

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
Σωτήριος Μπερσίμης

ΜΕΛΗ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
Δημήτριος Γεωργακέλλος
Βασίλειος Ζήσης

“Η αξία των βιοδεικτών και των γενετικών
διαγνωστικών εξετάσεων στη διαχείριση της
θεραπείας των ασθενών και στην
αποτελεσματική χρήση των πόρων του
συστήματος”

ΠΤΥΧΙΑΚΗ

EMBA 2018

Παναγούλιας Δημήτρης (ΑΜ: 1648)

ΠΕΙΡΑΙΑΣ 2019

Παράρτημα Β: Βεβαίωση Εκπόνησης Διπλωματικής Εργασίας



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ
ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ ΓΙΑ ΣΤΕΛΕΧΗ**

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

(περιλαμβάνεται ως ξεχωριστή (δεύτερη) σελίδα στο σώμα της διπλωματικής εργασίας)

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η διπλωματική εργασία για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών, του Πανεπιστημίου Πειραιώς, στη Διοίκηση Επιχειρήσεων για Στελέχη : E-MBA» με τίτλο

Η αξία των βιοδεικτών και των γενετικών διαγνωστικών εξετάσεων στη διαχείριση της θεραπείας των ασθενών και στην αποτελεσματική χρήση των πόρων του συστήματος.....

έχει συγγραφεί από εμένα αποκλειστικά και στο σύνολό της. Δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού προγράμματος ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό, ούτε είναι εργασία ή τμήμα εργασίας ακαδημαϊκού ή επαγγελματικού χαρακτήρα.

Δηλώνω επίσης υπεύθυνα ότι οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας, αναφέρονται στο σύνολό τους, κάνοντας πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Υπογραφή Μεταπτυχιακού Φοιτητή/τριας.....

Όνοματεπώνυμο..... ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ

Ημερομηνία 15/07/2019

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	1
1.α Σύνοψη	1
1.β Σύνοψη κεφαλαίων	3
1.γ Στόχοι	6
1.δ Σκοπιά	6
2. Γενικές Έννοιες	7
2.1 Εξατομικευμένη Ιατρική	7
2.2 Βιοδείκτες	12
2.2 Τεχνολογία sequencing επόμενης γενιάς	18
3. Καρκίνος και βιοδείκτες	22
3.1 Κατηγορίες βιοδεικτών	24
3.2 Χαρακτηριστικά ιδανικού βιοδείκτη	29
3.3 Επικύρωση - αξιολόγηση νέων βιοδεικτών	34
4. Οικονομική προοπτική	38
4.1 Εισαγωγή	38
4.1 Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας	41
4.2 Ανάλυση κόστους χρησιμότητας	43
4.4 Δέντρα αποφάσεων	44
4.5 Οικονομικό και κοινωνικό κόστος	47
4.6 Μοντελοποίηση υποστήριξης αποφάσεων	50
4.7 Stakeholders	53
4.8 Διαχείριση ασθενών με κριτήρια	56
Συμπεράσματα	60
5. Μελέτες περιπτώσεων	61
5.1 Εισαγωγή	61
5.2 CEA σε νεογνικό διαβήτη	61
5.2α Μεθοδολογία	61
5.2β Αποτελέσματα	64
6. Καρκίνος του πνεύμονα	66
6.1 Κλινική ανάλυση	66
6.1 Αξιολόγηση ασθενούς με αδenoκαρκίνωμα	69
6.2 Αδenoκαρκίνωμα και βιοδείκτες	73
6.2 Pdl 1 και λήψη αποφάσεων	75

6.3 Ανάλυση ICER	77
8. Επίλογος	80
8.1 Επιπλέον Έρευνα	80
8.1.α Big data και πληροφορική	80
8.1.β Πρόληψη	81
8.2 Συμπεράσματα	82
Πηγές και βιβλιογραφία	84
Παράρτημα	90

Πίνακες - Διαγράμματα - Εικόνες

Εικόνα 2.α Εξατομικευμένες θεραπείες παρόν και μέλλον	10
Πίνακας 2.β Βιοδείκτες σε εξετάσεις ρουτίνας	15
Διάγραμμα 2.γ Βιοδείκτες και ιατρικοί κλάδοι	16
Εικόνα 2.δ Χαρτογράφηση διαδικασιών ανάλυσης γονιδιώματος	21
Διάγραμμα 3.α Κατηγορίες βιοδεικτών	23
Πίνακας 3.β Παραδείγματα βιοδεικτών για στοχευμένες θεραπείες	26
Διάγραμμα 3.γ. Διάγνωση και θεραπεία προστάτη	31
Εικόνα 3.δ Πλαίσιο ACCE αξιολόγησης γενετικών εξετάσεων και βιοδεικτών	32
Εικόνα 3.ε Πολυπλοκότητα δειγματοληψίας σε όγκο	35
Πίνακας 3.ζ. καρκινικοί βιοδείκτες(fda)	37
Εικόνα 4.α Διαγνωστικά τεστ και ομαδοποίηση	38
Διάγραμμα 4.β Αποτελεσματικότητα φαρμάκων ανά ιατρικό κλάδο	40
Διάγραμμα 4.γ Κόστος/Quality	43
Διάγραμμα 4.δ Δέντρα αποφάσεων	45
Διάγραμμα 4.ε Έμμεσα κόστη καρκίνου	48
Διάγραμμα 4.ζ Η κοινωνική επιβάρυνση του καρκίνου	49
Πίνακας 4.η Μοντέλο υποστήριξης αποφάσεων	52
Διάγραμμα 4.θ Ομάδες συμφερόντων	53
Εικόνα 4.η Βιοφαρμακευτικό περιβάλλον έρευνας και ανάπτυξης	54
Διάγραμμα 4.ι Διαχείριση ασθενών με κριτήρια	56
Πίνακας 4.ια Αντιστοίχιση ομάδας ασθενών	58
Διάγραμμα 5.α Δέντρο αποφάσεων	63
Διάγραμμα 5.β Μοντέλο εξομοίωσης περιπλοκών	63
Πίνακας 5.γ Μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας σε διαβήτη	65
Διάγραμμα 6.α Δαπάνες Καρκίνου του πνεύμονα	66
Διάγραμμα 6.β Καρκίνος Ιταλία	68

Εικόνα 6.γ Μικροσκοπική απεικόνιση αδenoκαρκινώματος	69
Διάγραμμα 6.δ Διαχείριση Καρκίνου Πρώτο Βήμα	70
Διάγραμμα 6.ε Διαχείριση Καρκίνου Δεύτερο Βήμα	71
Διάγραμμα 6.ε Μεταλλάξεις οδηγό στο αδenoκαρκίνωμα	73
Διάγραμμα 6.ζ NSCLC Δέντρο αποφάσεων	76
Πίνακας 6.η Ανάλυση αποτελεσμάτων	78

1. Εισαγωγή

1.α Σύνοψη

Το δόγμα της “one size fits all” προσέγγισης έχει ξεπεραστεί και ακολουθείται πλέον η λογική της εξατομικευμένης ιατρικής “personalized medicine”.

Οι βιοδείκτες έχουν χαρακτηριστεί ως τα **δακτυλικά αποτυπώματα των όγκων**. Η βασική τους χρησιμότητα είναι ο προσδιορισμός της προδιάθεσης συγκεκριμένων τύπου καρκίνου και σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους βοηθούν στο να καθοριστεί ο τρόπος ιατρικής διαχείρισης του ασθενούς.

Βοηθούν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και της φαρμακευτικής αγωγής και η παρακολούθησή τους δίνει τη δυνατότητα ελέγχου επανεμφάνισης καρκίνου και αξιολόγηση της μεταστατικής τους δυναμικής.

Οι βιοδείκτες όμως **δεν είναι μια καινούρια πραγματικότητα** καθώς υπάρχουν και χρησιμοποιούνται στην ιατρική επιστήμη τα τελευταία 20 χρόνια και μαζί τους έχει αναδυθεί η έννοια της εξατομικευμένης ιατρικής (personalised medicine). Γιατί είναι όμως σημαντικοί και πως μπορούν να μας βοηθήσουν στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών και την πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση του καρκίνου? Η διερεύνηση και ταυτοποίηση νέων βιοδεικτών θεωρητικά, θα μας βοηθά στο μέλλον να προβλέπουμε και να αντιμετωπίζουμε πιο γρήγορα και πιο αποτελεσματικά τις διάφορες εκδηλώσεις του καρκίνου, και αυτό το γεγονός τους καθιστά τόσο σημαντικούς. Αυτή η υπόσχεση έχει οδηγήσει την Ευρωπαϊκή Ένωση και την Αμερικάνικη κυβέρνηση να δαπανήσουν σημαντικά κονδύλια στην διαρκή έρευνα καρκινικών βιοδεικτών καθώς **μόνο ένας μικρός αριθμός σήμερα έχει κλινική εφαρμογή**.

Παράλληλα υπάρχουν **σημαντικά ζητήματα** κοινωνικά, επιστημονικά, ηθικά και οικονομικά τα οποία περιβάλλουν αυτό το πεδίο καθώς **πρώτον η πολυπλοκότητα της βιολογίας του καρκίνου** μπορεί να περιορίσει την κλινική αποτελεσματικότητα της χρήσης των βιοδεικτών. Δεύτερον **το υψηλό κόστος της θεραπείας του καρκίνου σε συνδυασμό με τους περιορισμένους πόρους** του οικονομικού συστήματος δημιουργούν αντικειμενικά προβλήματα στο πως οι πόροι θα διοχετευτούν σε ποιες ομάδες, με τι κριτήρια, με τι επιπτώσεις και με τι αποτελέσματα.

Καθώς η έρευνα είναι δυναμική και τα σχετικά δεδομένα συνεχώς αλλάζουν τα παραπάνω ζητήματα **θα πρέπει διαρκώς να εξετάζονται και να επαναξιολογούνται**.

Στην συγκεκριμένη ανάλυση θα γίνει μια περιγραφή των απαραίτητων ιδιοτήτων που θα πρέπει να έχει ένας βιοδείκτης ώστε να είναι κλινικά αποτελεσματικός και οικονομικά χρήσιμος.

Ένας τρόπος να προσδιορίσουμε, προσεγγιστικά, την οικονομική χρησιμότητα ενός βιοδείκτη είναι η άμεση συνεισφορά στην ποιότητα και στο χρόνο ζωής των ασθενών.

Για να εκτιμηθεί η ωφέλεια θα πρέπει να μπορούν να αξιολογηθούν οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές, στα διάφορα στάδια του καρκίνου, η διάρκεια αγωγής, η διάρκεια παραμονής σε κλινική, η ποσότητα και το κόστος των διαφόρων φαρμάκων/εξετάσεων. Η αξιολόγηση και η μοντελοποίηση των δεδομένων αυτών και η ακριβής εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας και του κόστους-ωφέλειας, λόγω και της φύσης και της φάσης στην οποία βρίσκεται αυτό το επιστημονικό πεδίο μπορεί να γίνει μόνο προσεγγιστικά και περιλαμβάνει σημαντικές προκλήσεις.

Η αξιολόγηση και η μοντελοποίηση των παραπάνω δεδομένων θα βοηθήσει στην καλύτερη διανομή των πόρων προς πιο συγκεκριμένες κατευθύνσεις. Ενδεικτικά αναφέρουμε την πρόσφατη έγκριση του δείκτη PD-L1 για την θεραπεία προχωρημένου μη-πλακώδη καρκίνου του πνεύμονα και την χρήση του από το σύστημα υγείας στη Νορβηγία σαν ρυθμιστικό παράγοντα προτεραιότητας.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στις **ηθικές προεκτάσεις** ειδικά όσον αφορά τη χρηματοδότηση της θεραπευτικής αγωγής στηριζόμενοι στην χρήση των βιοδεικτών. Ένα ποσοστό μόνο των ασθενών που θα λάβει αγωγή θα ανταποκριθεί θετικά. Το κόστος των φαρμάκων είναι υψηλό. Οι ομάδες που θα λάβουν χρηματοδότηση δεν έχουν τα ίδια χαρακτηριστικά, εισοδηματικά και ασφαλιστικά. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν στην ανταπόκριση και στην εξέλιξη της ασθένειας και εξωγενείς παράγοντες, οικογενειακό ιστορικό, εργασιακό περιβάλλον, διατροφή και γενικότερο lifestyle (π.χ. κάπνισμα).

Η προσέγγιση των μεγάλων δεδομένων (**Big Data**) και της πρόληψης θα αποτελούσαν υποστηρικτικό παράγοντα στην καλύτερη εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής. Η χρήση και η διαχείριση αυτών των δεδομένων μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα χρήσιμη και αποτελεσματική.

1.β Σύνοψη κεφαλαίων

Παρακάτω θα παρατεθεί η σύνοψη κάθε κεφαλαίου ξεχωριστά και θα αναφερθούν επιγραμματικά οι βασικές έννοιες προς διευκόλυνση του αναγνώστη.

Στο **κεφάλαιο 2** θα αναλυθούν οι κάποιες βασικές έννοιες οι οποίες θα χρησιμοποιηθούν και αφορούν την καλύτερη κατανόηση του εξεταζόμενου αντικειμένου.

- **Εξατομικευμένη ιατρική:** Η λογική της εξατομίκευσης έχει ως στόχο να δώσει καίριες λύσεις σε σχέση με την προγενέστερη προσέγγιση, μια λύση για όλους, που συχνά οδηγούσε σε ανεπαρκή ή υπερβολική θεραπεία των ασθενών και σε συνακόλουθο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.
- **Βιοδείκτες:** Ένας τρόπος για την εξατομίκευση των θεραπειών μπορεί να γίνει μέσω των βιοδεικτών. Οι βιοδείκτες είναι μόρια (πρωτεΐνες ή αντισώματα) ή βιοχημικές μεταβολές (γονιδιακές εκφράσεις και μεταλλάξεις) που βρίσκονται σε ιστούς, αίμα ή άλλα σωματικά υγρά ασθενών και υποδηλώνουν την παρουσία κάποιας συγκεκριμένης ασθένειας, πάθησης ή μετάλλαξης στο σώμα.
- **Τεχνολογία sequencing επομένης γενιάς:** Η τεχνολογία ακολουθίας επομένης γενιάς (NGS) βασίζεται στο διαχωρισμό του DNA σε μικρά θραύσματα και στη μαζική παράλληλη αλληλούχιση τους. Τα πολλαπλά επικαλυπτόμενα τμήματα που ονομάζονται "αναγνώσματα" συναρμολογούνται σε συνεχή ακολουθία. Για να μειωθούν τα σφάλματα προσδιορισμού της αλληλουχίας, κάθε περιοχή γονιδιώματος πρέπει να αλληλουχηθεί αρκετές δεκάδες φορές.

Στο **κεφάλαιο 3** θα αναλυθούν εκτενέστερα οι καρκινικοί βιοδείκτες. Οι βιοδείκτες του καρκίνου αποτελούν ελπιδοφόρα εργαλεία για την υποστήριξη της εξατομικευμένης ιατρικής. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα, η πολυφωνία και οι αβεβαιότητες γύρω από τους μηχανισμούς του καρκίνου επιβάλλουν προσοχή ειδικά όταν οι βιοδείκτες παρουσιάζονται ως ικανοί να επιτρέψουν τόσο ολοκληρωμένες και ισχυρές πληροφορίες για τον καρκίνο όσο και καλύτερες, ασφαλέστερες και οικονομικά βιώσιμες ιατρικές αποφάσεις και θεραπείες.

- **Βασικές κατηγορίες Βιοδεικτών:** Οι βιοδείκτες είναι χωρισμένοι σε τρεις βασικές κατηγορίες ανάλογα με τη χρήση τους στην ιατρική επιστήμη και σε κάποιες επιπλέον υποκατηγορίες που βοηθούν στον καλύτερο προσδιορισμό της χρήσης τους. Οι βασικές κατηγορίες είναι προγνωστικοί βιοδείκτες, προβλεπτικοί βιοδείκτες και φαρμακοδυναμικοί βιοδείκτες.

- **Χαρακτηριστικά ιδανικού βιοδείκτη:** Το τεστ βιοδεικτών πρέπει να αποδεικνύει κλινική εγκυρότητα, να μπορεί δηλαδή να εντοπίσει καθορισμένα τελικά σημεία ενδιαφέροντος, για παράδειγμα ασθενείς με κίνδυνο επαναλαμβανόμενης νόσου, σε ανεξάρτητες ομάδες ασθενών. Ο βιοδείκτης θα πρέπει να είναι σε θέση να διαχωρίσει τους ασθενείς με καρκίνο σε δυο ομάδες με διαφορετικά αποτελέσματα,
- **Επικύρωση-αξιολόγηση νέων Βιοδεικτών:** Η ανακάλυψη και επικύρωση ενός βιοδείκτη είναι μια μακρά και πολύπλοκη διαδικασία με αποτέλεσμα λίγοι βιοδείκτες να έχουν βρει το δρόμο της κλινικής εφαρμογής.

Στο **κεφάλαιο 4** θα εξεταστεί το πλαίσιο οικονομικής ανάλυσης και μοντελοποίησης της εξατομικευμένης ιατρικής.

- **Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας:** Η ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας (**CEA**) είναι μια μορφή οικονομικής ανάλυσης που συγκρίνει το σχετικό κόστος και τα αποτελέσματα (επιδράσεις) διαφορετικών τρόπων δράσης.
 - Ο δείκτης σταδιακής αύξησης κόστους-αποτελεσματικότητας (**ICER**) είναι ένα στατιστικό στοιχείο που χρησιμοποιείται στην ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας για να συνοψιστεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.
 - Το **QALY** (Quality-adjusted life year) είναι ένα γενικό μέτρο της επιβάρυνσης των ασθενειών στους αρρώστους και περιλαμβάνει ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά. Χρησιμοποιείται στην οικονομική αξιολόγηση της αξίας των ιατρικών παρεμβάσεων. Επίσης χρησιμοποιείται με ανάλογο τρόπο ο δείκτης **LYG** (life years gained)
- **Δέντρα αποφάσεων:** Το δέντρο απόφασης είναι ένα εργαλείο υποστήριξης αποφάσεων που χρησιμοποιεί ένα γράφημα τύπου δέντρου για την ποσοτικοποίηση διαφορετικών διαδρομών και λύσεων για ένα πρόβλημα.
- **Οικονομικό και κοινωνικό κόστος:** Η ασθένεια και η πρόωρη θνησιμότητα μεταφράζεται σε υψηλά κόστη τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Το κοινωνικό κόστος είναι πολύ σημαντικό και έχει κάποιες δυσκολίες για να υπολογιστεί γιατί αφορά τα έμμεσα κόστη που επιβαρύνουν κυρίως τις οικογένειες του ασθενή, το κόστος ευκαρίας, την απώλεια εισοδημάτων κλπ.

- **Μοντελοποίηση υποστήριξης αποφάσεων:** Η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας και η μοντελοποίηση της διαδικασίας υπολογισμού των συνολικών δαπανών μπορεί να συνεισφέρει στην πιο γρήγορη ανάλυση των δεδομένων κόστους και την βελτίωση της ποιότητας των αποφάσεων των ενδιαφερομένων.
- **Stakeholders:** Οι σημαντικότερες ομάδες ενδιαφέροντος με πυρήνα την εξατομικευμένη ιατρική είναι χωρισμένοι σε δύο ομάδες ανάλογα με τη θέση που καταλαμβάνουν στο περιβάλλον της αγοράς. Ενδεικτικά αναφέρουμε τις φαρμακευτικές εταιρείες, τους ασθενείς, τους ιατρούς κλπ.
- **Διαχείριση ασθενών με κριτήρια:** Ως καθορισμός προτεραιοτήτων μπορεί να οριστεί η κατάταξη των ασθενών ή των υπηρεσιών υγείας κατά σειρά σπουδαιότητας. Μια τέτοια κατάταξη, σε συνδυασμό με τους περιορισμούς των πόρων, μπορεί να περιορίσει την ευεργετική θεραπεία στους ασθενείς και μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες και να προκαλέσει έντονες πολιτικές και κοινωνικές αντιδράσεις. Οι βιοδείκτες μπορούν να βοηθήσουν στον καθορισμό προτεραιοτήτων στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

Στο **κεφάλαιο 5** θα αναλυθούν οι βασικοί οικονομικοί δείκτες όπως περιγράφησαν σε προηγούμενα κεφάλαια σε σχέση με τον νεογνικό διαβήτη. Ο νεογνικός σακχαρώδης διαβήτης είναι μια σπάνια μορφή διαβήτη που μπορεί να διαγνωστεί σε παιδική ηλικία.

Στο **κεφάλαιο 6** θα χαρτογραφηθεί η κλινική διαδικασία λήψης αποφάσεων με συγκέντρωση στον καρκίνο του πνεύμονα. Κατόπιν θα γίνει μια οικονομική ανάλυση του κόστους αποτελεσματικότητας στο αδενοκαρκίνωμα και δύο εναλλακτικές θεραπείες του.

Το **κεφάλαιο 7** περιέχει κάποιες προοπτικές για περαιτέρω ανάλυση και συγκεκριμένα τα μεγάλα δεδομένα και τη συνδρομή της πληροφορικής και την διαμόρφωση μιας κουλτούρας πρόληψης για την κοινωνία. Ακολουθούν τα συμπεράσματα της μελέτης.

1.γ Στόχοι

Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι να περιγραφούν όλες οι σχετικές έννοιες οι οποίες συσχετίζονται κάτω από την έννοια της εξατομικευμένης ιατρικής, πως έχει εξελιχθεί και πως αναμένεται να εξελιχθεί στο μέλλον. Θα καταγραφούν τα οφέλη και οι δυσκολίες που προκύπτουν στο μακρό και μικρο περιβάλλον του ιατρικού κλάδου.

Κατόπιν θα περιγραφεί το μοντέλο αξιολόγησης και εκτίμησης μεθόδων εξατομικευμένης θεραπείας και διάγνωσης ώστε να αξιολογηθεί το οικονομικό σκέλος και να απαντηθεί το ερώτημα αν μπορεί δηλαδή να προκύψει εξοικονόμηση για το οικονομικό σύστημα μέσω προσωποποιημένων μεθόδων ιατρικής φροντίδας ή όχι, με ποιους τρόπους και με τι κοινωνικό κόστος ή όφελος μπορεί κάτι τέτοιο να πραγματοποιηθεί.

1.δ Σκοπιά

Η ανάλυση θα γίνει μέσω της θεωρητικής περιγραφής του προβλήματος, την οικονομική μοντελοποίηση του και την εφαρμογή του μοντέλου σε δύο περιπτώσεις. Για να γίνει αυτό έχει χρησιμοποιηθεί εκτενής βιβλιογραφία τόσο για την κατανόηση του προς εξέταση αντικείμενου όσο και για την αναφορά σε σχετικές προσεγγίσεις για απάντηση στα ερωτήματα.

