Ceftazidime 2mg	2g/8h	6mg	10,41	98,89
Metronidazole 500mg	500mg/8h (7-10days)	1500mg	6,15	58,42
Clindamycin 600mg	600mg-1,2g/day	1,2 gr	4,62	43,89
Piperacillin/Tazobactam 4,5gr	4,5g/6h	18gr	16,96	161,12
Ceftriaxane 2gr	2-4gr/once a day	4gr	9,9	94,05
Teicoplanin 400mg	400mg/12h for	800mg and	17,3 και 8,65	108,12
Lenograstim (G-CSF)x5vial	263μg/day***	1 vial (263μg)	39,96	379,64
Ημερήσια Νοσηλεία (KEN)			60,00	570,00
Γενική Εξέταση Αίματος			5,80	55,10
Βιοχημικές εξετάσεις			69,93	664,33
<b>Total</b>				<b>2233,56</b>
*Βάση των SmPC των φαρμάκων				
**Μέση Διάρκεια Νοσηλείας 9,5 ημέρες σύμφωνα με έρευνα				
***Guideline for the Use of G-CSF in Adults Patients, NHS, February 2012, Author: James Carr, Network Pharmacist, ASWCS				