2. Γενικές Έννοιες

2.1 Εξατομικευμένη Ιατρική

Η αποτελεσματικότητα του ιατρικού συστήματος εξαρτάται από τη δυνατότητα του να προβλέπει και να ανταποκρίνεται στις ανάγκες των πολιτών για ιατροφαρμακευτική περίθαλψη εξασφαλίζοντας χαμηλό κόστος και ποιότητα αξιοποιώντας τους διαθέσιμους πόρους - χρηματοοικονομικούς, τεχνολογικούς και ανθρώπινους (Bosapquet & Sikora 2004). Η ιατρική επιστήμη όπως και η οικονομική βασίζεται σε εμπειρικά και πραγματικά δεδομένα για να λάβει αποφάσεις και για να διαμορφώσει μοντέλα ώστε να είναι δυνατή η παροχή κοινωνικά δίκαιων και ωφέλιμων λύσεων.

Τα τελευταία 20 χρόνια ο κλάδος της ιατρικής έχει υποστεί μια σημαντική αλλαγή. Έχει ξεπεραστεί το δόγμα της μίας θεραπείας για όλους “one size fits all” προσέγγισης και ακολουθείται η λογική της εξατομικευμένης ιατρικής “personalized medicine”. Η λογική της εξατομίκευσης έχει ως στόχο να δώσει καίριες λύσεις στην προηγούμενη προσέγγιση που συχνά οδηγούσε σε ανεπαρκή ή υπερβολική θεραπεία των ασθενών και σε συνακόλουθο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Στόχος της ιατρικής σήμερα είναι να προσαρμόζονται οι θεραπείες σε υποομάδες ασθενών που μοιράζονται παρόμοια γενετικά χαρακτηριστικά.(EC 10/3/2016)

Οι προσεγγίσεις συγκριτικής αποτελεσματικότητας για τη δημιουργία αποδείξεων, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων των αποτελεσμάτων της υγείας, της ποιότητας ζωής, των οικονομικών αναλύσεων, της μοντελοποίησης αποφάσεων και των πραγματικών κλινικών δοκιμών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να παρέχουν στους ενδιαφερόμενους μια σειρά πληροφοριών για την ενημέρωση σχετικά με τη θεραπεία, τις κατευθυντήριες γραμμές, την κάλυψη και τις αποφάσεις αποζημίωσης.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή υπό την λουξεμβουργιανή Προεδρία έκανε την εξατομικευμένη ιατρική μια από τις προτεραιότητές της στον τομέα της υγείας και ενέκρινε στις 7 Δεκεμβρίου 2015 (EC. 2015). τα συμπεράσματα του Συμβουλίου στον τομέα αυτό. Σύμφωνα με αυτά “η εξατομικευμένη ιατρική αναφέρεται σε ένα ιατρικό μοντέλο που χρησιμοποιεί τον χαρακτηρισμό των φαινοτύπων και των γονότυπων των ατόμων (π.χ. μοριακό προφίλ, ιατρική απεικόνιση, δεδομένα για τον τρόπο ζωής) για την προσαρμογή της σωστής θεραπευτικής στρατηγικής για τον κατάλληλο άνθρωπο την κατάλληλη στιγμή ή / να καθορίσει την προδιάθεση για ασθένεια και / ή να

παράσχει έγκαιρη και στοχοθετημένη πρόληψη. Στο πλαίσιο αυτό, το Συμβούλιο κάλεσε τα κράτη μέλη και την Επιτροπή μέσω της STAMP να αναλύσουν τα θέματα που σχετίζονται με την εφαρμογή της νομοθεσίας της Ευρωπαϊκής Ένωσης στον τομέα των φαρμάκων με στόχο τον εντοπισμό τρόπων μεγιστοποίησης της αποτελεσματικής χρήσης των υφιστάμενων ρυθμιστικών μέσων της Ευρωπαϊκής Ένωσης και περαιτέρω βελτίωση της ασφαλούς και έγκαιρης πρόσβαση στα φάρμακα για τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των καινοτόμων φαρμάκων · και να συνεχίσει να παρακολουθεί την πρόοδο του πιλοτικού προγράμματος προσαρμοστικής οδού που έχει αναλάβει ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων και το δυναμικό του να επιτρέψει την έγκαιρη έγκριση ενός φαρμάκου για χρήση σε έναν καλά καθορισμένο πληθυσμό ασθενών με υψηλή ιατρική ανάγκη.”(STAMP, march 2016).

Στην εξέλιξη αυτής της πρωτοβουλίας θεμελιώθηκε ο οργανισμός ERA perMed ο οποίος αποτελείται από 32 ερευνητικούς και επενδυτικούς οργανισμούς από 23 χώρες και τη συγχρηματοδότηση της Ευρωπαϊκής επιτροπής. Σκοπός του αποτελεί η ευθυγράμμιση και χρηματοδότηση των ερευνητικών στρατηγικών, η ενίσχυση της ανταγωνιστικότητας των ευρωπαϊκών συμμετεχόντων στην προσπάθεια της εξατομικευμένης ιατρικής και την ενδυνάμωση των αποτελεσμάτων της.(<http://www.era-permed.eu>).

Για την καλύτερη εκτέλεση και αναγνώριση των σχετικών αναγκών αναπτύχθηκε ένα θεσμικό πλαίσιο το οποίο αποτελείται από 2 πυλώνες.

α) Της κλινικής έρευνας.

Η εξατομίκευση των θεραπειάς υπαγορεύει την ενοποίηση όλων των δεδομένων υγείας (ιατρικά, απεικονιστικά, τρόπος ζωής) ώστε να μπορούν να πραγματοποιηθούν ουσιώδης και αποτελεσματικές παρεμβάσεις.

Στο κομμάτι των κλινικών δοκιμών υπάρχουν αρκετές προκλήσεις οι οποίες θα πρέπει να αξιολογηθούν για χάρη της καινοτομίας. Πρέπει να εξεταστεί μια σειρά νέων, πιο ευέλικτων εναλλακτικών κλινικών δοκιμών και προσεγγίσεων παραγωγής δεδομένων, στατιστικών μεθόδων και εργαλείων ανάλυσης.

β) Της αδειοδότησης.

Η κοινή ανάπτυξη φαρμάκων και ιατροτεχνολογικών προϊόντων φαίνεται πολύπλοκη στην Ευρωπαϊκή Ένωση λόγω των διαφορετικών ρυθμιστικών συστημάτων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτά τα φάρμακα είναι δυνητικά επιλέξιμα για έναν αριθμό ρυθμιστικών οδών / κινήτρων, ήτοι η χρήση της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, η έγκριση σε εξαιρετικές περιπτώσεις και σε περιπτώσεις όπου η τυποποιημένη ανάπτυξη δεν είναι εφικτή, η ταχεία αξιολόγηση ή η δεκαετής αποκλειστικότητα μέσω της ορφανικής ονομασίας. Η διεθνής εναρμόνιση των κανονιστικών απαιτήσεων θα μπορούσε επίσης να διευκολύνει την αποδοχή προϊόντων πέραν των συνόρων και μπορεί να προωθηθεί.

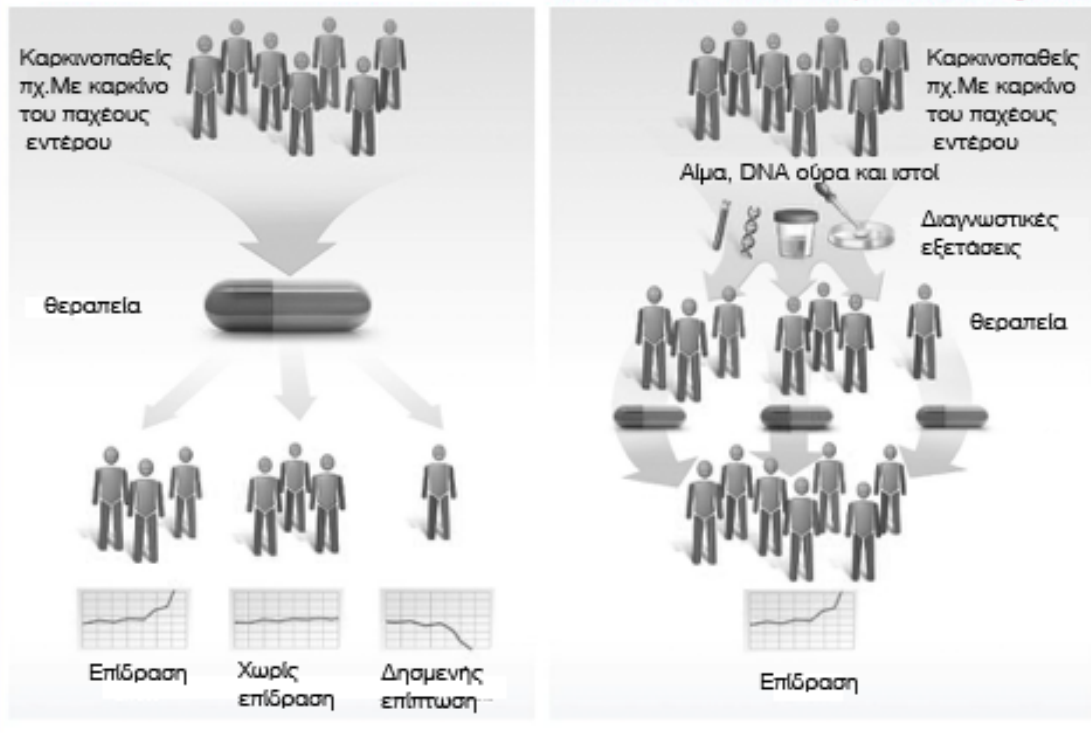
Εξίσου σημαντική είναι η εκπαίδευση και η ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας στο πεδίο της εξατομικευμένης ιατρικής. Σε αυτό το πλαίσιο θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική η περιγραφή των χαρακτηριστικών των σχετικών φαρμάκων, η προτροπή για γενετικό έλεγχο και η ακριβής διατύπωση των ζητούμενων μεταλλάξεων για την αποτελεσματική χρήση των φαρμάκων. Για παράδειγμα, ο μοριακός χαρακτηρισμός των παθογόνων παραγόντων μπορεί να είναι σημαντικός πριν συνταγογραφηθεί το σωστό αντιβιοτικό στους ασθενείς και αποφευχθεί η επακόλουθη αντίσταση σε πολλαπλά φάρμακα.

Σε όλη αυτή τη διαδικασία είναι απαραίτητος ο συγχρονισμός του φαρμακευτικού, του ιατρικού κλάδου και των εποπτικών φορέων, ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων και οι γρήγορες παρεμβάσεις για αλλαγές και βελτιώσεις όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο.

PERSONALISED MEDICINE: Εξατομικευμένες θεραπείες

Παρούσα κατάσταση: Μια θεραπεία για όλους

Μελλοντική κατάσταση: πιο εξατομικευμένες διαγνώσεις



Εικόνα 2.α Εξατομικευμένες θεραπείες παρόν και μέλλον
Πηγή: Jakka & Rossbach 2013

Διαφορετικοί άνθρωποι ανταποκρίνονται διαφορετικά στην ίδια θεραπεία, ενώ μία θεραπεία επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα σε μία ομάδα ασθενών δεν αλλάζει καθόλου την κατάσταση άλλων ομάδων ή οδηγεί σε δυσμενείς συνέπειες όπως βλέπουμε και στον **εικόνα 2α**. Ο λόγος είναι ότι η γενετική σύνθεση και το μεταβολικό προφίλ κάθε ασθενή επηρεάζει την επίδραση ενός φαρμάκου. Η εξατομικευμένη ιατρική λαμβάνει υπόψη αυτά τα μεμονωμένα πρότυπα κυτταρικών και μεταβολικών παραγόντων στη φάση της διάγνωσης. Η διάγνωση των βιολογικών δεικτών διαχωρίζει τους ασθενείς σε ομάδες με παρόμοια χαρακτηριστικά και παρέχει πληροφορίες για την καλύτερη ατομική θεραπεία.

Μέρος των ευρύτερων θετικών επιδράσεων που θα προκύψουν μέσω της εξατομικευμένης ιατρικής αποτελούν η δυνατότητα πιο αποτελεσματικών παρεμβάσεων σε τοπικούς πληθυσμούς βάση των ιδιαίτερων κοινωνικών τους χαρακτηριστικών. Η καλύτερη κατανόηση της επίπτωσης της ηλικίας, του φύλου, της εθνικότητας και του τρόπου ζωής θα επιτρέψει την πιο έξυπνη και αποτελεσματική διαχείριση των περιορισμένων διαθέσιμων πόρων. Αυτό προϋποθέτει τη δημιουργία συνεργιών μεταξύ διαφορετικών επιστημονικών κλάδων και την ενεργή συμμετοχή των ασθενών. Η γοργή ανάπτυξη της τεχνολογίας παρέχει και θα συνεχίσει να παρέχει σε μεγαλύτερο βαθμό

το κατάλληλο περιβάλλον για την βελτίωση των παροχών υγείας. Οι γονιδιωματικές τεχνολογίες ήδη αποτελούν σημαντικό κομμάτι της σύγχρονης ιατρικής.

Η αποφυγή δοκιμών και σφαλμάτων μέσω της καλύτερης και πραγματικά εξατομικευμένης ιατρικής, η χρήση γενετικών προφίλ για τον εντοπισμό του καλύτερου δυνατού φαρμάκου και θεραπείας για ένα συγκεκριμένο ασθενή και η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών συγκαταλέγονται στους βασικούς εξατομικευμένους ιατρικούς στόχους που θα ωφελήσουν όχι μόνο τους ασθενείς. Η προληπτική, εξατομικευμένη και συμμετοχική ιατρική θα βοηθήσει στον εντοπισμό του κατάλληλου φαρμάκου για τον κατάλληλο ασθενή την κατάλληλη στιγμή, αποφεύγοντας τη συνταγογράφηση δαπανηρών και αναποτελεσματικών φαρμάκων και αποτρέποντας δυνητικά επιβλαβείς παρενέργειες(εικόνα 2.α). Σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να γίνουν οι εξής παραδοχές.

- A. Η ιατρική είναι μια βασισμένη στη γνώση επιστήμη της πληροφορίας.
- B. Μια συστηματική προσέγγιση είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη μελέτη της τεράστιας πολυπλοκότητας των ασθενειών και της ανάλυσης των ασθενειών,
- C. Τα μαθηματικά και η συνεχώς αυξημένη υπολογιστική ισχύς θα επιτρέψουν την ανάλυση χιλιάδων δεδομένων με τρομερά υψηλές ταχύτητες.

Η ευρεία εφαρμογή εξατομικευμένων ιατρικών προσεγγίσεων έχει δύο σημαντικές προκλήσεις. Η μία είναι η σύνθετη βιολογία του ανθρώπινου σώματος και τα περίπλοκα (μακρό - μικρο) οικονομικά που αφορούν τον κλάδο της ιατρικής. Το δικαίωμα στην υγεία είναι παγκόσμιο και θεμελιώδες. Οι περιορισμένοι πόροι όμως, το υψηλό κόστος των φαρμάκων και των ιατρικών εφαρμογών, το μεγάλο οικονομικό και χρονικό κόστος των ερευνητικών δράσεων αποτελούν συχνά εμπόδιο για την γενικευμένη εφαρμογή τέτοιων σύγχρονων πρακτικών και τη εγκαθίδρυση ενός νέου ιατρικού δόγματος. Είναι σημαντική για αυτό το λόγο η κατανόηση των θετικών επιδράσεων της εξατομικευμένης ιατρικής από τους ασθενείς και η συμμετοχή αυτών στις αποφάσεις. Οι μεγαλύτερες προκλήσεις είναι οικονομικού χαρακτήρα και όχι ιατρικού.

2.2 Βιοδείκτες

Ένας τρόπος για την εξατομίκευση των θεραπειών μπορεί να γίνει μέσω των βιοδεικτών. Οι βιοδείκτες είναι μόρια (πρωτεΐνες ή αντισώματα) ή βιοχημικές μεταβολές (γονιδιακές εκφράσεις και μεταλλάξεις) που βρίσκονται σε ιστούς, αίμα ή άλλα σωματικά υγρά ασθενών και υποδηλώνουν την παρουσία κάποιας συγκεκριμένης ασθένειας, πάθησης ή μετάλλαξης στο σώμα.

Οι βιοδείκτες μπορεί να είναι προγνωστικοί ή/και προβλεπτικοί. Χρησιμοποιούνται για να παρακολουθούν και να προβλέπουν την κατάσταση ή την εξέλιξη της υγείας των ασθενών. Χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ακολουθούμενης θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενή σε συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή. (Romeo & Giamberini, 2012)

Πολλοί από τους βιοδείκτες είναι εύκολο να μετρηθούν και αποτελούν μέρος ιατρικών εξετάσεων ρουτίνας. Οι βιοδείκτες συνδυαστικά ή μεμονωμένα μπορούν να παρέχουν ένα σύστημα έγκαιρης προειδοποίησης για την εμφάνιση ασθενειών σε πληθυσμιακές ομάδες με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Η πίεση του αίματος, ο καρδιακός ρυθμός και ο παλμός είναι δείκτες της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις μεταβολικές διεργασίες και χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου. Οι μετρήσεις του σώματος όπως το βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και ο λόγος μέσης προς ισχίου χρησιμεύουν ως δείκτες παχυσαρκίας, χρόνιων μεταβολικών διαταραχών και λιπαρών καταθέσεων. Οι μετρήσεις των T-κυττάρων (T-cell) παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος. η κορτιζόλη, μια στεροειδής ορμόνη, συχνά παράγεται ως απάντηση στο χρόνιο στρες. (Today's Research on Aging 2008)

Ένας μεμονωμένος βιοδείκτης, αφού ξεπεράσει ένα συγκεκριμένο όριο (threshold) αποτελεί ένδειξη κινδύνου για μελλοντική ασθένεια. Με την συνεκτίμηση και άλλων δεικτών αλλά και παραμέτρων οι οποίοι συλλέγονται στα πλαίσια ενός ατομικού ιστορικού, μπορεί να δημιουργηθεί ένας νέος δείκτης που δίνει πιο συγκεκριμένες πληροφορίες για την υγεία ενός ατόμου. Για παράδειγμα από τις μελέτες προκύπτει ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία άντρες έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επιπτώσεων στην υγεία τους λόγω συνδυασμού διαταραχών στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και του νευροενδοκρινικού συστήματος. Σε μεγαλύτερες γυναίκες, οι υψηλοί κίνδυνοι υγείας οφείλονται συνήθως στην υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση σε συνδυασμό με τις βλάβες που σηματοδοτούνται από άλλους βιοδείκτες.

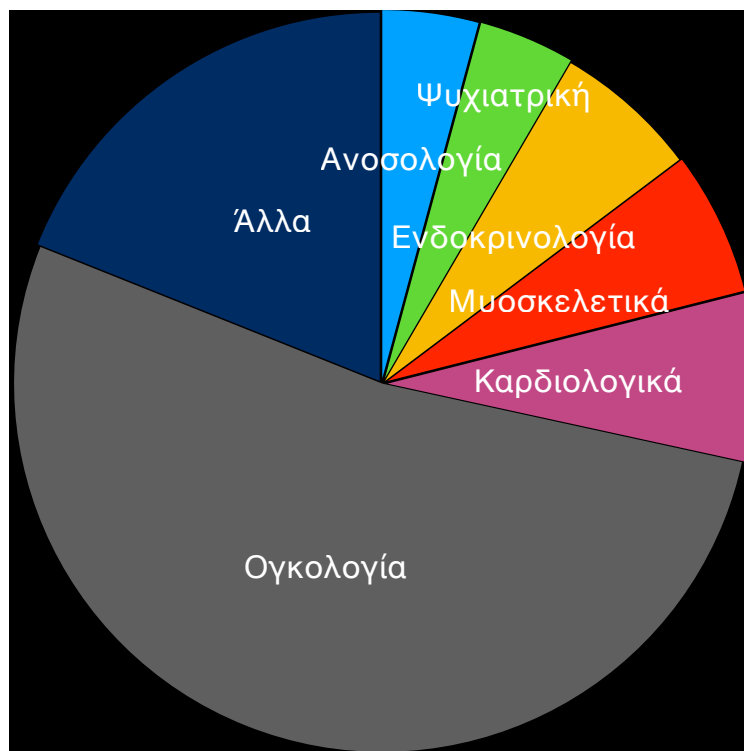
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ
Συστολική αρτηριακή πίεση(SBP)	Δείκτης καρδιαγγειακής δραστηριότητας: μέγιστη πίεση σε μια αρτηρία όταν η καρδιά τροφοδοτεί το σώμα με αίμα	Καρδιαγγειακο θάνατο(CVD), εγκεφαλικό επεισοδίο, στεφανιαία καρδιακή νόσο(CHD)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	Δείκτης καρδιαγγειακής δραστηριότητας: μέγιστη πίεση σε μια αρτηρία όταν η καρδιά αναπαύεται	Καρδιαγγειακο θάνατο(CVD), εγκεφαλικό επεισοδίο, στεφανιαία καρδιακή νόσο(CHD)
Ρυθμός παλμών ανάπαυσης	δείκτης της λειτουργίας της καρδιάς και μέτρηση της συνολικής σωματικής ικανότητας	στεφανιαία καρδιακή νόσο
Συνολική χοληστερόλη	Βοηθά στη σύνθεση χολικών οξέων και στεροειδών ορμονών	Στη μέση ηλικία: chd και θνησιμότητα όλων των αιτιών στη μεσαία ηλικία: chd και θνησιμότητα όλων των αιτιών σε μεγαλύτερη ηλικία: σχήμα u σχέσης με το θάνατο
Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη(LDL)	Μεταφέρει τη χοληστερόλη από το ήπαρ ώστε να ενσωματωθεί στους ιστούς κυτταρικής μεμβράνης	Chd, αθηροσκλήρυνση, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσο
Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη(HDL)	προστατευτική χοληστερόλη προστατευτική χοληστερόλη	Χαμηλότερο αθηροσκληρωτικό cvd

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ
Τριγλυκερίδια	λιπαρές ουσίες που αποθηκεύονται για χρήση ενέργειας λιπαρές ουσίες που αποθηκεύονται για χρήση ενέργειας	Καρδιακή προσβολή, chd, ασθένεια στεφανιαίας αρτηρίας, παγκρεατίτιδα
Γλυκόζη νηστείας	μετρά την ποσότητα της ζάχαρης στον δείκτη του διαβήτη μετρά την ποσότητα της ζάχαρης στον δείκτη του διαβήτη	Διαβήτη, chd, θνησιμότητα, κακή γνωστική λειτουργία
Δείκτης μάζας σώματος(BMI)	Δείκτη ισορροπίας μεταξύ της πρόσληψης ενέργειας και της ενεργειακής δαπάνης	CVD, σακχαρώδη διαβήτη, εγκεφαλικό επεισόδιο, θνησιμότητα, κάποιους καρκίνους, οστεοαρθρίτιδα
Αναλογία μέσης ισχίου	δείκτη κοιλιακής παχυσαρκίας δείκτη κοιλιακής παχυσαρκίας	Υπέρταση, chd, διαβήτη που εξαρτάται από τη έλλειψη ινσουλίνη και εγκεφαλικό επεισόδιο
T-Cells	λευκά αιμοσφαίρια που προστατεύουν από παθογόνους και όγκους	Καρκίνο, θάνατο, αρτηριοσκλήρωση, Αλτσχάιμερ
Κορτιζόλη	στεροειδής ορμόνη που αντανakλά την ανταπόκριση του οργανισμού στο φυσιολογικό στρες	CVD, κακή γνωστική λειτουργία, κατάγματα, λειτουργική αναπηρία, θάνατο

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ
Ηλεκτροκαρδιογράφημα(EKG)	μέτρηση των ηλεκτρικών παλμών στην καρδιά μέτρηση των ηλεκτρικών παλμών στην καρδιά	καρδιαγγειακό κίνδυνο, εγκεφαλικό επεισόδιο, θνησιμότητα

Πίνακας 2.β Βιοδείκτες σε εξετάσεις ρουτίνας

Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται συστηματικά στις περισσότερες ιατρικές ειδικότητες. Στην ογκολογία όμως έχουν μπει πλέον σε συστηματική κλινική χρήση και αποτελούν σημαντικό εργαλείο διαχείρισης ασθενών.



Διάγραμμα 2.γ Βιοδείκτες και ιατρικοί κλάδοι

Όπως φαίνεται και στο **διάγραμμα 2.γ** περισσότερο από το 50% των χρησιμοποιούμενων βιοδεικτών έχουν πρακτική εφαρμογή στον κλάδο της ογκολογίας. (www.clinicaltrials.gov). Περισσότερο από το 1/3 των κλινικών μελετών για τον καρκίνο περιλαμβάνουν βιοδείκτες.

Τα γενετικά τεστ για την πρόβλεψη της ευαισθησίας ενός ατόμου σε μια συγκεκριμένη ασθένεια ή για τον εντοπισμό συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων αποτελεί μία από τις πιο παραγωγικές μεθόδους της ιατρικής. Επίσης, οι γενετικές εξετάσεις και η εικονική μοντελοποίηση ασθενειών μπορούν να προβλέψουν τη αντίδραση ενός ασθενούς σε ορισμένα φάρμακα και να οδηγήσουν σε ενίσχυση της θεραπευτικής αγωγής και της αποτελεσματικότερης διαχείρισης του προβλήματος.

Μια πραγματικά εξατομικευμένη προσέγγιση στη γονιδιωματική ιατρική θα ενισχύσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των καρκινοπαθών. Παραδείγματα εξατομικευμένων αγωγών καρκίνου περιλαμβάνουν βιοδείκτες για τον εντοπισμό καρκίνου του μαστού οι οποίοι υποβάλλονται σε αγωγή με συγκεκριμένο φάρμακο (αντίσωμα trastuzumab (Herceptin™)) (Martinez & Rossbach 2012).

Προκλήσεις στην ευρεία χρήση βιοδεικτών υπάρχουν και είναι σημαντικές. Βασικές παράμετροι επίσης για την καλύτερη κατανόηση και καλύτερη εφαρμογή των βιοδεικτών και στον συνδυαστικό προσδιορισμό πληθυσμιακών κριτηρίων παίζει η ηλικία, η φυλή, το φύλο και άλλοι εξωγενείς παράγοντες όπως το επίπεδο και ο τρόπος ζωής, το βιοτικό επίπεδο. (Geronimus et.al. 2007). Για τη δημιουργία εφαρμογών γενικής χρήσης και τη διαμόρφωση μιας πιο συστηματικής προσέγγισης θα πρέπει όλες οι παράμετροι να αξιολογηθούν και να διερευνηθούν.

Στην Αμερική για παράδειγμα οι μαύροι σε σχέση με τους λευκούς είναι πιθανότερο να αντιμετωπίσουν στρεσογόνες καταστάσεις όπως φυλετικές διακρίσεις στην αγορά εργασίας και στην εύρεση στέγης, περιθωριοποίηση. Η κακή ψυχολογία και το στρες θα έχει βιολογική επίπτωση με ότι αυτό συνεπάγεται. Η ηλικία επίσης αυξάνει το ρίσκο εμφάνισης κάποιας αναπηρίας ή χρόνιας ασθένειας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι περιβαντολλογικές και ψυχολογικές αιτίες η συσσώρευση των οποίων σε βάθος χρόνου μπορεί να επηρεάσει αρνητικά ένα βιολογικό σύστημα.

2.2 Τεχνολογία sequencing επόμενης γενιάς

Σήμερα, μέσω ανάλυσης του γονιδιώματος (NGS-next generation sequencing) μπορούν να αναλυθούν εκατοντάδες εκατομμύρια θραυσμάτων DNA ανά κύκλο. Οι τεχνολογίες επόμενης γενιάς στην ανάλυση ακολουθίας του ανθρώπινου γονιδιώματος μπορούν να παράξουν έως 100 φορές περισσότερα δεδομένα σε σχέση με τις προηγούμενες μεθόδους αναλύσεις (π.χ μέθοδος Sanger). Αυτό επέτρεψε στους ερευνητές να αλληλοσυμπληρώσουν μεμονωμένα γονιδιώματα και να εντοπίσουν συνδυασμούς μεταλλάξεων με συγκεκριμένες ασθένειες. Καθώς ο καρκίνος είναι εγγενώς μια ασθένεια του γονιδιώματος, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η τεχνολογία NGS εφαρμόζεται ήδη στην έρευνα για τον καρκίνο με υποσχέσεις μεγαλύτερης κατανόησης της καρκινογένεσης. Τα διαγνωστικά με βάση την ανάλυση του γονιδιώματος έχουν τεράστια προοπτική στη βελτίωση της διαχείρισης του καρκίνου (Perkins et.al. 2017).

Η τεχνολογία ακολουθίας επόμενης γενιάς (NGS) βασίζεται στην κοπή DNA σε μικρά θραύσματα και στη μαζική παράλληλη αλληλούχιση τους. Τα πολλαπλά επικαλυπτόμενα τμήματα που ονομάζονται "αναγνώσματα" συναρμολογούνται σε συνεχή ακολουθία. Για να μειωθούν τα σφάλματα προσδιορισμού της αλληλουχίας, κάθε περιοχή γονιδιώματος πρέπει να αλληλουχηθεί αρκετές δεκάδες φορές. Αυτή η προσέγγιση αλληλουχίας βασίζεται στην υπόθεση ότι τα θραύσματα γονιδιωματικού DNA είναι τυχαία και ανεξάρτητα από την αλληλουχία.

Εν συντομία, η τεχνολογία NGS μπορεί να χωριστεί σε τρεις φάσεις: προετοιμασία προτύπου, ανάλυση αλληλουχίας και ανίχνευση και ανάλυση αλληλουχίας. Για την προετοιμασία του προτύπου, είναι απαραίτητη η παραγωγή αντιπροσωπευτικού, μη αντικειμενικού συνόλου κατακερματισμένου DNA. Για να επιτραπεί η παράλληλη επεξεργασία μεγάλου αριθμού αντιδράσεων προσδιορισμού αλληλουχίας, αυτά τα θραύσματα ακινητοποιούνται ή περιορίζονται σε χωρικά διαχωρισμένες θέσεις σε στερεό υπόστρωμα ή σε θάλαμο νανοσωματιδίων. Τα χωρικά διαχωρισμένα πρότυπα στη συνέχεια είτε ενισχύονται κλωνικά είτε παραμένουν ως απλά μόρια. Οι εμπορικά διαθέσιμες πλατφόρμες χρησιμοποιούν μια ποικιλία αρχών για την πραγματική αντίδραση αλληλούχισης (Portsova 2014). Αυτά περιλαμβάνουν τον κυκλικό αναστρέψιμο τερματισμό, την προσθήκη ενός νουκλεοτιδίου, την αλληλούχιση σε πραγματικό χρόνο και την αλληλούχιση με σύνδεση.

Το γονιδίωμα ενός ζωντανού οργανισμού μοιάζει με βιβλιοθήκη γεμάτη με βιβλία, τα χρωμοσώματα που περιέχουν κείμενα που αποτελούνται από γράμματα και ονομάζονται νουκλεοτίδια. Οι πρώτες μέθοδοι αποκρυπτογράφησης βιολογικών

αλληλουχιών βασίστηκαν στην ακριβή εκτομή ενός συγκεκριμένου θραύσματος DNA και στην ακριβή ανάγνωσή του. Μια εναλλακτική και αρχικά φαινομενικά ασυνεπής μέθοδος προσδιορισμού αλληλουχίας προτάθηκε το 1979, όπου τα πολλαπλά αντίγραφα ενός DNA ολόκληρου γονιδιώματος θα διασπαστούν σε μικρά θραύσματα, τα οποία τοποθετούνται σε αλληλουχία και στη συνέχεια αυτές οι αλληλουχίες (που ονομάζονται "αναγνώσματα") συναρμολογούνται σε ένα συνεχές κείμενο με βάση τα επικαλυπτόμενα άκρα. Παρ' όλα αυτά, η εκρηκτική ανάπτυξη αυτοματοποιημένων αλληλουχιών και η πρόοδος στον κλάδο της πληροφορικής καθόρισαν την σημερινή κυριαρχία αυτής της μεθόδου, που ονομάζεται τυχαία ακολουθία (shotgun sequencing). Οι σύγχρονες μηχανές προσδιορισμού αλληλουχίας είναι σε θέση να διαβάζουν εκατοντάδες εκατομμύρια αναγνώσματα (reads) ανά ημέρα, όπου κάθε ανάγνωση αποτελείται από δεκάδες ή εκατοντάδες νουκλεοτίδια.(non random DNA fragmentation).

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι εργαστηριακών προσεγγίσεων όπως είδαμε και παραπάνω, η αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος DNA - και η στοχευμένη αλληλουχία. Η αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος, όπως υποδηλώνει και το όνομά, παρέχει έναν ολοκληρωμένο χαρακτηρισμό ολόκληρου του γονιδιώματος. Αυτό επιτρέπει μεγαλύτερη ικανότητα ταυτοποίησης αλλοιώσεων τόσο σε περιοχές κωδικοποίησης όσο και σε μη κωδικοποιημένες περιοχές. Η στοχευμένη αλληλουχία (shotgun sequencing) είναι μια προσέγγιση χαμηλότερου κόστους η οποία βασίζεται στην αλληλουχία τυχαία παραγόμενων θραυσμάτων. Οι ερευνητές επιλέγουν συχνά την αλληλουχία αυτή λόγω της απλούστερης προετοιμασίας της βιβλιοθήκης αλληλουχίας, του χαμηλότερου κόστους και της μειωμένης ποσότητας του απαιτούμενου DNA εισόδου σε σύγκριση με την παραδοσιακή ακολουθία ολόκληρου του γονιδιώματος αλλά είναι λιγότερο ακριβής σε σχέση με την αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος (Y Kim et.al 2011).

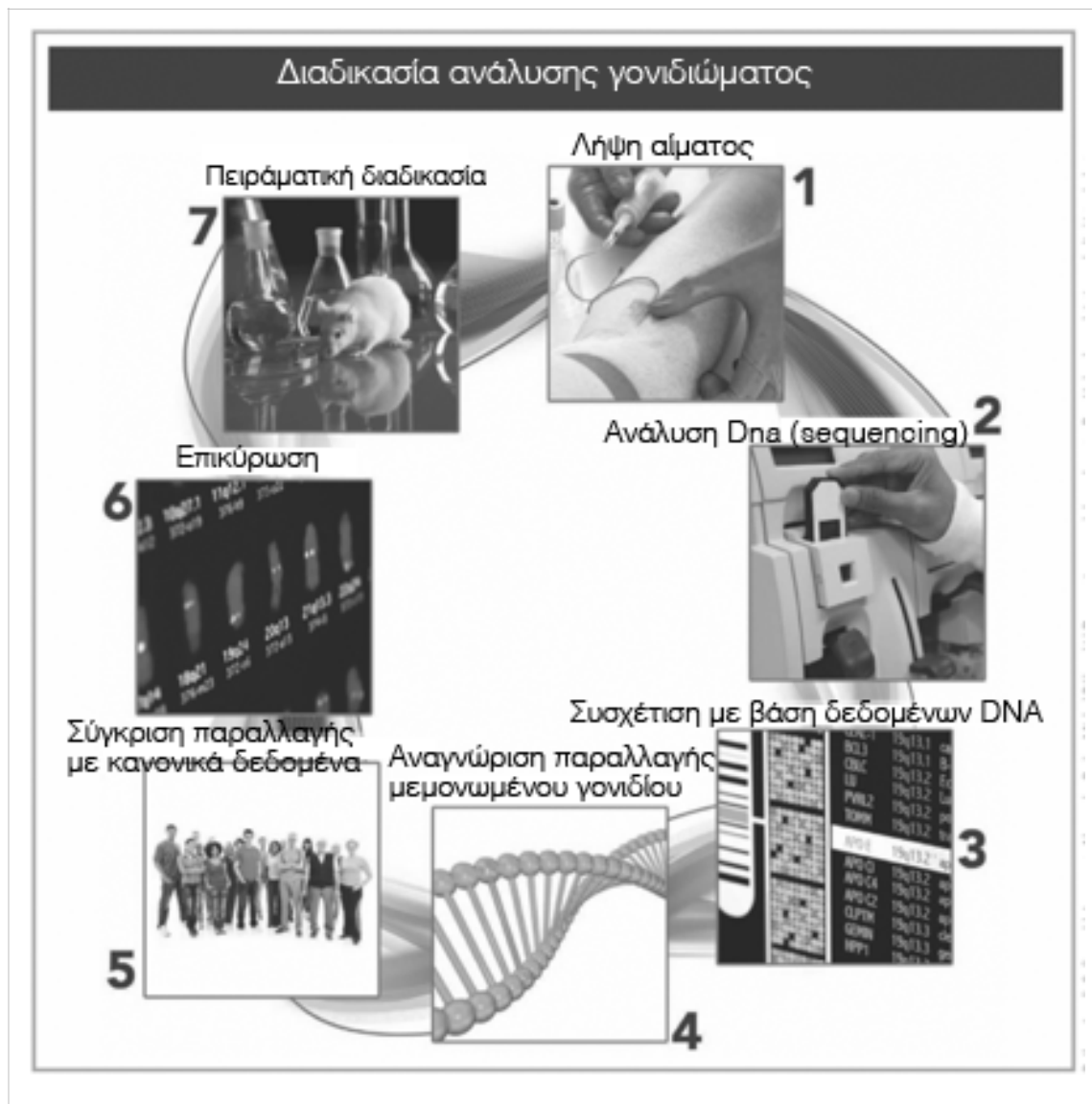
Οι τεχνολογικές εξελίξεις της NGS οδηγούν επίσης στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη θεραπεία του καρκίνου (American laboratory 2015), καθώς οι ερευνητές ανασυντάσσουν τη σύγκριση όγκων και φυσιολογικών γονιδιωμάτων με συγκεκριμένους τύπους καρκίνου (Pfeifer and Hainaut 2011). Στο γονιδίωμα του καρκίνου, υπάρχει η δυνατότητα για ταχεία ταυτοποίηση των αλλαγών σε συγκεκριμένους ασθενείς με καρκίνο στους συμπαγείς όγκους (Bubnoff 2008). Μια άλλη ενδιαφέρουσα εφαρμογή της τεχνολογίας είναι οι «εξατομικευμένοι» βιοδείκτες, οι οποίοι αναπτύχθηκαν πρόσφατα για να ανιχνεύσουν την παρουσία ειδικών για τον όγκο γονιδιακών αναδιατάξεων σε δείγματα πλάσματος από ασθενείς. Οι γονιδιωματικές αναδιατάξεις εντοπίστηκαν ειδικά στον όγκο, οι οποίες δεν φαινόταν στον κανονικό σωματικό ιστό του ασθενούς. Οι ψηφιακές δοκιμασίες PCR σχεδιάστηκαν στη συνέχεια σε σημεία διακοπής της αναδιάταξης για να

παράσχουν έναν ευαίσθητο καρκινικό βιοδείκτη ο οποίος χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς για την παρακολούθηση της υπολειμματικής νόσου μετά από ολοκλήρωσης θεραπείας (Deborah Levenson 2012). Επιπλέον, η τεχνολογία HT-NGS επιτρέπει επίσης τον εντοπισμό των αιτιωδών μεταλλάξεων που είναι υπεύθυνες για την πρόκληση της μετάστασης του καρκίνου και δημιουργεί σημαντικές προσδοκίες για τη βελτίωση των ογκολογικών αποτελεσμάτων.

Το ριβονουκλεϊκό οξύ (RNA) είναι ένα πολυμερές μόριο απαραίτητο σε διάφορους βιολογικούς ρόλους στην κωδικοποίηση, αποκωδικοποίηση, ρύθμιση και έκφραση γονιδίων. Το RNA και το DNA είναι νουκλεϊκά οξέα και, μαζί με τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες και οι υδατάνθρακες, αποτελούν τα τέσσερα κύρια μακρομόρια απαραίτητα για όλες τις γνωστές μορφές ζωής. Όπως το DNA, το RNA συναρμολογείται ως μια αλυσίδα νουκλεοτιδίων, αλλά σε αντίθεση με το DNA, απαντάται συχνότερα στη φύση ως ένας μονόκλωνος διπλωμένος στον εαυτό του, παρά σε έναν ζευγαρωμένο διπλό κλώνο. Οι κυτταρικοί οργανισμοί χρησιμοποιούν αγγελιαφόρο RNA (mRNA) για τη μετάδοση γενετικών πληροφοριών (χρησιμοποιώντας τις αζωτούχες βάσεις της γουανίνης, της ουρακίλης, της αδενίνης και της κυτοσίνης, που υποδηλώνεται με τα γράμματα G, U, A και C) που κατευθύνει τη σύνθεση συγκεκριμένων πρωτεϊνών. Πολλοί ιοί κωδικοποιούν τη γενετική τους πληροφορία χρησιμοποιώντας ένα γονιδίωμα RNA. Ανάλογα με το μήκος της αλυσίδας RNA, το RNA περιλαμβάνει μικρό RNA και μακρύ RNA.

Το μικρό RNA θα μπορούσε να παράσχει μια περαιτέρω εφαρμογή του NGS στην ανακάλυψη νέων βιοδεικτών. Τα μικρο-RNAs (miRNAs) εμπλέκονται στην έλεγχο της πρωτεϊνικής μετάφρασης και υπάρχουν στο πλάσμα του αίματος. Το NGS θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση ιστών ή πλάσματος αίματος για τη δημιουργία προφίλ miRNA ολόκληρου του γονιδίου, το οποίο στη συνέχεια θα μπορούσε να εξορύσσεται για συγκεκριμένες υπογραφές βιολογικού σήματος.

Στην **εικόνα 2.5** φαίνεται συνοπτικά η διαδικασία ανάλυσης του γονιδιώματος μέσω λήψης αίματος. Μετά τη λήψη γίνεται η ανάλυση σε ειδικά μηχανήματα όπως έγινε η περιγραφή παραπάνω. Συσχετίζονται τα αποτελέσματα με την υπάρχουσα βάση δεδομένων ώστε να ταυτοποιηθούν τα σχετικά ευρήματα, να αναγνωριστούν οι μεταλλάξεις και να επικυρωθούν (National Human Genome Research Institute 2016).



Εικόνα 2.δ Χαρτογράφηση διαδικασιών ανάλυσης γονιδιώματος

3. Καρκίνος και βιοδείκτες

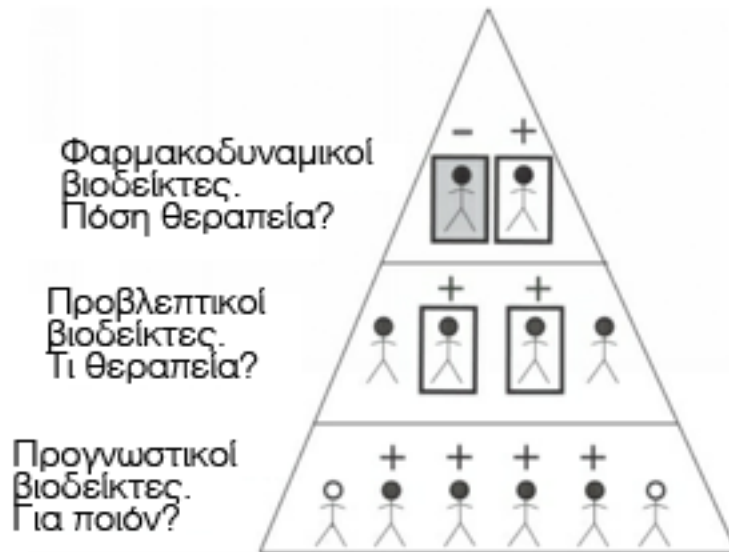
Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (**NIH**) έχει ορίσει ως βιολογικούς δείκτες (βιοδείκτες) "Ένα χαρακτηριστικό που μετράται αντικειμενικά και αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογικών αποκρίσεων σε θεραπευτική παρέμβαση".

Οι καρκινικοί βιοδείκτες έχουν χαρακτηριστεί ως τα **δακτυλικά αποτυπώματα των όγκων**. Η βασική τους χρησιμότητα είναι ο προσδιορισμός της προδιάθεσης συγκεκριμένων τύπου καρκίνου και σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους βοηθούν στο να καθοριστεί ο τρόπος ιατρικής διαχείρισης του ασθενούς. Βοηθούν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και της φαρμακευτικής αγωγής και η παρακολούθησή τους δίνει τη δυνατότητα ελέγχου επανεμφάνισης καρκίνου και αξιολόγηση της μεταστατικής τους δυναμικής.

Οι βιοδείκτες όμως **δεν είναι μια καινούρια πραγματικότητα** καθώς υπάρχουν και χρησιμοποιούνται στην ιατρική επιστήμη τα τελευταία 20 χρόνια και μαζί τους έχει αναδυθεί η έννοια της εξατομικευμένης ιατρικής (personalised medicine). Γιατί είναι όμως σημαντικοί και πως μπορούν να μας βοηθήσουν στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών και την πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση του καρκίνου.

Η διερεύνηση και ταυτοποίηση νέων βιοδεικτών θεωρητικά, θα συνδράμει να προβλέπουμε και να αντιμετωπίζουμε πιο γρήγορα και πιο αποτελεσματικά τις διάφορες εκδηλώσεις του καρκίνου, και αυτό το γεγονός τους καθιστά τόσο σημαντικούς. Αυτή η υπόσχεση έχει οδηγήσει την Ευρωπαϊκή Ένωση και την Αμερικάνικη κυβέρνηση να δαπανά σημαντικά κονδύλια στην διαρκή έρευνα καρκινικών βιοδεικτών καθώς **μόνο ένας μικρός αριθμός σήμερα έχει κλινική εφαρμογή**.

Το 1998, η ομάδα εργασίας του Αμερικανικού Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας καθόρισε ως βιοδείκτη «το χαρακτηριστικό που μετράται αντικειμενικά και αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογικών απαντήσεων σε θεραπευτική παρέμβαση» (NIH, 2001) . Οι καρκινικοί βιοδείκτες υποστηρίζουν τις αποφάσεις που σχετίζονται με τη διάγνωση και τη θεραπεία με τρεις κύριους σκοπούς, καθορίζοντας: ποιους θα θεραπεύσει (προγνωστικοί δείκτες), πώς θα θεραπεύσει (προγνωστικοί δείκτες), και πόση θεραπεία θα χρειαστεί (φαρμακοδυναμικοί δείκτες).



Διάγραμμα 3.α Κατηγορίες βιοδεικτών

Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται από όλους τους ιατρικούς και παραϊατρικούς κλάδους για να απαντήσουν σε τρεις βασικές ερωτήσεις. Πόσο, τι και για ποιόν.

Οι καρκινικοί βιοδείκτες αποτελούν ελπιδοφόρα εργαλεία για την υποστήριξη της εξατομικευμένης ιατρικής. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα, η πολυφωνία και οι αβεβαιότητες γύρω από τους μηχανισμούς του καρκίνου επιβάλλουν προσοχή ειδικά όταν οι βιοδείκτες παρουσιάζονται ως ικανοί να επιτρέψουν τόσο ολοκληρωμένες και ισχυρές πληροφορίες για τον καρκίνο όσο και καλύτερες, ασφαλέστερες και οικονομικά βιώσιμες ιατρικές αποφάσεις και θεραπείες (Hanahan & Weinberg 2011).

Η επιστημονική κοινότητα επιδιώκει από καιρό να εντοπίσει βιοδείκτες που θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν τον καρκίνο σε πρώιμο στάδιο ή να προβλέψουν τη βέλτιστη θεραπεία του καρκίνου για συγκεκριμένους ασθενείς. Οι πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις στη γονιδιωματική, τη πρωτεϊνωματική και τη μεταβολολογία μπορούν να επιτρέψουν στους ερευνητές να καταγράψουν τα μοριακά δακτυλικά αποτυπώματα συγκεκριμένων μορφών καρκίνου και να τελειοποιήσουν την ταξινόμησή τους σύμφωνα με τα μοριακά ελαττώματα που φέρουν. Η ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων δεικτών καρκίνου θα μπορούσε ενδεχομένως να βελτιώσει τον προσυμπτωματικό έλεγχο, τη διάγνωση και τη θεραπεία. Δεδομένου του δυνητικού αντικτύπου που θα μπορούσαν να έχουν οι βιοδείκτες του καρκίνου στην αποτελεσματικότητα του κόστους της ανίχνευσης και της θεραπείας του καρκίνου, θα μπορούσαν να μεταβάλουν βαθιά την οικονομική επιβάρυνση από τον καρκίνο (Patlak & Nass 2006).

3.1 Κατηγορίες βιοδεικτών

Οι βιοδείκτες είναι χωρισμένοι σε τρεις βασικές κατηγορίες ανάλογα με τη χρήση τους στην ιατρική επιστήμη και σε κάποιες επιπλέον υποκατηγορίες που βοηθούν στον καλύτερο προσδιορισμό της χρήσης τους. Οι βασικές κατηγορίες είναι οι παρακάτω:

1. Προγνωστικοί βιοδείκτες

Πιο αναλυτικά, οι **προγνωστικοί βιοδείκτες** αναγνωρίζουν ομάδες μεταξύ των ασθενών με καρκίνο οι οποίες είναι πιθανότερο να επανεμφανίσουν την ασθένεια και έχουν μικρότερη πιθανότητα επιβίωσης. Αυτή η ομάδα μπορεί να επωφεληθεί περισσότερο από πιο εκτενής θεραπείες οι οποίες αν είναι αποτελεσματικές μπορεί να βελτιώσουν τις πιθανότητες επιβίωσης.

Οι προγνωστικοί βιοδείκτες μπορούν επίσης να διαχωρίσουν ομάδες με μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής με λιγότερη θεραπεία, **με αποτέλεσμα να περιοριστούν οι περίοδοι των παρενεργειών μειώνοντας τις περιόδους των θεραπειών**. Στον ενδομήτριο καρκίνο για παράδειγμα μορφολογικές μετρήσεις όπως η ιστολογική διαβάθμιση (μέτρηση του βαθμού στον οποίο ο όγκος μοιάζει με τον φυσιολογικό ιστό από όπου προέρχεται) και το βάθος της μυομητρικής εισβολής (η αναλογία του μυϊκού στρώματος στη μήτρα που εισβάλλεται από ιστούς όγκου).

2. Προβλεπτικοί βιοδείκτες

Οι **προβλεπτικοί βιοδείκτες** προβλέπουν την αντίδραση του ασθενή σε συγκεκριμένη θεραπεία. Για παράδειγμα στον καρκίνο του μαστού “ο υποδοχέας οιστρογόνου και ο βιοδείκτης HER2 λειτουργούν τόσο ως μέρος μιας ομάδας προγνωστικών δεικτών, όσο και ως προβλεπτικοί βιοδείκτες, κατευθύνοντας την ορμονοθεραπεία και την αντι-HER2 θεραπεία.”

3. Φαρμακοδυναμικοί βιοδείκτες

Η μελέτη των φαρμακοδυναμικών καρκινικών βιοδεικτών είναι ένα αναπτυσσόμενο πεδίο. Όταν επιλέγεται το κατάλληλο φάρμακο για τον κατάλληλο ασθενή, οι φαρμακοδυναμικοί βιοδείκτες μπορούν περαιτέρω να βοηθήσουν στην επιλογή της βέλτιστης δόσης με την οποία το φάρμακο πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή για να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να μειώσει τις παρενέργειες (Blanchard 2016).

Ένας βιοδείκτης φαρμακοδυναμικής απόκρισης είναι ένας βιοδείκτης του οποίου το επίπεδο μεταβάλλεται ανάλογα με την έκθεση σε ένα φαρμακευτικό

προϊόν ή σε έναν περιβαλλοντικό παράγοντα. Μια αλλαγή σε ένα φαρμακοδυναμικό / βιολογικό δείκτη απόκρισης, όπως ένα μικρό κυκλοφορούν μόριο (π.χ. κρεατινίνη ορού, σάκχαρο αίματος) ή πρωτεΐνη ή ένα φυσιολογικό μέτρο, όπως η διάμετρος της κόρης, το κλάσμα εξώθησης, ο καρδιακός ρυθμός, ότι μια θεραπεία μπορεί να έχει επίδραση σε ένα κλινικό τελικό σημείο ενδιαφέροντος ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση ενός φαρμακολογικού τελικού σημείου που σχετίζεται με θέματα ασφάλειας. Μπορεί επίσης να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη διαχείριση του ασθενούς, π.χ., εάν θα συνεχιστεί η θεραπεία ή θα προσαρμοστεί η δόση ή και για την ανάπτυξη ιατρικών προϊόντων, π.χ., το φάρμακο έχει το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα που πιστεύεται ότι σχετίζεται με την κλινική επίδραση. Λόγω του χαρακτήρα τους οι φαρμακοδυναμικοί βιοδείκτες συχνά εμπίπτουν στην κατηγορία των βιοδεικτών παρακολούθησης.

Οι φαρμακοδυναμικοί βιοδείκτες δεν αντανakλούν απαραίτητως την επίδραση μιας παρέμβασης σε ένα κλινικό συμβάν, δηλαδή μπορεί να μην γίνουν αποδεκτοί σε κάποια όρια, αλλά ορισμένοι είναι αποδεκτοί σε συγκεκριμένα πλαίσια: πίεση αίματος, HbA1c, κάλιο ορού, κρεατινίνη ορού. Οι φαρμακοδυναμικοί βιοδείκτες μπορούν να παράσχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το εάν μια παρέμβαση είναι βιολογικά δραστική, δηλ. αν έχει το επιδιωκόμενο φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Οι φαρμακοδυναμικοί βιοδείκτες είναι πολύ σημαντικοί για τον καθορισμό πρώιμων δοκιμών ανάπτυξης φαρμάκων και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μέτρηση του επιπέδου αντίδρασης στην παρέμβαση και για την καθοδήγηση κλινικών μελετών δόσης-απόκρισης.

Οι κύριοι τύποι προτεινόμενων προγνωστικών και προβλεπτικών βιολογικών δεικτών καρκίνου είναι: (i) οι κλινικοί δείκτες όπως η πίεση του αίματος. (ii) Οι ιστοπαθολογικοί δείκτες όπως το μέγεθος όγκου και η ιστολογική ποιότητα σε καρκινώματα μαστού και ενδομητρίου, (iii) μοριακοί δείκτες όπως οι ειδικές μεταλλάξεις EGFR και KRAS στον καρκίνο του πνεύμονα και του παχέος εντέρου, και η ενίσχυση και / ή η έκφραση πρωτεΐνης HER2 στον καρκίνο του μαστού, και πιο πρόσφατα, (iv) βιοδείκτες απεικόνισης που θα μπορούσαν, μέσω ακτινολογικών εικόνων, να βοηθήσουν στην προεγχειρητική επεξεργασία για να προσαρμόσουν τη χειρουργική θεραπεία που προσφέρεται στον ασθενή.

Οι βιοδείκτες μπορούν επίσης να ταξινομηθούν ανάλογα με τον τύπο του μορίου και τον μηχανισμό δράσης δηλαδή σε γενετικούς, επιγενετικούς και πρωτεϊνωματικούς βιοδείκτες.

Οι γενετικοί βιοδείκτες είναι συνήθως βασισμένοι στο DNA και σχετίζονται με αλλαγές στο ίδιο το DNA. Οι επιγενετικοί βιοδείκτες συσχετίζονται με μεταβολές στο DNA που δεν εμπλέκονται στην ίδια την αλληλουχία DNA. Αντ' αυτού, οι συνήθεις επιγενετικοί βιοδείκτες συσχετίζονται συχνά με μεταβολές στη μεθυλίωση του DNA, τροποποιήσεις ιστονών, προφίλ microRNA και τροποποιήσεις χρωματίνης. Οι πρωτεϊνωματικοί βιοδείκτες ασχολούνται με τις πρωτεΐνες και ειδικά σε σχέση με τον καρκίνο του προστάτη (Seo & Cairns 2018).

Τύπος καρκίνου	Βιοδείκτης	Παράδειγμα στοχοθετούμενης θεραπείας
Στήθος	HER2	Trastuzumab (Herceptin), Lapatinib (Tyverb), Pertuzumab (Perjeta), Pabociclib (Ibrance)
Καρκίνος παχέος εντέρου	KRAS/RAS	Cetuximab (Eribitux), Panitumumab (Vectibix)
Μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα	EGFR	Erotinib (Tarceva), Gefitinib (Iressa)
	ALK	Crizotinib (Xalkori)
	PD-L1	Pembrolizumab (Keytruda)
Μελάνωμα	BRAF V600E	Vemurafenib (Zelboraf), Dabrafenib (Tafinlar)
	MEK	Trametinib (Mekinist)

Πίνακας 3.β Παραδείγματα βιοδεικτών για στοχευμένες θεραπείες

Οι κατηγορίες δευτερεύουσας διάκρισης των βιοδεικτών είναι οι παρακάτω:

α) Πρώιμος σύνθετος έλεγχος.

Βιοδείκτης που χρησιμοποιείται νωρίς στην ανάπτυξη φαρμάκων για την ανίχνευση πιθανών αποτελεσματικών υποψήφιων φαρμάκων, δηλαδή εκείνων που επηρεάζουν συγκεκριμένο στόχο.

β) Δείκτης πρώτης ανταπόκρισης

Βιοδείκτης που αντικειμενικά υποδεικνύει νωρίς τη θεραπεία αν ο ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία. για παράδειγμα, απεικόνιση PET μεγέθους όγκου.

γ) Διερευνητικός,

χρησιμοποιείται για τη δημιουργία υποθέσεων. ένα εργαλείο έρευνας και ανάπτυξης.

- δ) Μερικό υποκατάστατο δείκτης τελικού σημείου,
για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στις πρώτες κλινικές δοκιμές Φάσης I / II. Η βελτίωση ενός μερικού υποκατάστατου καταληκτικού σημείου είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της βελτίωσης του πρωτεύοντος κλινικού τελικού σημείου ενδιαφέροντος. Τα μερικά υποκατάστατα τελικά σημεία χρησιμεύουν ως δείκτες για το κατά πόσον θα συνεχιστεί η κλινική δοκιμή νέων φαρμάκων και η πρόοδος στις δοκιμές Φάσης III.

- ε) Ταξινομητής ασθενούς
δείκτης ταξινόμησης των ασθενών σε υποομάδα νόσου.

- ζ) Δείκτης διάστρωσης κινδύνου υποτροπής,
δείκτης του βαθμού κινδύνου υποτροπής μετά την αρχική θεραπεία.

- η) Πρόβλεψη απόκρισης,
μέτρηση που γίνεται πριν τη θεραπεία για να προβλεφθεί εάν μια συγκεκριμένη θεραπεία είναι πιθανό να είναι επωφελής.

- θ) Δείκτης διαχείρισης κινδύνου,
για ασθενείς ή υποομάδες με μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεραπεία τους.

- η) Διαστρεβλωτής κινδύνου,
δείκτης που υποδεικνύει την πιθανότητα εμφάνισης κάποιου συμβάντος (π.χ. μετάστασης) ή του χρόνου εμφάνισης του.

- ι) Υποκατάστατο τελικό σημείο,
ένα μέτρο έκβασης που θεωρείται ότι συσχετίζεται με το κύριο κλινικό τελικό σημείο (αποτέλεσμα) ενδιαφέροντος και χρησιμοποιείται στη θέση του πρωτεύοντος τελικού σημείου για να προσδιοριστεί εάν η θεραπεία λειτουργεί.

- ια) Στόχος δέσμευσης,
δείκτης του πόσο καλά ένα φάρμακο ενεργεί σε σχέση με κάποιο στόχο.

- ιβ) Δείκτης προόδου όγκου,

μια μέτρηση που παρέχει έγκαιρη ανίχνευση της εξέλιξης του όγκου μετά από τη θεραπεία. για παράδειγμα, η αύξηση των επιπέδων PSA μπορεί να υποδεικνύει πρόοδο του καρκίνου του προστάτη (Kandoth et al 2013).

3.2 Χαρακτηριστικά ιδανικού βιοδείκτη

Ο ιδανικός βιοδείκτης πρέπει να χαρακτηρίζεται από ακρίβεια, ευαισθησία, εξειδίκευση, ασφάλεια για τον ασθενή και απλότητα.

Το τεστ βιοδεικτών πρέπει να αποδεικνύει κλινική εγκυρότητα, να μπορεί να εντοπίσει καθορισμένα τελικά σημεία ενδιαφέροντος, για παράδειγμα ασθενείς με κίνδυνο επαναλαμβανόμενης νόσου, σε ανεξάρτητες ομάδες ασθενών (Hamilton 2018). Η ευαισθησία του βιοδείκτη υποδεικνύει την δυνατότητα του να διακρίνει ασθενείς με ασθένεια, ενώ η ακρίβεια - εξειδίκευση αναγνωρίζει τους ασθενείς χωρίς την ασθένεια. Μια αύξηση της ευαισθησίας συνεπάγεται μείωση της ακρίβειας. Ο βιοδείκτης θα πρέπει να είναι σε θέση να διαχωρίσει τους ασθενείς με καρκίνο σε δύο ομάδες με διαφορετικά αποτελέσματα, όπως οι ανταποκρινόμενοι έναντι των μη ανταποκρινόμενων σε μια συγκεκριμένη θεραπεία ή οι υγιείς επιζώντες έναντι των ασθενών που κινδυνεύουν από πρώιμο θάνατο λόγω καρκίνου. Ο καθορισμός των σχετικών ορίων απομείωσης του τεστ βιοδεικτών είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς έχει σημαντικές επιπτώσεις για τους ασθενείς στους οποίους μπορεί να χορηγηθεί (ή όχι) συγκεκριμένη θεραπεία σύμφωνα με τα αποτελέσματα των τεστ (Janes et.al. 2014).

Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την ευαισθησία και την ακρίβεια του βιοδείκτη

- Τύπος δείγματος (πχ. αιματολογικός ή ιστολογικός)
- Σταθερότητα του δείγματος και χρόνος επεξεργασίας για τον προσδιορισμό του βιοδείκτη
- Ορθή χρήση αρνητικών ελέγχων
- Ποφίλ-ιστορικό ασθενή

Το τεστ βιοδεικτών θα πρέπει να αποδείξει κλινική χρησιμότητα: να δείχνει βελτίωση στα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών για τους οποίους έχει χρησιμοποιηθεί το τεστ ως εργαλείο διαχείρισης σε σύγκριση με τα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών για τους οποίους δεν έχει χρησιμοποιηθεί τεστ βιοδεικτών. Για την αξιολόγηση της κλινικής χρησιμότητας, η τελευταία φάση της εξέλιξης του βιοδείκτη αποτελείται γενικά από μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, όπου ο βιοδείκτης συμπεριλαμβάνεται ως μέρος ενός αλγορίθμου που κατανέμει τους ασθενείς στη θεραπεία Α ή στη θεραπεία Β, ανάλογα με το αποτέλεσμα της εξέτασης.

Σύμφωνα με τον FDA, τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ, ο ιδανικός βιοδείκτης πρέπει να είναι

- Συγκεκριμένος.

Δηλαδή να αφορά μια συγκεκριμένη νόσο και να μπορεί να δημιουργεί διάκριση μεταξύ διαφορετικών φυσιολογικών καταστάσεων.

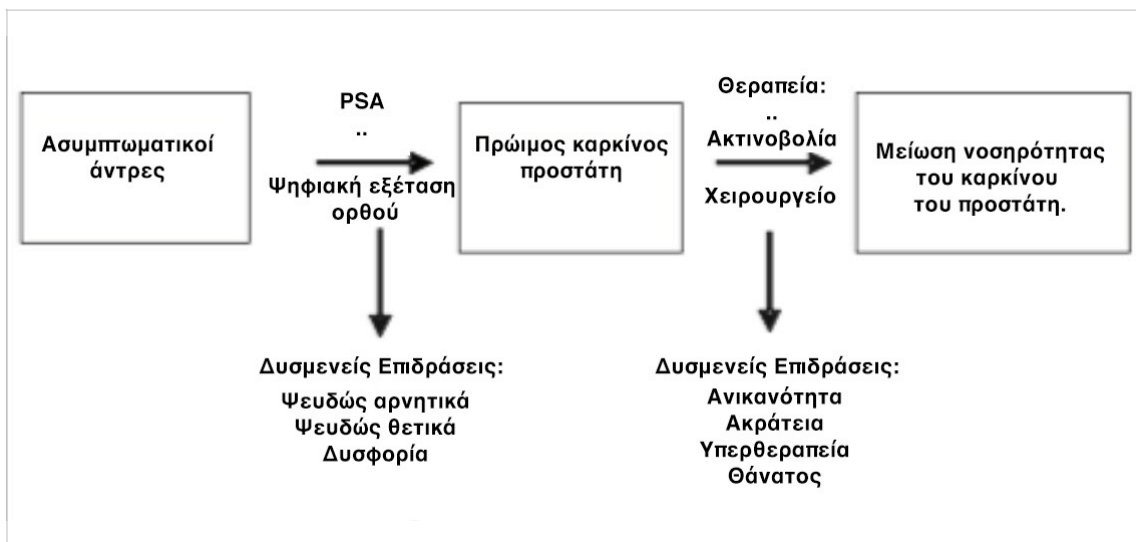
- Ασφαλής και μετρήσιμος.
- Ταχύς ώστε να είναι δυνατή η ταχύτερη διάγνωση.
- Οικονομικός.
- Ικανός να δώσει ακριβή αποτελέσματα.
- Συνεπής ώστε να μπορεί να διακρίνει μεταξύ διαφορετικών εθνοτικών ομάδων και φύλων.

Ο FDA έχει δημοσιεύσει μια μελέτη με τίτλο «Καινοτομία ή Στασιμότητα: Προκλήσεις και Ευκαιρίες για την Κρίσιμη Διαδρομή προς Νέα Ιατρικά Προϊόντα». η οποία αναφέρεται στην αναντιστοιχία προκλήθηκε από τη χρήση εργαλείων του 20 ου αιώνα για την αξιολόγηση των προόδων του 21ου αιώνα και ότι υπάρχει ανάγκη να εφαρμοστεί νέα προσέγγιση στα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση νέων ιατρικών προϊόντων. Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές όσον αφορά τους βιοδείκτες, αναφέρει το έγγραφο. Ο Δρ Γούντκοκ σημείωσε ότι παρά τις εκατοντάδες υποψήφιων βιοδεικτών που δημοσιεύονται κάθε χρόνο, λίγοι άνθρωποι φθάνουν σε αρκετά υψηλό επίπεδο κλινικής συσχέτισης για να επιτρέψουν αποφάσεις στην ανάπτυξη προϊόντων ή τη διαχείριση ασθενών. "Η απόκτηση αυτών των πληροφοριών κλινικής συσχέτισης που χρειαζόμαστε είναι πολύ δύσκολη και δαπανηρή και απλά δεν γίνεται», είπε. "Η διαδικασία για την ανάπτυξη βιολογικών δεικτών για διάφορες χρήσεις είναι πραγματικά σπασμένη." Η μελέτη FDA κάνει έκκληση επίσης για περισσότερη ανάπτυξη της βιοπληροφορικής, η οποία θα ενθάρρυνε την ανταλλαγή δεδομένων και βάσεων δεδομένων, ώστε να αποκτούμε πραγματικές γνώσεις σχετικά με τους βιοδείκτες και όχι πληροφορίες που απλώς παραμένουν σε ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα εξέτασης ή ανάπτυξης φαρμάκων , Δηλώνει ο Δρ Γούντκοκ. Πρέπει να υπάρξει τυποποίηση της ορολογίας ώστε να επιτρέπεται η συγκέντρωση δεδομένων και η κατασκευή υπολογιστικών ποσοτικών μοντέλων νόσων στα οποία μπορούν να ενσωματωθούν δεδομένα απόδοσης βιοδεικτών για τη δοκιμή μοντελοποίησης και προσομοίωσης, πρόσθεσε.

Η αξιολόγηση ενός βιοδείκτη και η δημιουργία ενός ικανού πλαισίου δράσης, χρήσιμου για κάθε περίπτωση δεν είναι εύκολη υπόθεση. Ταυτόχρονα η ανάγκη για νέες ιατρικές τομές οι οποίες θα συνεισφέρουν κοινωνικά και οικονομικά είναι υψηλή και απαιτεί επαναπροσδιορισμούς. Το δίλημμα που τίθεται συχνά και αφορά τόσο το γιατρό

όσο και τον ασθενή είναι η προσπάθεια εξισσορόπησης μεταξύ ενός τεράστιου οφέλους και σε μια πιθανότητα βλάβης. Στο παρακάτω διάγραμμα για παράδειγμα είναι πιο ευδιάκριτος αυτός ο ισχυρισμός.

Ο τυχερός ασθενής ο οποίος θα ανιχνεύσει ένα θανατηφόρο καρκίνο του προστάτη σε πρώιμο στάδιο με την εξέταση του PSA θα μπορούσε να αποκομίσει τεράστιο όφελος από αυτή την ανίχνευση. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε εξετάσεις δεν θα λάβουν αυτό το όφελος. Μελέτες υποδεικνύουν ότι για να αποφευχθεί ένας θάνατος από καρκίνο του προστάτη μέσα σε 8 χρόνια, θα πρέπει να υποβληθούν περίπου 1.000 άντρες σε εξέταση PSA (Patel & Verma 2011). Αυτοί οι άνδρες θα υπόκεινται σε τέτοιες δυνητικές βλάβες όπως οι ψευδώς θετικές εξετάσεις, το άγχος και η στυτική δυσλειτουργία που σχετίζεται με τη θεραπεία, η ακράτεια και η δυσλειτουργία του εντέρου.



Διάγραμμα 3.γ. Διάγνωση και θεραπεία προστάτη

Ο ιδανικός βιοδείκτης από την σκοπιά της εφαρμογής μια οικονομικής πολιτικής πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

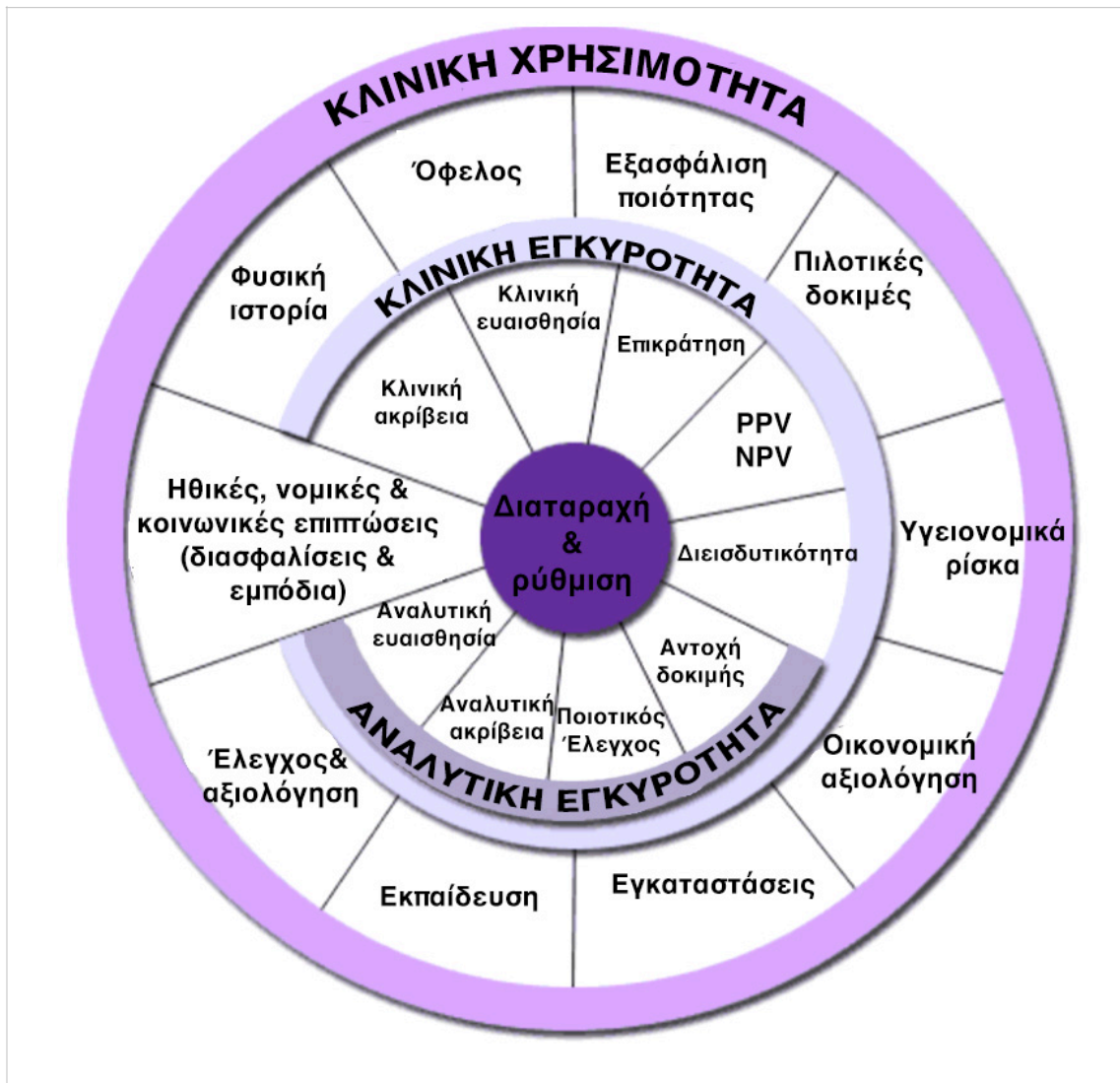
- i) Συμβάλλει στην καλύτερη υποστήριξη των ιατρικών αποφάσεων.
- ii) Στη βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών.
- iii) Συμβάλλει στη βιωσιμότητα των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης
- iv) Παρέχουν προσβασιμότητα τόσο σε εθνικό όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο.

Το μοντέλο ACCE, το οποίο αναπτύχθηκε αρχικά από το Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου Ασθενειών (CDC) για την αξιολόγηση γενετικών εξετάσεων και βιοδεικτών, παρέχει ένα θεωρητικό πλαίσιο για την ανάπτυξη μιας ισχυρής διαδικασίας αξιολόγησης που μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιαδήποτε διαγνωστική δοκιμή και κατ'

επέκταση στην αξιολόγηση βιοδεικτών για την ένταξη τους στην γενική ιατρική πρακτική. Ένα πλεονέκτημα είναι ότι καλύπτει τα ζητήματα τόσο της κλινικής εγκυρότητας, που είναι ιδιαίτερα σημαντική παράμετρος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας έρευνας και ανάπτυξης, όσο και της κλινικής χρησιμότητας που πρέπει (αλλά συχνά δεν αποδεικνύεται) πριν από τη χρήση σε κλινικό ή δημόσια περιβάλλον. Τα βασικά στοιχεία συνοψίζονται παρακάτω:

Αναλυτική εγκυρότητα η ακρίβεια και η αξιοπιστία με την οποία ο προσδιορισμός μετρά ή ανιχνεύει το βιοδείκτη ενδιαφέροντος, συμπεριλαμβανομένης της διασφάλισης της εργαστηριακής ποιότητας.

Κλινική εγκυρότητα. Η ικανότητα του τεστ να διακρίνει εκείνους που έχουν ή θα αναπτύξουν μια διαταραχή από αυτούς που είναι και θα παραμείνουν υγιείς. Διαιρούμενο σε επιστημονική ισχύ και δοκιμαστική απόδοση.



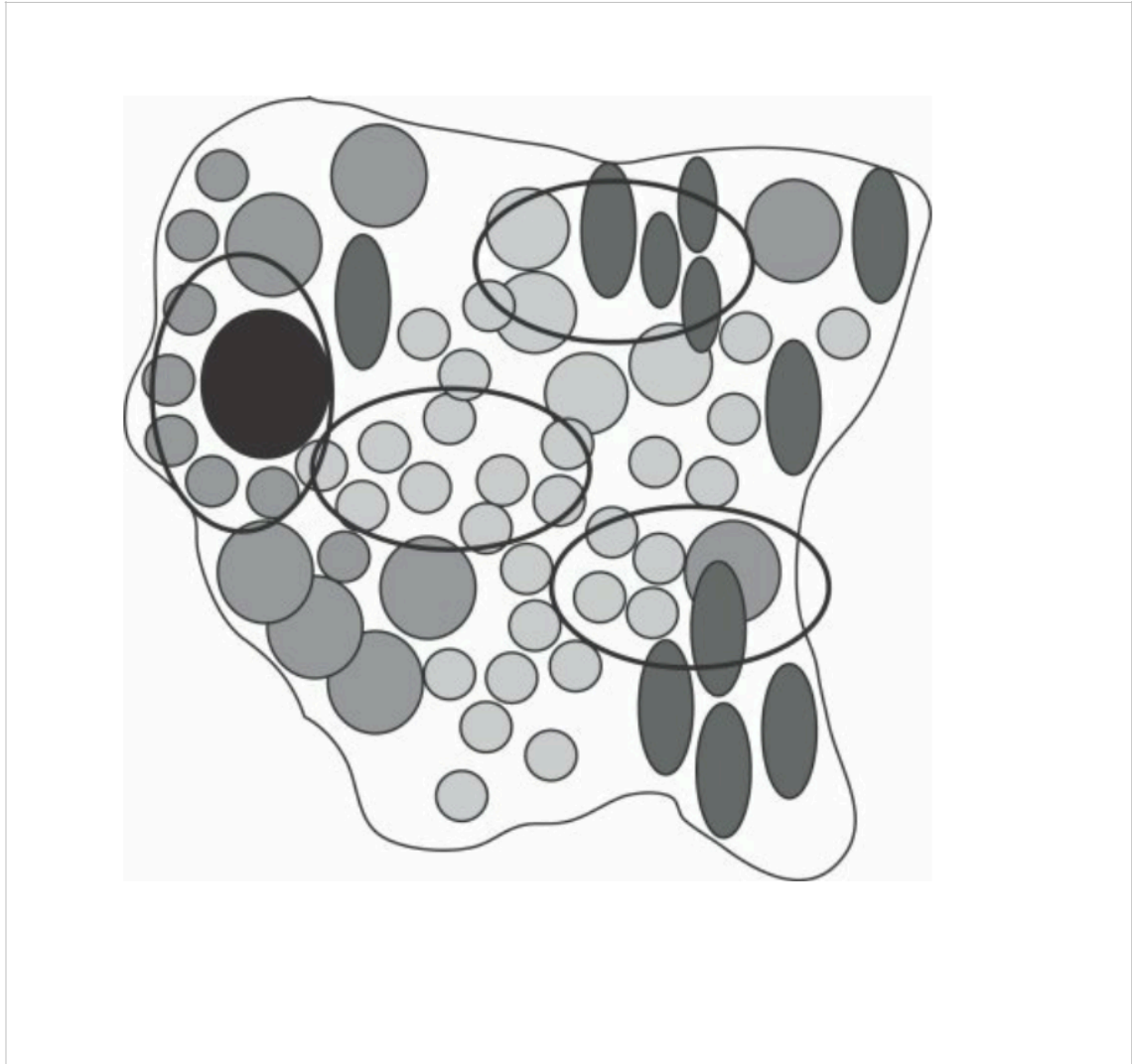
Εικόνα 3.δ Πλαίσιο ACCE αξιολόγησης γενετικών εξετάσεων και βιοδεικτών
 Πηγή: <https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/index.htm>

Κλινική χρησιμότητα. Αξιολόγηση των κινδύνων και τα ωφελειών από τη χρήση της δοκιμής, με ιδιαίτερη αναφορά στον σκοπό και τη σκοπιμότητα της παράδοσης.

«**ELSI**» δεοντολογικές, κοινωνικές και νομικές συνέπειες που περιβάλλουν τη δοκιμή, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης τυχόν διασφαλίσεων και εμποδίων.

3.3 Επικύρωση - αξιολόγηση νέων βιοδεικτών

Η ανακάλυψη και επικύρωση ενός βιοδείκτη είναι μια μακρά και πολύπλοκη διαδικασία με αποτέλεσμα λίγοι βιοδείκτες να έχουν βρει το δρόμο της κλινικής εφαρμογής. Πολλοί όμως σήμερα θεωρούνται επιτυχής, όπως ο δείκτης HER2, ένας γονιδιακός και πρωτεϊνικός βιοδείκτης που χρησιμοποιείται σήμερα στην κλινική πρακτική για ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Η ανάπτυξη και η ιστορία του HER2 διήρκησε 20 χρόνια. Ξεκίνησε το 1984, όταν οι Weinberg και συνεργάτες ταυτοποίησαν το γονίδιο του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (γονίδιο HER2 / neu) και το 1998 ολοκληρώθηκε η πρώτη έκδοση του πακέτου θεραπείας HER2 / biomarker (Boutros 2015). Η FDA προχώρησε στην έγκριση του trastuzumab (μονοκλωνικό αντίσωμα κατευθυνόμενο προς HER2) ως θεραπεία για ασθενείς με καρκίνο του μαστού με προχωρημένους όγκους που εμφανίζουν ενίσχυση HER2 ή / και υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 (Nicolini et al., 2017). Ωστόσο, υπάρχει μια παράπλευρη ιστορία για την επιτυχία του HER2 στον καρκίνο του μαστού. Η πρωταρχική αντίσταση στην τραστοζουμάμπη έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ενισχυμένους όγκους HER2, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βιολογία του όγκου δεν είναι τόσο απλή ώστε να εξαλείφεται η πιθανότητα υποτροπής απλά αναστέλλοντας μία πρωτεΐνη όγκου. Ως εκ τούτου, έχουν διερευνηθεί συνδυαστικές θεραπείες που περιλαμβάνουν διαγνωστικές εξετάσεις τραστοζουμάμπης και HER2 από τον FDA και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA)(Alaina et.al. 2012) . Αυτές είναι είτε ως θεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του μαστού είτε ως ανοσοενισχυτική θεραπεία (θεραπεία χορηγούμενη επιπρόσθετα της αρχικής χειρουργικής επέμβασης για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας νόσου) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Αυτή η δευτερεύουσα ιστορία του HER2 είναι ενδιαφέρουσα, καθώς δείχνει την πολυπλοκότητα της ανακάλυψης ιδανικών βιοδεικτών για μια τόσο περίπλοκη και αβέβαιη ασθένεια όπως ο καρκίνος.(Diamandis 2012).



Εικόνα 3.ε Πολυπλοκότητα δειγματοληψίας σε όγκο

Η παραπάνω εικόνα απεικονίζει έναν όγκο που αποτελείται από διάφορα στοιχεία και την έκφρασή τους (διαφορετικές έγχρωμες και διαβαθμισμένες κουκίδες, αντίστοιχα) σε διαφορετικές περιοχές του όγκου. Οι μαύροι ελλειπτικοί κύκλοι αντιπροσωπεύουν διαφορετικές περιοχές δειγματοληψίας ιστού για τη δοκιμή βιοδεικτών. Οι βιοδείκτες ενός μορίου θα επικεντρωθούν στην παρουσία ενός συγκεκριμένου στοιχείου στην περιοχή δειγματοληψίας (ακόμη και αν υπάρχουν πολλά στοιχεία σε αυτόν τον τομέα), ενώ οι σύνθετοι βιοδείκτες (υπολογίζοντας το άθροισμα της έκφρασης των διαφόρων μορίων) είναι ικανοί να συλλέγουν ταυτόχρονα διαφορετικά στοιχεία δίνοντας ένα πιο ισχυρό αποτέλεσμα της δοκιμής που είναι πιο αντιπροσωπευτικό της ετερογένειας εντός του όγκου.

Με την εμφάνιση νέων επιστημονικών προσεγγίσεων , είναι δυνατόν να ξεπεράσουμε τα επίπεδα των μεμονωμένων γονιδίων και πρωτεϊνών και να καλύψουμε

δεδομένα μεγάλης κλίμακας σε διαφορετικά βιολογικά επίπεδα (π.χ. DNA, επιγενετικά μόρια, μεταβολίτες). Με βάση αυτές τις νέες προσεγγίσεις, οι συνεργατικές πρωτοβουλίες όπως το Cancer Genome Atlas Network αποσκοπούν στη συγκέντρωση πολλαπλών επιπέδων δεδομένων από μεγάλους πληθυσμούς και για πολλούς τύπους καρκίνου.

Υπάρχουν ορισμένες προκλήσεις που συνδέονται με την αξιολόγηση των βιοδεικτών, Ορισμένα από τα βασικά ζητήματα περιλαμβάνουν:

- Αύξηση της πολυπλοκότητας των βιοδεικτών, που απαιτούν γνώση πέρα από την τυπική κατάρτιση γιατρού για έγκυρη ερμηνεία των αποτελεσμάτων.
- Συχνή έλλειψη δεδομένων σχετικά με τις κλινικές επιδόσεις (ισχύς και χρησιμότητα) λόγω του κόστους, του μεγέθους και της δυσκολίας εκπόνησης των απαιτούμενων μελετών
- Έλλειψη συμφωνίας σχετικά με το ποιος είναι υπεύθυνος για τη χρηματοδότηση μελετών, τη δημιουργία δεδομένων και την αξιολόγηση των αποδεικτικών στοιχείων για την απόδοση κλινικών βιολογικών δεικτών.
- Σύγχυση εκ μέρους των κατασκευαστών βιοδείκτη και των κατασκευαστών δοκιμών ως προς το επίπεδο κλινικών στοιχείων που απαιτείται, οδηγώντας σε διαφορετικά πρότυπα ad hoc.

Έλλειψη συναινετικών προτύπων ή πλαισίου διασφάλισης της ποιότητας για την αξιολόγηση βιοδεικτών.(Wiesweg et.al. 2012).

Παραδείγματα βιοδεικτών εγκεκριμένων από τον FDA:

Δείκτης	Πάθηση	Όριο	Ευαισθησία	Εξειδίκευση	Αναφορά
CEA	κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή	NA1	58%	79%	(Li et al. 2003)
CEA	καρκίνος του περιτονίου	0.5 ng/ml	76%	91%	(Yamamoto et al. 2004)
Her-2/neu	Στάδιο IV καρκίνος μαστού	15 ng/mL	40%	98%2	(Cook et al. 2001)
Bladder Tumor Antigen	καρκίνωμα ουροθηλιακών κυττάρων	NA	53%	70%	(Mian et al. 2000)

Thyroglobulin	μεταστάσεις καρκίνου του θυρεοειδούς	2.3 ng/ml ³	75%	95%	(Lima et al. 2002)
Alpha-fetoprotein	ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	20 ng/ml	50%	70%	(De Masi et al. 2005)
PSA	καρκίνος του προστάτη	4.0 ng/mL	46%	91%	(Gann et al. 1995)
CA 125	μη μικροκυτταρικός καρκίνο του πνεύμονα	95 IU/mL	84%	80%	(Dabrowska et al. 2004)
CA19.9	καρκίνος στο πάγκρεας	NA	75%	80%	(Yamaguchi et al. 2004)
CA 15.3	Καρκίνος μαστού	40 U/ml	58%	96%	(Ciambellotti et al. 1993)
leptin, prolactin, osteopontin, and IGF-II	καρκίνος ωοθηκών	NA	95%	95%	(Mor et al. 2005)
CD98, fascin, sPlgR4, and 14-3-3 eta	καρκίνος πνεύμονα	NA	96%	77%	(Xiao et al. 2005)
Troponin I	έμφραγμα μυοκαρδίου	0.1 microg/L	93%	81%	(Eggers et al. 2004)
B-type natriuretic peptide	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	8 pg/mL	98%	92%	(Dao et al. 2001)

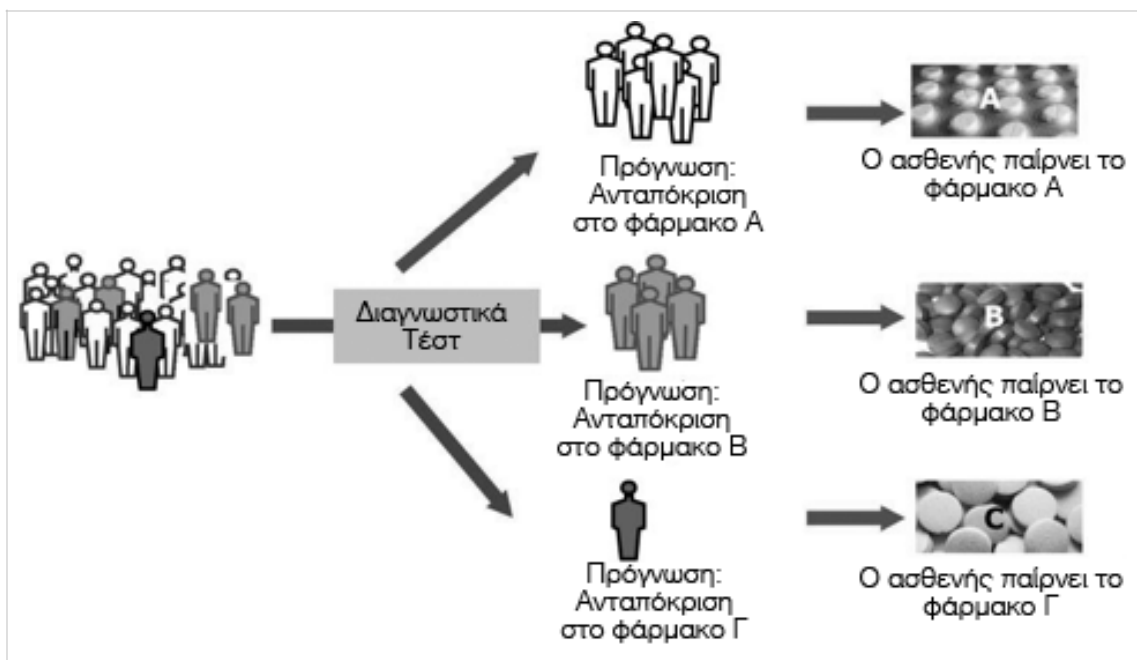
Πίνακας 3.ζ. καρκινικοί βιοδείκτες(fda)

4. Οικονομική προοπτική

4.1 Εισαγωγή

Εκτός από τη βελτίωση της ζωής των ασθενών η εξατομικευμένη ιατρική στοχεύει στην βελτίωση της ποιότητας της κλινικής πρακτικής μέσω στοχευμένων ιατρικών επιλογών, τη μείωση του συνολικού κόστους της υγειονομικής περίθαλψης μέσω της έγκαιρης ανίχνευσης ασθενειών, της πρόληψης, των εύστοχων εκτιμήσεων του κινδύνου και της βελτίωσης της αποτελεσματικότητας στην παροχή υγειονομικής φροντίδας.

Μια πρόσφατη έκθεση του ΟΟΣΑ εκτιμά ότι οι δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη (OECD 2011) για ορισμένα από τα αναπτυγμένα δυτικά και ανατολικά έθνη είναι από 10% έως 18% και αυξάνονται (με τις ΗΠΑ στο υψηλότερο επίπεδο). Η εξατομικευμένη ιατρική στοχεύει στη χρήση σύγχρονων γονιδιωματικών τεχνολογιών, πλούσιων δεδομένων ιατρικών αρχείων, τραπεζών ιστών και αίματος και κλινικών γνώσεων που θα επιτρέψουν στους θεράποντες ιατρούς να προσαρμόσουν τις θεραπείες σε άτομα, μειώνοντας έτσι σημαντικά το κόστος των αναποτελεσματικών θεραπειών.



Εικόνα 4.α Διαγνωστικά τεστ και ομαδοποίηση
Πηγή: Rossbach et.al, 2012

Σημαντική παράμετρος στην επιτυχή έκβαση όπως φαίνεται και στην εικόνα 4.α μιας εξατομικευμένης προσέγγισης είναι ο σχεδιασμός φαρμάκων που στοχεύουν σε ένα συγκεκριμένο μοριακό μονοπάτι, μια συγκεκριμένη ασθένεια και σε διαχωρισμό του

πληθυσμού σε ομάδες που ανταποκρίνονται θετικά ή αρνητικά στην επιλεγμένη θεραπεία.

Ως αποτέλεσμα όλων των σημερινών προσπαθειών για τη μετατροπή των εννοιών της εξατομικευμένης υγειονομικής περίθαλψης στην κλινική πρακτική, η εξατομικευμένη ιατρική γίνεται συμμετοχική δηλαδή οι ασθενείς συμμετέχουν πλέον στις αποφάσεις που αφορούν την θεραπεία τους. Ένα τέτοιο νέο πρότυπο απαιτεί ισχυρά εργαλεία για να χειριστεί σημαντικό όγκο προσωπικών πληροφοριών με την προσέγγιση που είναι γνωστή ως «ιατρική P4», η οποία είναι προγνωστική, προληπτική, εξατομικευμένη και συμμετοχική. Η ιατρική P4 υπόσχεται να αυξήσει την ποιότητα της κλινικής περίθαλψης και των θεραπειών και τελικά να μειώσει το κόστος της υγείας. Οι μεγαλύτερες προκλήσεις της μετατροπής της υγειονομικής περίθαλψης σε ένα πιο αποτελεσματικό οικονομικό, ιατρικό και κοινωνικό μοντέλο είναι οικονομικού και όχι ιατρικού χαρακτήρα.

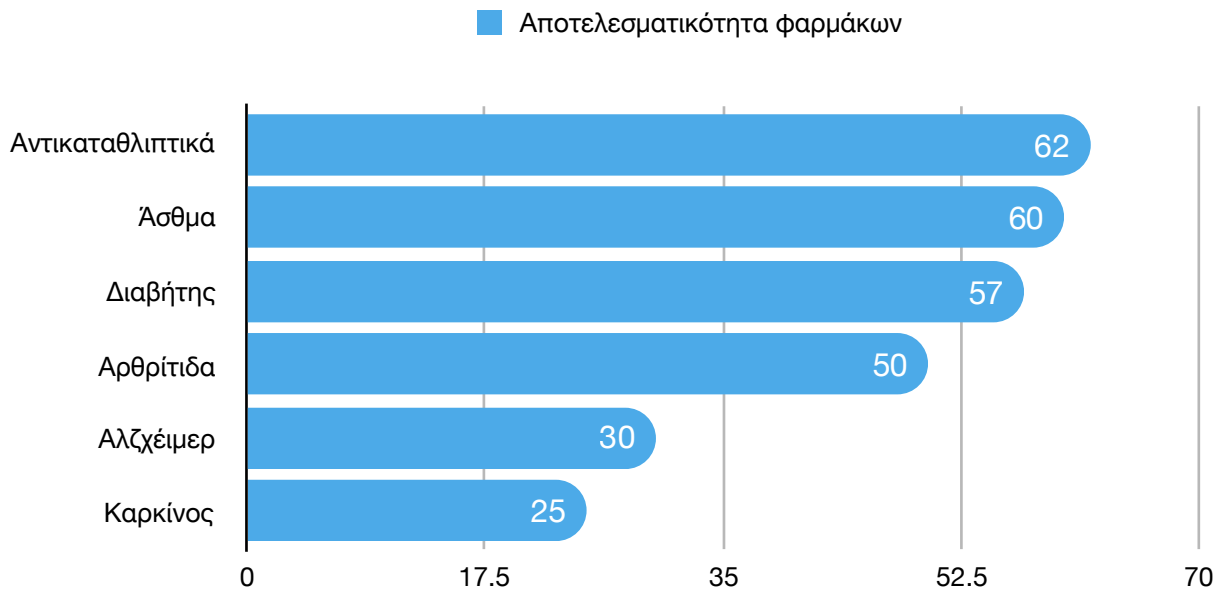
Τα διαγνωστικά τεστ βιοδεικτών έχουν σημαντική επίπτωση στην ανάπτυξη ενός θεραπευτικού και διαγνωστικού χάρτη και είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων και στην εξέλιξη της εξατομικευμένης ιατρικής εν γένη και η ακολουθούμενη αυτή λογική έχει ονομαστεί εν συντομία theranostics (therapeutic - diagnostics). Ήδη τώρα άλλα και με μεγαλύτερη συχνότητα στο μέλλον τα φάρμακα θα σχεδιάζονται:

1. Για ένα συγκεκριμένο φαινότυπο
2. Για ένα πολύ συγκεκριμένο και μικρό πληθυσμό ασθενών
3. Ένα φάρμακο ανά ασθενή, που είναι και η βάση ανάπτυξης συνολικά της έννοιας της εξατομικευμένης ιατρικής.

Σήμερα υπολογίζεται ότι στο 30 - 40% των ασθενών, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 4.β χορηγούνται αναποτελεσματικά φάρμακα, ενώ ειδικά για τον καρκίνο η αποτελεσματικότητα των χορηγούμενων φαρμάκων φτάνει στο 25% του πληθυσμού στον οποίο χορηγούνται. (όπου το κόστος που προκύπτει από τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την τοξικότητα αντισταθμίζει τα οφέλη).

Οι νέες τάσεις στην ιατρική πρακτική και στην ανάπτυξη φαρμάκων υπόσχονται την μείωση των ψευδών θετικών τιμών σημαντικά. Η έρευνα και ανάπτυξη των φαρμακευτικών σε ποσοστό 20% είναι επικεντρωμένη στα γονίδια.

Στη συνέχεια του κεφαλαίου θα πραγματοποιηθεί μια συστηματική προσέγγιση του ζητήματος της οικονομικής ανάλυσης της χρήσης των βιοδεικτών και του τρόπου χρήσης τους στην υποστήριξη των αποφάσεων.



Διάγραμμα 4.β Αποτελεσματικότητα φαρμάκων ανά ιατρικό κλάδο

4.1 Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας

Η ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας (**CEA**) είναι μια μορφή οικονομικής ανάλυσης που συγκρίνει το σχετικό κόστος και τα αποτελέσματα (επιδράσεις) διαφορετικών τρόπων δράσης.

Η CEA στα πλαίσια των οικονομιών υγείας περιγράφει τον αντίκτυπο της παρέμβασης σε σχέση με την αύξηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας (**ICER**), η οποία συνίσταται στο αυξημένο κόστος της, διαιρούμενο με τα αυξητικά οφέλη για την υγεία. Για να καταστεί δυνατή η σύγκριση της σχετικής αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων υγειονομικής περίθαλψης σε ένα φάσμα συνθηκών όπως ο καρκίνος, τα οφέλη συχνά μετρώνται με βάση τα έτη ζωής (**QALYs**) που έχουν προσαρμοστεί στην ποιότητα και η προκύπτουσα CEA αναφέρεται ως ανάλυση κόστους-ωφέλειας (**CUA**), με ένα μικρότερο **ICER** που αντιστοιχεί σε μεγαλύτερη τιμή. Τα QALYs καταγράφουν και τις αλλαγές στο μήκος και την ποιότητα ζωής (Allen 2014).

Ο δείκτης σταδιακής αύξησης κόστους-αποτελεσματικότητας (**ICER**) είναι ένα στατιστικό στοιχείο που χρησιμοποιείται στην ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας για να συνοψιστεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης. Ορίζεται από τη διαφορά κόστους μεταξύ δυο πιθανών παρεμβάσεων, διαιρούμενη με τη διαφορά στην επίδρασή τους. Αντιπροσωπεύει το μέσο αυξητικό κόστος που συνδέεται με μια επιπλέον μονάδα μέτρησης του αποτελέσματος. Το ICER μπορεί να εκτιμηθεί ως:

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

Ο **ICER** μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κανόνας απόφασης στην κατανομή των πόρων. Εάν ο υπεύθυνος για τη λήψη αποφάσεων είναι σε θέση να καθορίσει και μια τιμή προθυμίας προς πληρωμή (**willingness to pay**), είναι δυνατόν να υιοθετηθεί αυτή η τιμή ως κατώτατο όριο. Εάν για μια συγκεκριμένη παρέμβαση το ICER είναι πάνω από αυτό το όριο, θα θεωρηθεί υπερβολικά δαπανηρό και συνεπώς δεν πρέπει να χρηματοδοτηθεί, ενώ εάν το ICER βρίσκεται κάτω από το όριο, η παρέμβαση μπορεί να κριθεί οικονομικά αποδοτική. Αυτή η προσέγγιση έχει υιοθετηθεί σε κάποιο βαθμό σε σχέση με τα QALY. για παράδειγμα, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Υγείας Αριστείας (NICE) υιοθετεί ένα ονομαστικό όριο κόστους-ανά-QALY από £ 20,000 έως £ 30,000.

Ως εκ τούτου, ο ICER διευκολύνει τη σύγκριση των παρεμβάσεων σε διάφορες ασθένειες και θεραπείες. Το 2009, η NICE καθόρισε το ονομαστικό όριο κόστους ανά μονάδα QALY σε £ 50,000 για την περίθαλψη στο τέλος της ζωής, επειδή οι ασθενείς που πεθαίνουν συνήθως τυγχάνουν θεραπείας για ένα διάστημα μηνών, καθιστώντας τα QALY της θεραπείας μικρά. Το 2016, η NICE καθόρισε το όριο κόστους ανά μονάδα QALY σε £ 100,000 για θεραπείες που αφορούν σπάνιες παθήσεις. Η χρήση των ICER παρέχει επομένως την ευκαιρία να συμβάλουν στη συγκράτηση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τις δυσμενείς συνέπειες για την υγεία. Οι θεραπείες για ασθενείς που βρίσκονται κοντά στο θάνατο προσφέρουν λίγες QALYs απλώς και μόνο επειδή ο τυπικός ασθενής έχει μόνο μερικούς μήνες για να επωφεληθεί από τη θεραπεία. Παρέχουν επίσης στους φορείς χάραξης πολιτικής πληροφορίες σχετικά με το πού πρέπει να διατεθούν οι πόροι όταν είναι περιορισμένοι. Καθώς τα έξοδα για την υγειονομική περίθαλψη συνεχώς αυξάνονται, πολλές νέες κλινικές δοκιμές προσπαθούν να ενσωματώσουν το ICER στις εκθέσεις τους για να παράσχουν περισσότερες ενδείξεις για πιθανό όφελος.

Στα οικονομικά, η **προθυμία πληρωμής (willingness to pay)** είναι το μέγιστο ποσό που ένα άτομο είναι πρόθυμο να θυσιάσει για να προμηθευτεί ένα αγαθό ή να αποφύγει κάτι ανεπιθύμητο. Η τιμή ισορροπίας θα είναι επομένως οποιοδήποτε σημείο μεταξύ της προθυμίας ενός αγοραστή να πληρώσει και της προθυμίας ενός πωλητή να αποδεχθεί.

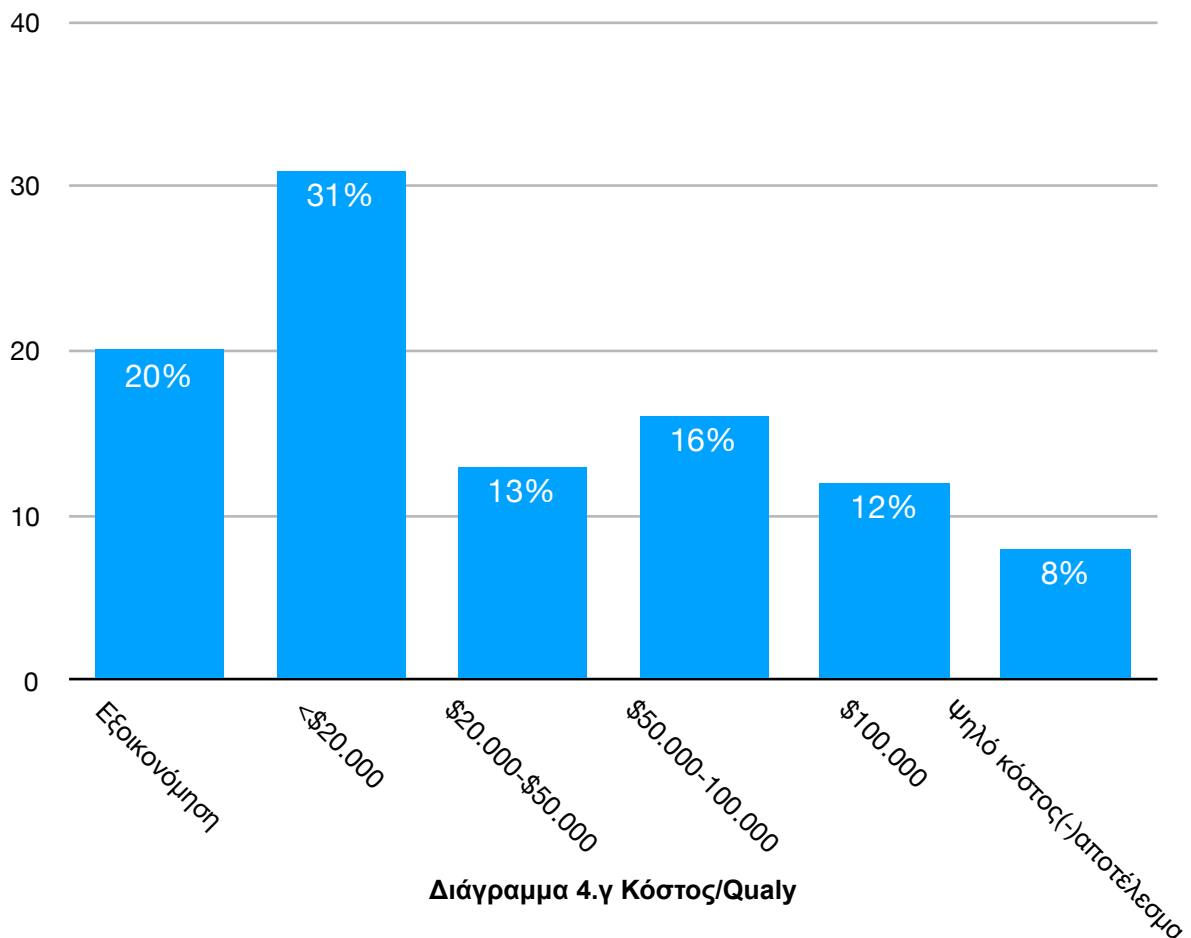
Το **QALY** (Quality-adjusted life year) είναι ένα γενικό μέτρο της επιβάρυνσης των ασθενειών στους αρρώστους και περιλαμβάνει ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά. Χρησιμοποιείται στην οικονομική αξιολόγηση της αξίας των ιατρικών παρεμβάσεων. Ένα QALY ισοδυναμεί με ένα έτος με τέλεια υγεία. Εάν η υγεία ενός ατόμου είναι κάτω από αυτό το ανώτατο όριο, τα QALYs συγκεντρώνονται με ρυθμό μικρότερο από 1 το χρόνο. Ο θάνατος ισοδυναμεί με 0 QALYs. Ένας άλλος δείκτης που έχει ενδιαφέρον και χρησιμοποιείται κυρίως στον καρκίνο είναι ο **DALY** (number of disability affected life years ή life lost due to lung cancer). Εναλλακτικά ή συμπληρωματικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο δείκτης LYG (life-years gained). Επίσης χρησιμοποιείται με ανάλογο τρόπο ο δείκτης **LYG** (life years gained) και ισοδυναμεί με τα χρόνια που αποκτήθηκαν από την παρέμβαση. Τέτοιοι οικονομικοί δείκτες είναι απαραίτητοι για τον εντοπισμό θεραπειών με τη μέγιστη δυνατή ωφέλεια για την υγεία με αποδεκτό κόστος, καθώς και για την ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών για βέλτιστες και αποτελεσματικές θεραπείες.

4.2 Ανάλυση κόστους χρησιμότητας

Στα οικονομικά της υγείας, ο σκοπός του κόστους/χρησιμότητας **CUA** (cost utility analysis) είναι να υπολογίσει την αναλογία μεταξύ του κόστους μιας παρέμβασης που σχετίζεται με την υγεία και του οφέλους που παράγει σε σχέση με τον αριθμό των ετών που ζουν ασθενείς σε πλήρη υγεία. Ως εκ τούτου, μπορεί να θεωρηθεί ειδική περίπτωση ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας και οι δύο όροι χρησιμοποιούνται συχνά εναλλακτικά. (Scott, 2010)

Ένα παράδειγμα CUA είναι αυτό της χρησιμότητας των εξατομικευμένων ιατρικών εξετάσεων. Στην **πλειοψηφία των περιπτώσεων (72%) ο λόγος κόστους ανά QALY δείχνει ότι οι εξατομικευμένες εξετάσεις και η εξατομικευμένη φαρμακευτική αγωγή παρέχουν καλύτερη υγεία, αν και με υψηλότερο κόστος**. Σε ποσοστό 20% τα διαγνωστικά τεστ οδηγούν σε σημαντική εξοικονόμηση και χορήγηση QALY σε ποσοστό 8% το κόστος ξεπερνά την ωφέλεια.

Στις υπόλοιπες περιπτώσεις το κόστος είναι κάτω από 100.000 ανά QALY ενώ 31% είναι λιγότερο από 20.000 ■ Κόστος/QALY



4.4 Δέντρα αποφάσεων

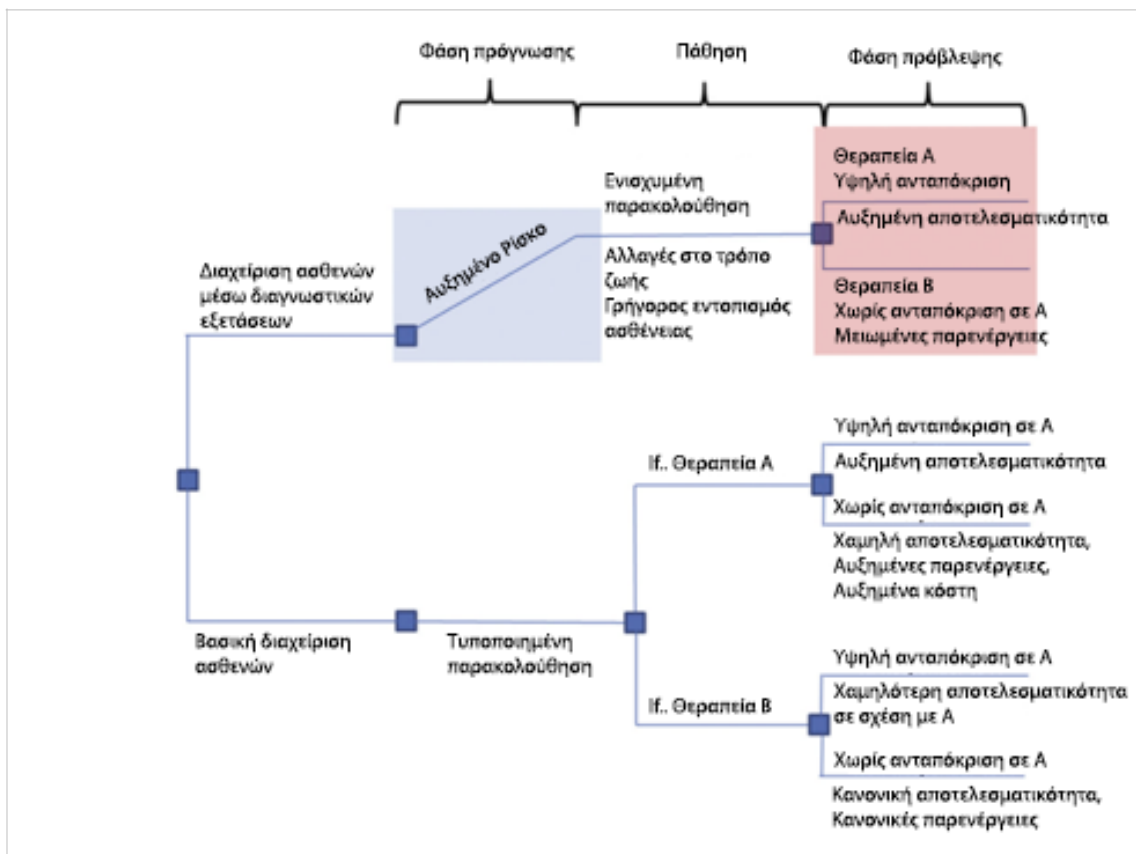
Το δέντρο απόφασης είναι ένα εργαλείο υποστήριξης αποφάσεων που χρησιμοποιεί ένα γράφημα τύπου δέντρου ή ένα μοντέλο αποφάσεων και τις πιθανές συνέπειες τους, συμπεριλαμβανομένων της εμφάνισης τυχαίων γεγονότων, του κόστους πόρων και της χρησιμότητας. Είναι ένας τρόπος προβολής ενός αλγορίθμου που περιέχει μόνο δηλώσεις υπό όρους ελέγχου.

Η ωφέλεια της πρόγνωσης μέσω διαγνωστικών εξετάσεων είναι στενά συνδεδεμένη με το μέγεθος των βελτιωμένων αποτελεσμάτων της υγείας στην αντίστοιχη θεραπεία. Το μέγεθος του καθαρού οφέλους που παρέχεται από τη διάγνωση συνδέεται επίσης με τη σοβαρότητα των παρενεργειών που μπορούν να αποφευχθούν και ισοδυναμεί με το λόγο κινδύνου / οφέλους. Μια ιδιαίτερα ευεργετική θεραπεία που είναι αποτελεσματική σε μια άγνωστη υποομάδα του πληθυσμού με ασθένεια μπορεί να έχει ταυτόχρονα σημαντικά δυσμενείς επιπτώσεις. Η απουσία προγνωστικών πληροφοριών για τον τρόπο με τον οποίο μπορεί να ανταποκριθεί ο συγκεκριμένος ασθενής, μπορεί να οδηγήσει σε συμπέρασμα ότι ο λόγος κινδύνου / οφέλους είναι πολύ υψηλός για να ακολουθηθεί μια θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, η παρουσία ενός διαγνωστικού αποτελέσματος που υποδηλώνει ότι ένας ασθενής είναι πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία μειώνει τον λόγο κινδύνου / οφέλους, επιτρέποντας τη χρήση της θεραπείας για τον συγκεκριμένο ασθενή.

Πρέπει επίσης να εξεταστεί ο αντίκτυπος των ψευδών αρνητικών και των ψευδών θετικών για τους ασθενείς και το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης για ένα διαγνωστικό τεστ που καθοδηγεί τις αποφάσεις θεραπείας. Έτσι οι βασικές παράμετροι στην αξιολόγηση μιας διαγνωστικής παρέμβασης είναι η ευαισθησία (κλάσμα των αληθινών θετικών έναντι όλων των θετικών) και η ειδικότητα (κλάσμα των πραγματικών αρνητικών έναντι όλων των αρνητικών). Στην ιδανική περίπτωση, ένας διαγνωστικός έλεγχος θα πρέπει να διαθέτει τόσο υψηλή ευαισθησία όσο και υψηλή εξειδίκευση, αλλά πολλές φορές υπάρχει ένας συνδυασμός μεταξύ αυτών των παραγόντων. Μια υψηλή ευαισθησία είναι επιθυμητή όταν τα πιθανά οφέλη για την υγεία ενός θετικού αποτελέσματος της εξέτασης και της επακόλουθης θεραπείας είναι σημαντικά και η υψηλή ευαισθησία εξασφαλίζει ότι θα παρασχεθούν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με κάποιον βιοδείκτη, ακόμα και αν ληφθούν κάποια ψευδή θετικά αποτελέσματα. Εάν, από την άλλη πλευρά, η θεραπεία που συνδέεται με βιοδείκτες έχει σημαντικές παρενέργειες, τότε μια δοκιμή υψηλής εξειδίκευσης θα διασφαλίσει ότι ο αριθμός των ψευδών θετικών παραμένει μικρός.

Η ευαισθησία και η εξειδίκευση πρέπει να ερμηνευθούν στο πλαίσιο της επικράτησης της νόσου και του βιοδείκτη. Με τον υψηλό επιπολασμό των ασθενειών / βιοδεικτών, ο πληθυσμός των ασθενών είναι μεγαλύτερος και η διάγνωση και η θεραπεία θα επηρεάσουν μεγαλύτερο αριθμό ατόμων. Ένα κρίσιμο σημείο που πρέπει να κατανοηθεί είναι ότι για μια δεδομένη ευαισθησία με χαμηλή επικράτηση ασθένειας ο αριθμός των ψευδώς θετικών αυξάνεται.

Για την αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών, μια διαγνωστική εξέταση πρέπει να έχει υψηλή κλινική χρησιμότητα στον πραγματικό κόσμο, δηλαδή να παράγει συναφή αποτελέσματα για τη βελτίωση των θετικών αποτελεσμάτων της υγείας ή τη βελτίωση των δυσμενών συνθηκών. Επιπλέον, το διαγνωστικό όφελος σχετίζεται με τη θέση της διαγνωστικής παρέμβασης στη διαδρομή της διαχείρισης: οι διαγνώσεις που επηρεάζουν τη θεραπεία και βελτιώνουν τα αποτελέσματα της υγείας μπορεί να επηρεάσουν ένα μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού-στόχου και έτσι να αποφευχθούν περισσότερες μάταιες θεραπείες. Η εξέταση πρέπει να είναι προσιτή και αποδεκτή: οι γιατροί και οι ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν τη επιλεγμένη θεραπεία, να λαμβάνουν αποφάσεις με βάση τη δοκιμή και να έχουν πρόσβαση σε κατάλληλες παρεμβάσεις. Αυτό απαιτεί ισχυρή βάση αποδείξεων που οδηγεί σε **σαφείς κατευθυντήριες γραμμές** προκειμένου να επιτευχθούν τα οφέλη που συνδέονται με μια διαγνωστική δοκιμή και παρέμβαση.

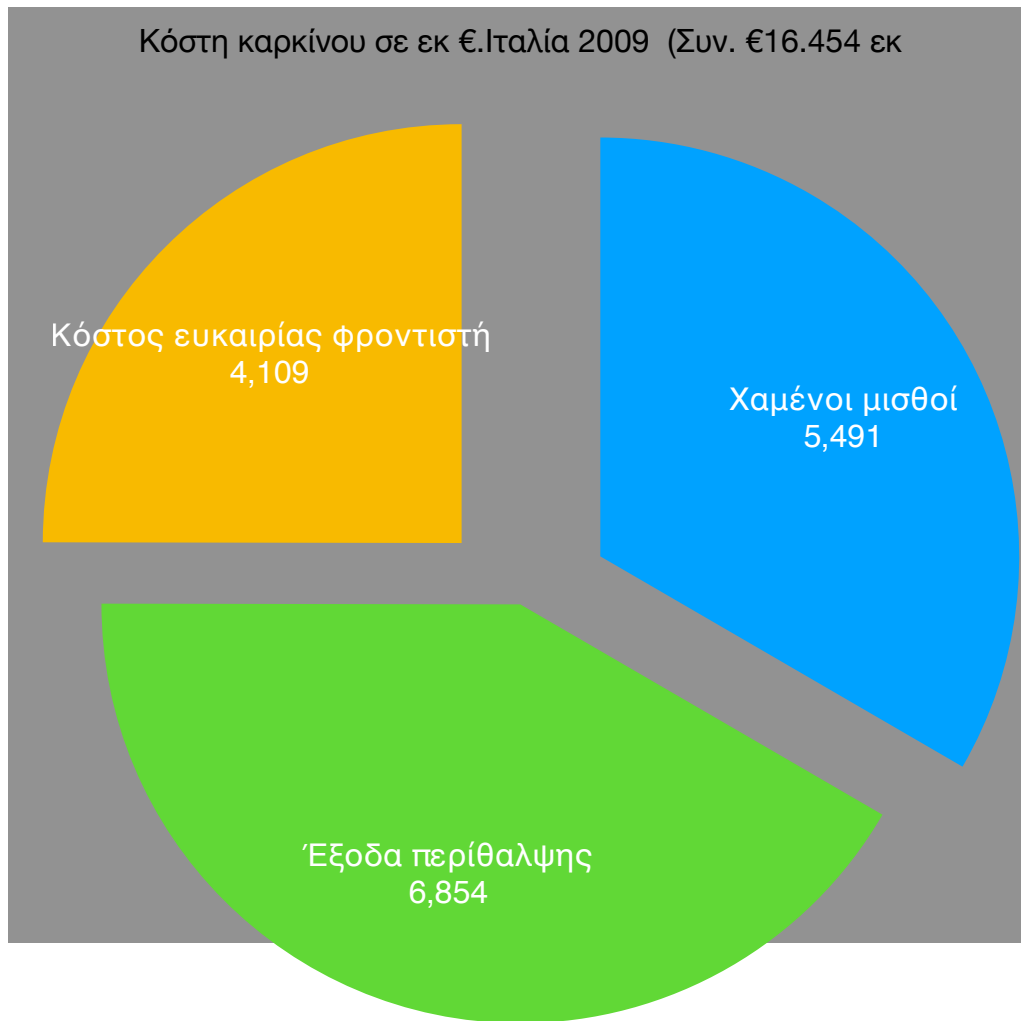


Διάγραμμα 4.5 Δέντρα αποφάσεων

Στο διάγραμμα 4.δ(Thariani et.al 2012) βλέπουμε ένα δέντρο απόφασης που υποδεικνύει την αξία των διαγνωστικών οδηγμένων επιλογών θεραπείας στη διαχείριση της νόσου. Η θεραπεία Α αντιπροσωπεύει μια θεραπεία με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε μία υποομάδα προσδιορισμένου βιοδείκτη. Η θεραπεία Β είναι συνήθης θεραπεία. Επίσης εντοπίζονται τα προγνωστικά και τα προβλεπτικά μονοπάτια.

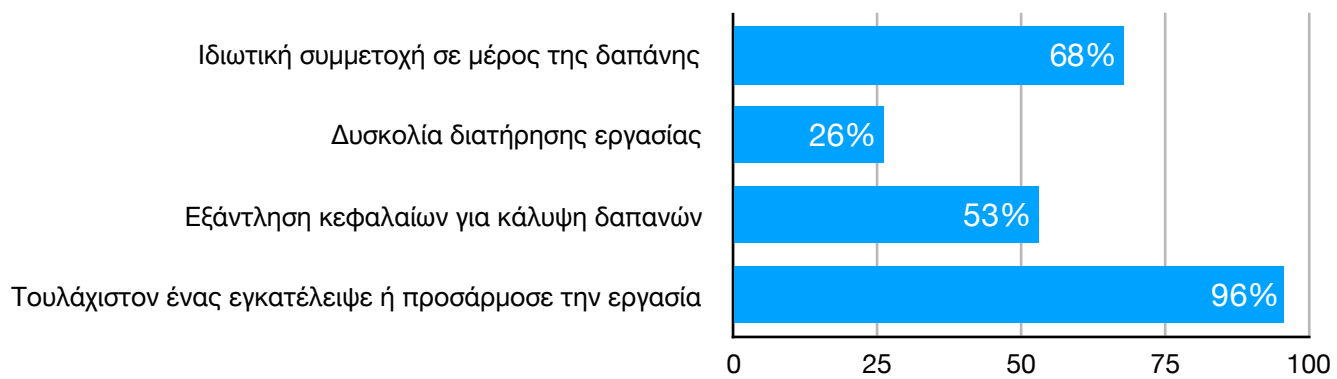
4.5 Οικονομικό και κοινωνικό κόστος

Η ασθένεια και η πρόωρη θνησιμότητα μεταφράζεται σε υψηλά κόστη τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Τα άμεσα κόστη σχετίζονται με τα κόστη νοσοκομειακής περίθαλψης, την περιορισμένη παραγωγικότητα και τους χαμένους μισθούς. Στην Ιταλία το κόστος από καρκίνο του πνεύμονα (Διάγραμμα 4.ε) υπολογίζεται στα €16,5 δις τα οποία περιλαμβάνουν €6.9 δις κόστους νοσοκομειακής περίθαλψης, το κόστος χαμένης παραγωγικότητας και χρόνου μη αμοιβόμενων φροντιστών (συγγενείς, φίλοι, γείτονες κλπ) του ασθενούς στα €5.5 δις και οι χαμένοι μισθοί του ασθενούς στα €4.1 δις. Αναφέρεται ο καρκίνος του πνεύμονα γιατί θεωρείται η πιο θανατηφόρα μορφή καρκίνου με την μεγαλύτερη οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση. Ένας σημαντικός επίσης **παράγοντας υπολογισμού** είναι ο χρόνος θεραπείας ο οποίος στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι περιορισμένος λόγω του ότι πολύ ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα πεθαίνουν σύντομα. Σημαντική παράμετρος για τον υπολογισμό του κόστους θεραπείας αποτελεί η μέθοδος θεραπείας η οποία θα ακολουθηθεί, π.χ αν θα γίνει χειρουργείο, τι χειρουργείο, αν θα δοθεί φαρμακευτική αγωγή, τι φαρμακευτική αγωγή κλπ. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι νέες θεραπείες υπόσχονται καλύτερα αποτελέσματα και σε πολλές περιπτώσεις μια θανατηφόρα πάθηση μπορεί να μετατραπεί σε χρόνια, όποτε αλλάζει τι συνολικό κόστος και μεταβάλλεται και το μέγεθος χρηματοδότησης του διαχρονικά αυξάνεται.



Διάγραμμα 4.ε Έμμεσα κόστη καρκίνου

Το κοινωνικό κόστος είναι πολύ σημαντικό και έχει κάποιες δυσκολίες για να υπολογιστεί γιατί αφορά τα έμμεσα κόστη που επιβαρύνουν κυρίως τις οικογένειες του ασθενή. Μπορεί να υπολογιστεί ως το κόστος ευκαιρίας από τις χαμένες αμοιβές λόγω της φροντίδας του ασθενή συν την συνολική επιβάρυνση του οικογενειακού προϋπολογισμού για κάλυψη δαπανών οι οποίες δεν καλύπτονται από το σύστημα υγείας. Όπως φαίνεται στον **διάγραμμα 4.ζ** σύμφωνα με τις έρευνες στο 24% των οικογενειών που ερωτήθηκαν τουλάχιστον ένας συγγενής του ασθενούς μείωσε, σταμάτησε ή άλλαξε την εργασιακή του κατάσταση και το 68% απάντησε ότι κάλυψε μέρος της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης.(The economist 2016)



Διάγραμμα 4.ζ Η κοινωνική επιβάρυνση του καρκίνου
Πηγή: The economist

4.6 Μοντελοποίηση υποστήριξης αποφάσεων

Η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας και η μοντελοποίηση της διαδικασίας υπολογισμού των συνολικών δαπανών μπορεί να συνεισφέρει στην πιο γρήγορη ανάλυση των δεδομένων κόστους και την βελτίωση της ποιότητας των αποφάσεων των ενδιαφερομένων (stakeholders).

Οι βασικές αρχές δημιουργίας ενός αποτελεσματικού μοντέλου είναι οι εξής:

1. Χρονικός ορίζοντας υπολογισμού κλινικών δαπανών και κόστους αποτελεσματικότητας. Θα πρέπει να είναι σημαντικός για να μπορούν να διακριθούν οι διαφορές.
2. Συστηματική αξιολόγηση αποτελεσμάτων των υπό έρευνα ομάδων.
3. Ποσοτικοποίηση ιατρικών αποτελεσμάτων και επιπτώσεων στην υγεία.
4. Εναλλακτική τεχνολογία/φάρμακο μέθοδος προς σύγκριση.
5. Προσδιορισμός βαρύτητας των στοιχείων και εξασφάλιση συγκρισιμότητας.
6. Προσδιορισμός πόρων και δαπανών υγείας για τον υπολογισμό των δεικτών και του συνολικού κόστους.
7. α. Προσδιορισμός επαρκούς όγκου θεωρητικής τεκμηρίωσης των ιατρικών παραμέτρων με την ύπαρξη ικανών βιβλιογραφικών αναφορών.
β. Απουσία συγκρουόμενων συμφερόντων στις υπό εξέταση θεωρητικές αναφορές.
8. Προσδιορισμός άλλων έμμεσων δαπανών ιατρικών και μη ιατρικών για τον υπολογισμό των δεικτών και του συνολικού κόστους.
9. Επιτόκιο προεξόφλησης δαπανών για την εξασφάλιση της συγκρισιμότητας των διαχρονικών δαπανών.

Τα οικονομικά της υγείας έχουν ως στόχο τη βελτίωση της υγείας του πληθυσμού μέσω της αποτελεσματικής χρήσης των πόρων κάτι που ισχύει αναγκαστικά σε όλα τα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων κλινικών αποφάσεων. Οι κλινικοί γιατροί λαμβάνουν ήδη υπόψη τους πόρους και την αξία του χρήματος κατά τη λήψη κλινικών αποφάσεων. Η ενσωμάτωση ποιοτικών στοιχείων στις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές μπορεί να συμβάλει ώστε να γίνει αυτός η διαδικασία λήψης αποφάσεων πιο συνεπής και αποτελεσματική.

Η οικονομική αξιολόγηση θα διεξάγεται συνήθως με τη μορφή ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας, με τις επιπτώσεις στην υγεία να μετριοούνται με τη χρήση κατάλληλου μη χρηματικού δείκτη.

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας με τις μονάδες αποτελεσματικότητας που εκφράζονται σε κόστος ανά αποκτηθείσα QALY (ανάλυση κόστους-χρησιμότητας) αναγνωρίζεται ευρέως ως μια χρήσιμη προσέγγιση για τη μέτρηση και τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων παρεμβάσεων στον τομέα της υγείας.

Μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας θα μπορούσε να διαμορφωθεί γύρω από μία καλά διεξαχθείσα τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή ή με τη χρήση τεχνικών ανάλυσης αποφάσεων από διάφορες δημοσιευμένες πηγές(Frank et al 2013).

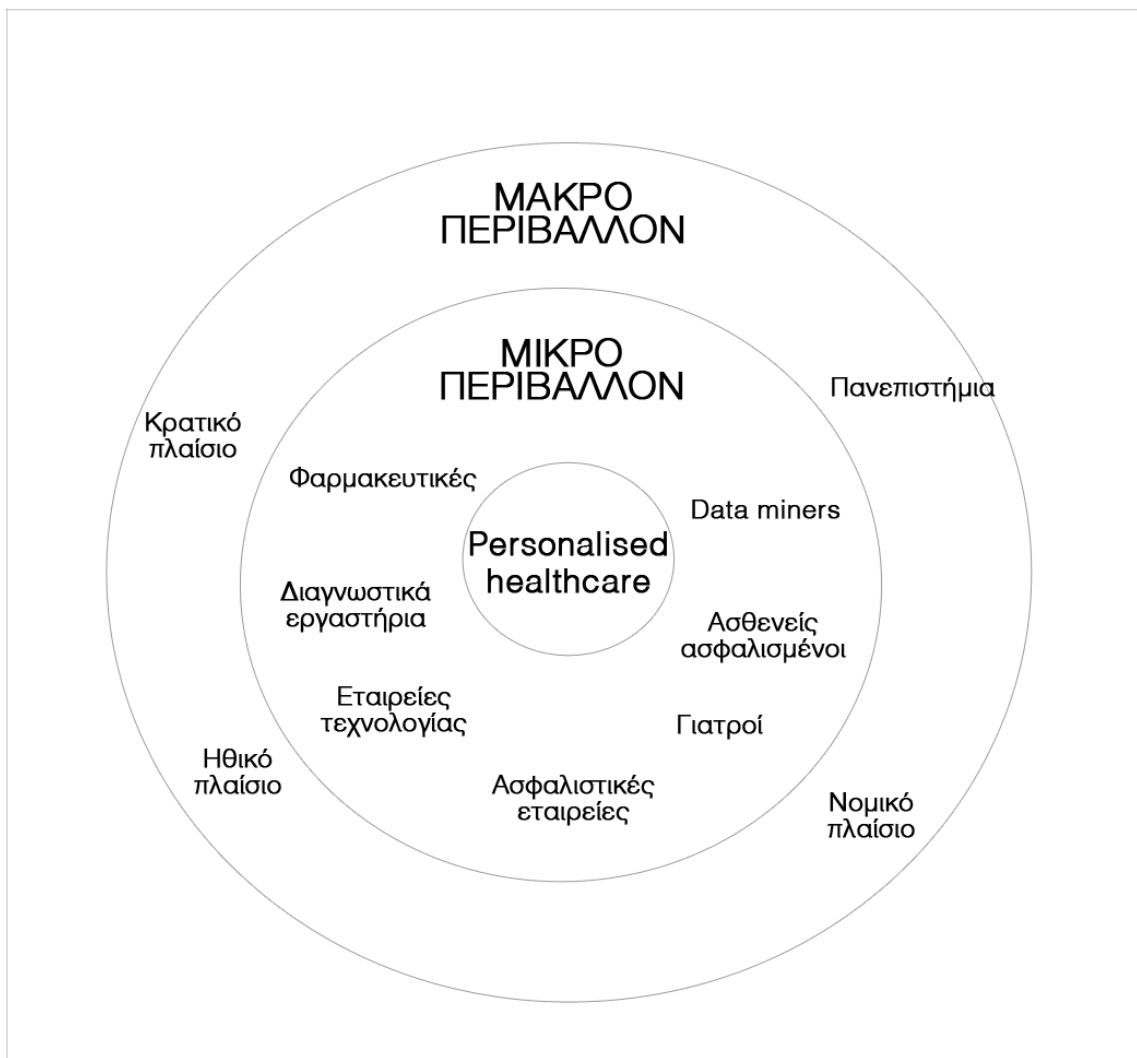
Στοιχείο αξιολόγησης	Σημείο αναφοράς
Προσδιορισμός προβλήματος	Βιοδείκτης, τεχνολογία, διαγνωστική εξέταση
Βάση σύγκρισης	εναλλακτική τεχνολογία, μεθοδολογία
Προοπτική αποτελεσμάτων	Όλες οι άμεσες επιπτώσεις στην υγεία, για τους ασθενείς τους φροντιστές κλπ
Προοπτική δαπανών/κόστους	Άμεσα, έμμεσα, κοινωνικά κλπ
Μέθοδος οικονομικής αξιολόγησης	Κόστος/ αποτελεσματικότητα κλπ
Χρονικός ορίζοντας	Εξασφάλιση συγκρισιμότητας
Θεωρητική τεκμηρίωση υποθέσεων	Πηγές αναφοράς, δημοσιευμένες μελέτες κλπ
Αποτίμηση επιπτώσεων υγείας	QUALY, ICER
Πηγές δεδομένων για τη μέτρηση του ICER, QUALY	Γιατροί, μελέτες, ασθενείς
Ισότητα QUALY	Ένα πρόσθετο QALY έχει το ίδιο βάρος ανεξάρτητα από τα άλλα χαρακτηριστικά ασθενών/αρρώστιας

Στοιχεία σχετικά με τη χρήση πόρων και κόστους	Ασφαλιστικοί φορείς, ιδιωτικά νοσοκομεία, σύστημα υγείας
Προεξόφληση	Προσδιορισμός επιτοκίου προεξόφλησης
Pico framework*	καθορισμός PICO (πληθυσμός, επέμβαση, συγκριτικό αποτέλεσμα) για αναζήτηση βιβλιογραφίας και πηγών.

Πίνακας 4.η Μοντέλο υποστήριξης αποφάσεων

4.7 Stakeholders

Στο παρακάτω διάγραμμα αποτυπώνονται οι σημαντικότεροι stakeholders και είναι χωρισμένοι σε δυο κατηγορίες ανάλογα με τη θέση τους στο περιβάλλον που περιβάλλει την εξατομικευμένη ιατρική. Στο άμεσο περιβάλλον τοποθετούμε τις διάφορες ιατρικές και φαρμακευτικές εταιρείες, τις εταιρείες πληροφορικής και τεχνολογίας, τους ασφαλισμένους, τους καταναλωτές ιατροφαρμακευτικών προϊόντων, τους ασθενείς, τα νοσοκομεία και τις κλινικές. Στο γενικευμένο περιβάλλον τοποθετούνται οι κυβερνητικοί φορείς, το νομικό καθεστώς, το ηθικό πλαίσιο, η ακαδημαϊκή κοινότητα.



Διάγραμμα 4.θ Ομάδες συμφερόντων

Τα συγκρουόμενα συμφέροντα μεταξύ των ομάδων είναι το βασικό πρόβλημα στη λήψη αποφάσεων και στην πιο γρήγορη ανάπτυξη νέων βιοδεικτών και νέων

τεχνολογιών υγείας. Για παράδειγμα η ανάγκη των ασθενών για φάρμακα χαμηλού κόστους αποτελεί πρόβλημα για τις φαρμακευτικές εταιρείες οι οποίες χρειάζονται σημαντικά κεφάλαια για έρευνα και ανάπτυξη και χρόνο με ότι κόστη αυτός ο χρόνος συνεπάγεται για την έγκριση νέων φαρμάκων. Το κράτος τοποθετεί σημαντικές δικλίδες ασφαλείας και γραφειοκρατίας για την προστασία των καταναλωτών και της δημόσιας υγείας ενώ παρέχει χρονικά προσδιορισμένα κίνητρα στους παραγωγούς για την ανάπτυξη καινοτόμων σκευασμάτων (πατέντες) . Οι ασθενείς έχουν περιορισμένο χρόνο και πόρους για την εξυπηρέτηση των ιατρικών αναγκών τους τα νοσοκομεία και οι δημόσιοι φορείς έχουν συγκεκριμένους πόρους και χώρους να διαθέσουν. Τα ιδιωτικά νοσοκομεία απαιτούν σημαντικά κεφάλαια για να λειτουργήσουν και λειτουργούν σύμφωνα με τις αρχές της αγοράς, το καταναλωτικό κοινό και το εκλογικό σώμα έχει συγκεκριμένες ηθικές ανάγκες ενώ οι κυβερνήσεις έχουν συγκεκριμένο πολιτικό κεφάλαιο να διαθέσουν.

Παρακάτω φαίνεται το σύνθετο οικοσύστημα ανάπτυξης φαρμάκων στην Αμερική (Halm & Gelihns 1991).



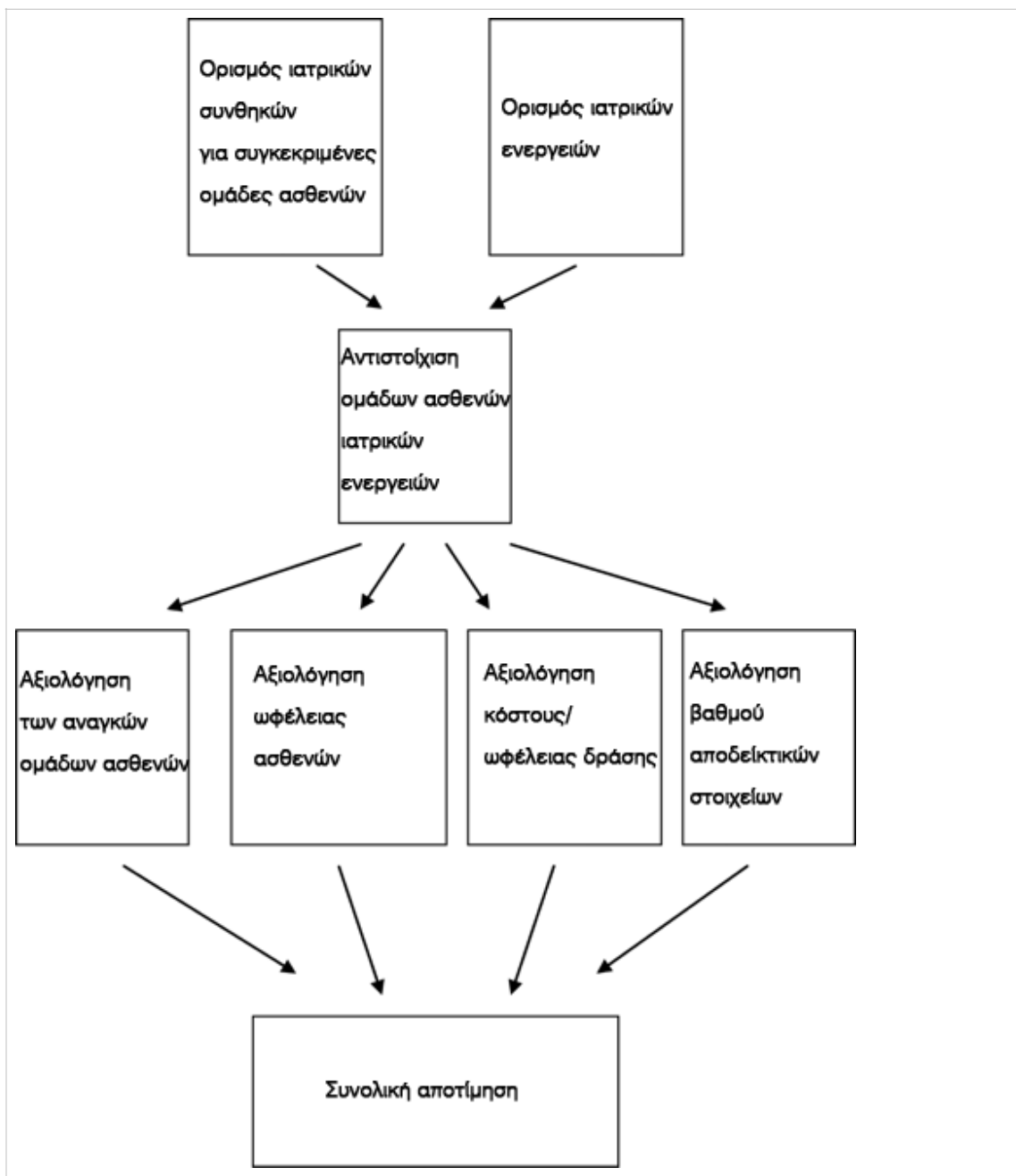
Εικόνα 4.η Βιοφαρμακευτικό περιβάλλον έρευνας και ανάπτυξης

Η εξόρυξη ιατρικών δεδομένων θα βοηθήσει στη δημιουργία υπολογιστικών μεθόδων και αλγορίθμων για την πρόβλεψη των μελλοντικών κλινικών αναγκών για κάθε ασθενή και τη δημιουργία συνολικών προφίλ ομάδων ασθενών. Αυτοί οι πληθυσμοί ασθενών με στρωματοποιημένο πληθυσμό και ολοκληρωμένες βιολογικές προσεγγίσεις συστημάτων θα οδηγήσουν σε ισχυρές νέες διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους και θα δώσουν ανεκτίμητες νέες ιδέες στην πρόληψη. Το κλειδί για αυτές τις εξελίξεις θα είναι η ενσωμάτωση των ιατρικών δεδομένων στο πλαίσιο των δυναμικών βιολογικών οδών και των μοριακών δικτύων τόσο για την υγεία όσο και για την ασθένεια συγκεκριμένα, τα οποία είναι δραστικά και προγνωστικά και επομένως χρήσιμα τόσο για όλες τις ομάδες συμφερόντων (Takahashi & Yumoto 2008).

Η πρόκληση είναι να βρεθεί η ισορροπία μεταξύ του οφέλους για τον ασθενή, της οικονομικής αξίας για το σύστημα και της πρόσθεσης αξίας στις κλινικές εξετάσεις με βάση τους βιοδείκτες. Οι φαρμακευτικές εταιρείες αρχίζουν να επικεντρώνονται περισσότερο σε διαγνωστικές εξετάσεις που βασίζονται σε βιοδείκτες και σε συνοδευτικές διαγνωστικές εξετάσεις που προσδιορίζουν την πιθανότητα ενός ασθενούς να αντιδράσει σε κάποιο φάρμακο ή να παρουσιάσει παρενέργειες (τοξικότητες) και να βοηθήσει τους γιατρούς στη λήψη αποφάσεων θεραπείας για τους ασθενείς τους.

4.8 Διαχείριση ασθενών με κριτήρια

Ως καθορισμός προτεραιοτήτων μπορεί να οριστεί η κατάταξη των ασθενών ή των υπηρεσιών υγείας κατά σειρά σπουδαιότητας. Μια τέτοια κατάταξη, σε συνδυασμό με τους περιορισμούς των πόρων, μπορεί να περιορίσει την ευεργετική θεραπεία στους ασθενείς και μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες και να προκαλέσει έντονες πολιτικές και κοινωνικές αντιδράσεις (Starkhammar et.al. 2007). Οι βιοδείκτες μπορούν να βοηθήσουν στον καθορισμό προτεραιοτήτων στην αντιμετώπιση του καρκίνου(Διάγραμμα 4.1).



Διάγραμμα 4.1 Διαχείριση ασθενών με κριτήρια

- A. Αξιολόγηση αναγκών ομάδων ασθενών. Παραδείγματα είναι ο κίνδυνος θανάτου, μόνιμης ασθένειας / βλάβης, επιδείνωσης της ποιότητας ζωής, μακροχρόνιας ταλαιπωρίας, μειωμένης σωματικής ψυχικής λειτουργίας και γενικά επηρεασμένης αυτονομίας. Αυτές οι παράμετροι δίνουν μια βάση για την ταξινόμηση του πόσο επείγον και αναγκαίο είναι να ληφθεί μέριμνα για την συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.
- B. Αξιολόγηση ωφέλειας ασθενών. Εδώ τοποθετείται το άθροισμα των αναμενόμενων αποτελεσμάτων της θεραπείας για την ομάδα ασθενών. Για τις ομάδες ασθενών που πάσχουν από καρκίνο, τα αναμενόμενα αποτελέσματα των ιατρικών δράσεων μπορούν να διαχωριστούν σε: 1) πιθανότητα για αποτελεσματική θεραπεία (π.χ. ποσοστό υποχώρησης καρκίνου), 2) πιθανότητα επέκτασης της ζωής (π.χ. μέση επέκταση επιβίωσης), 3) πιθανότητα ανακούφισης των φυσικών συμπτωμάτων, 4) πιθανότητα βελτίωσης της ψυχοκοινωνικής κατάστασης και 5) ποσοστό τοξικότητας ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε καλά καθορισμένες ομάδες ασθενών με καρκίνο και δράσεις θεραπείας, οι οποίες έχουν επικεντρωθεί σε επιστημονικές ιατρικές δοκιμές, αυτές οι παράμετροι μπορούν εύκολα να παρασχεθούν.
- C. Ανάλυση κόστους/ωφέλειας - αποτελεσματικότητας ICER.
- D. Βαθμονόμηση αποδεικτικών στοιχείων υποστήριξης υποθέσεων. Η ανάλυση συχνότητας των παραπομπών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια μέθοδος για την ιεράρχηση των βιοδεικτών με βάση την ποσότητα και την ποιότητα των σχετικών παραπομπών.

Άλλα κριτήρια που μπορεί να ληφθούν υπόψη είναι η ηλικία, το εισόδημα, το τρόπος ζωής, το περιβάλλον εργασίας και η περιοχή κατοικίας. Αυτά τα κριτήρια σε συσχέτιση με την ασθένεια μπορούν να βοηθήσουν ή να επιβαρύνουν τα αποτελέσματα της θεραπείας και την πορεία της ασθένειας. Σε περίπτωση που ληφθούν υπόψη θα πρέπει να δοθεί βαρύτητα στο καθένα και να τοποθετηθούν σε κλίμακα διαβάθμισης (π.χ 1 - 5).

Οι βασικές αρχές που θα πρέπει να ακολουθηθούν ώστε να διασφαλίζεται η ηθική διακυβέρνηση στο πεδίο των αποφάσεων και της νομοθετικής πρωτοβουλίας και της επικοινωνίας είναι οι εξής:

1. Δίκαιη κατανομή και μεγιστοποίηση της υγείας του πληθυσμού.
2. Ο καθορισμός προτεραιοτήτων πρέπει να είναι αμερόληπτος.
3. Ίση μεταχείριση.

Πάθηση (ομάδα ασθενών)	Ιατρική Δράση	Ιεράρχηση (1υψηλό - 10χαμηλό)
Καρκίνος των όρχεων IV	Χημειοθεραπεία 1ης γραμμής	1
Γαστρικό καρκίνο στάδιο I	Χειρουργείο	2
Καρκίνος μαστού στάδιο II	Πρόσθετη χημειοθεραπεία	4
Καρκίνος μαστού στάδιο IV	Χημειοθεραπεία 3ης γραμμής	7
Σάρκωμα μαλακών ιστών IV	Χημειοθεραπεία 1ης γραμμής	7
Καρκίνος της ουροδόχου κύστης IV	Ακτινοβολία	10

Πίνακας 4.1α Αντιστοίχιση ομάδας ασθενών

Ένας αποδεκτός κατάλογος με ζεύγη **συνθηκών και ενεργειών** που καλύπτουν όλες τις φάσεις της νόσου του καρκίνου αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για έναν πιο διαρθρωμένο ανοικτό διάλογο και τον τρόπο διάθεσης των απαραίτητων οικονομικών και ανθρώπινων πόρων.

Η κατανομή των πόρων υγειονομικής περίθαλψης με κριτήρια προτεραιότητας είναι αναπόφευκτες σε ένα πλαίσιο όπου οι πόροι της υγειονομικής περίθαλψης για όλες τις ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης κάθε πολίτη, είναι περιορισμένες. Για παράδειγμα, είναι δύσκολο να δικαιολογηθεί η πληρωμή μιας θεραπείας που θα επιτρέψει σε ένα άτομο να ζήσει μερικές εβδομάδες περισσότερο, ενώ το ίδιο ποσό χρημάτων θα μπορούσε να δαπανηθεί για τα συνολικά τέλη υγειονομικής περίθαλψης ενός μόνο ατόμου για ένα έτος. Τα χρηστικά ιδεώδη, όπου η ηθική επιλογή είναι εκείνη που παράγει την μεγαλύτερη «χρησιμότητα», ενσωματώνονται έντονα στις διαδικασίες λήψης αποφάσεων. Το ζήτημα της ιεράρχησης των προτεραιοτήτων είναι ιδιαίτερα αυστηρό για τον καρκίνο για τρεις κύριους λόγους.

I. Ηλικία

Ο καρκίνος συνήθως επηρεάζει ηλικιωμένους ασθενείς. Σύμφωνα με την τελευταία έκθεση της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας, το 78% όλων των μορφών καρκίνου στις ΗΠΑ διαγιγνώσκεται σε άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών και τα αριθμητικά

στοιχεία είναι παρόμοια στη Νορβηγία . Επιπλέον, η βρετανική εταιρεία υποστήριξης ασθενών MacMillan αναφέρει ότι μόνο το 10% των ατόμων ηλικίας 25-49 ετών και λιγότερο του 2% των ατόμων ηλικίας κάτω των 25 ετών διαγιγνώσκεται με καρκίνο. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με καρκίνο είναι συχνά πιο ευάλωτοι από τους νεότερους ασθενείς στην τοξικότητα των καρκινογόνων φαρμάκων. Αυτό μπορεί να μεταφραστεί σε σοβαρές παρενέργειες που θα απαιτήσουν πρόσθετους πόρους για την αντιμετώπισή τους. Επιπλέον, το κόστος αυτό μπορεί αργότερα να πολλαπλασιάζεται όταν οι πρώην καρκινοπαθείς αναπτύσσουν άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, όπως η άνοια, απαιτούν ειδικούς πόρους υγείας και φροντίδας.

II. Κόστος

Οι στοχευμένες θεραπείες για τον καρκίνο που εγκρίθηκαν από τον FDA, κοστίζουν μεταξύ 70.000 και 130.000 δολαρίων ΗΠΑ για μια γραμμή θεραπείας . Στη Νορβηγία η νέα στοχευμένη θεραπεία για επιθετικό μελάνωμα με το φάρμακο *Vemurafenib* "προσφέρει μια μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη 6-7 μηνών, με κόστος 21800 NOK [περίπου 2600 δολάρια ΗΠΑ] την εβδομάδα". Η διατήρηση ενός ασθενούς με επιθηλιακό καρκίνο του πνεύμονα ζωντανό για ένα χρόνο κοστίζει US \$ 800.000 η οποία, όταν παραταθεί σε όλους τους Αμερικανούς που πεθαίνουν από καρκίνο κάθε χρόνο, θα φέρει το κόστος σε 440 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ ετησίως. Ένα έτος θεραπείας με *Bevacizumab*, που κοστίζει περίπου \$ 50,000, αντιστοιχεί στο μέσο εισόδημα των νοικοκυριών στις ΗΠΑ.

III. Χρόνος επιβίωσης

Τρίτον, αυτό που προσθέτει περισσότερη επιπλοκή στα ζητήματα της ιεράρχησης της φροντίδας είναι το γεγονός ότι αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι δαπανηρές θεραπείες για τον καρκίνο δίνουν μόνο μερικές εβδομάδες έως μερικούς μήνες επιβίωσης.

Λαμβάνοντας υπόψη το κόστος των θεραπειών και την ηλικία και την ευπάθεια των ασθενών, τίθεται το ερώτημα εάν το δημόσιο χρήμα που προορίζεται για στοχευμένες θεραπείες καρκίνου θα μπορούσε να διατεθεί καλύτερα σε άλλες ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης, όπου θα αγόραζε περισσότερα χρόνια ζωής υψηλής ποιότητας με χαμηλότερο κόστος. Ωστόσο, η ιεράρχηση της φροντίδας δεν βασίζεται μόνο σε ωφελιμιστικά κριτήρια, αλλά και σε ζητήματα αμεροληψίας και συμπόνιας.

Συμπεράσματα

Η οικονομική αξιολόγηση μιας ιατρικής τεχνολογίας/παρέμβασης θα πρέπει να γίνεται σε μια βάση σύγκρισης των αποτελεσμάτων που θα προκύψουν με τη χρήση της τεχνολογίας και με τα αποτελέσματα μιας εναλλακτικής επιλογής/τεχνολογίας.

Στη θεωρία η χρήση εξατομικευμένων ιατρικών μεθόδων μπορεί να βελτιώσει τη σχετική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της περίθαλψης.

Στην πράξη, οι ανεπάρκειες της (κλινικής και οικονομικής) τεκμηριωμένης βάσης και αξιοπιστίας των υποθέσεων μπορεί να καταστήσουν την οικονομική υπόθεση για ιατρική ακρίβεια πρόκληση.

Η μαζική συλλογή στοιχείων, δεδομένων και αποδείξεων αποτελούν θεμέλιο λίθο για την πρακτική εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής. Πέραν από τη βελτίωση της ποιότητας των σχετικών αποφάσεων καθίσταται δυνατή η ανάπτυξη καλύτερων μοντέλων στο μέλλον και περιορίζεται η αβεβαιότητα και το ρίσκο που διακατέχει τους υπεύθυνους στη λήψη των αποφάσεων.

5. ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

5.1 Εισαγωγή

5.2 CEA σε νεογνικό διαβήτη

Ο νεογνικός σακχαρώδης διαβήτης είναι μια σπάνια μορφή διαβήτη που μπορεί να διαγνωστεί σε παιδική ηλικία. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς με μόνιμο διαβήτη νεογνού έχουν μεταλλάξεις στα γονίδια ATP-sensitive με διάυλο καλίου (KCNJ11 και ABCC8) που επιτρέπουν τη μετάβαση από τη θεραπεία με ινσουλίνη σε σουλφονουλουρία. Η παρακάτω ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο οικονομικής αξιολόγησης της εναλλακτικών θεραπειών εξατομικευμένης ιατρικής.

5.2α Μεθοδολογία

Η ανάλυση διεξήχθη με χρονικό ορίζοντα 30 ετών, ο οποίος επιλέχθηκε επειδή τα πιο εκτεταμένα δεδομένα φυσικού ιστορικού για τον διαβήτη τύπου 1 καλύπτουν μόνο 30 έτη. **Συγκρίνονται** τα αποτελέσματα μεταξύ ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε γενετικά τεστ ρουτίνας και ασθενών με νεογνικό διαβήτη οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αυτά τα τεστ και άρα η αγωγή τους παραμένει αμετάβλητη. Στο μοντέλο, υποθετικοί ασθενείς θα υποβάλλονταν σε δοκιμές ρουτίνας για μεταλλάξεις στα γονίδια KCNJ11 ή ABCC8 σε ηλικία 6 ετών, η οποία αντιπροσωπεύει τη μέση ηλικία κατά την οποία πραγματοποιήθηκε η δοκιμή μέσω του μητρικού διαβήτη νεογνών του Πανεπιστημίου του Σικάγου. Μετά από γενετικούς ελέγχους, τα παιδιά που βρέθηκαν να έχουν θεραπεύσιμες μεταλλάξεις υποβλήθηκαν σε μια προσπάθεια αλλαγής της θεραπείας με ινσουλίνη προς σουλφονουλουρία. Όλοι οι ασθενείς στη συνέχεια αναλύθηκαν για τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη, με βάση διαφορετικά επίπεδα γλυκαιμικού ελέγχου.

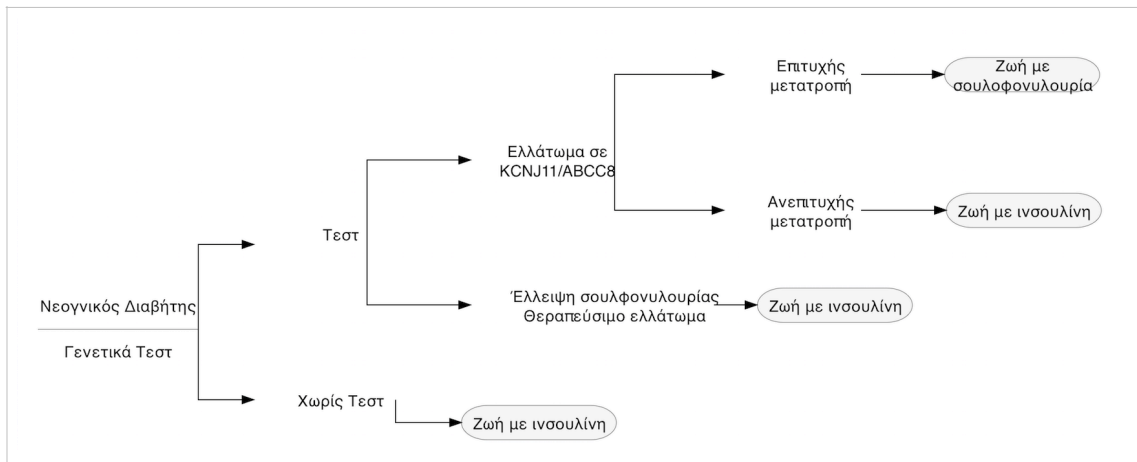
Η επίδραση στην ποιότητα ζωής (QUALY) που προκύπτει από γενετικές εξετάσεις συνδέεται με την άμεση επίδραση ποιότητας ζωής των εναλλακτικών θεραπειών καθώς και με τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Για την άμεση επίδραση ποιότητας ζωής, συντηρητικά υποθέτουμε ότι η χρησιμότητα υγιεινής (μια συνέχιση για την οποία η βέλτιστη υγεία αποδίδεται σε τιμή 1,0 και η υγεία που κρίνεται ισοδύναμη με το θάνατο αποδίδεται σε τιμή για ζωή με διαβήτη τύπου 1 που απαιτεί η ινσουλίνη χωρίς επιπλοκές είναι 0,86. Υποστηρίχθηκε επίσης ότι η μετατροπή στη θεραπεία με σουλφονουλουρία θα βελτίωνε τη χρησιμότητα κατά 0,10 σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες σε ηλικιωμένους ενήλικες με

διαβήτη τύπου 2 . Τα βοηθητικά προγράμματα χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της διάρκειας ζωής (QALYs) με βάση την ελάχιστη χρησιμότητα. (Greeley et al 2011).

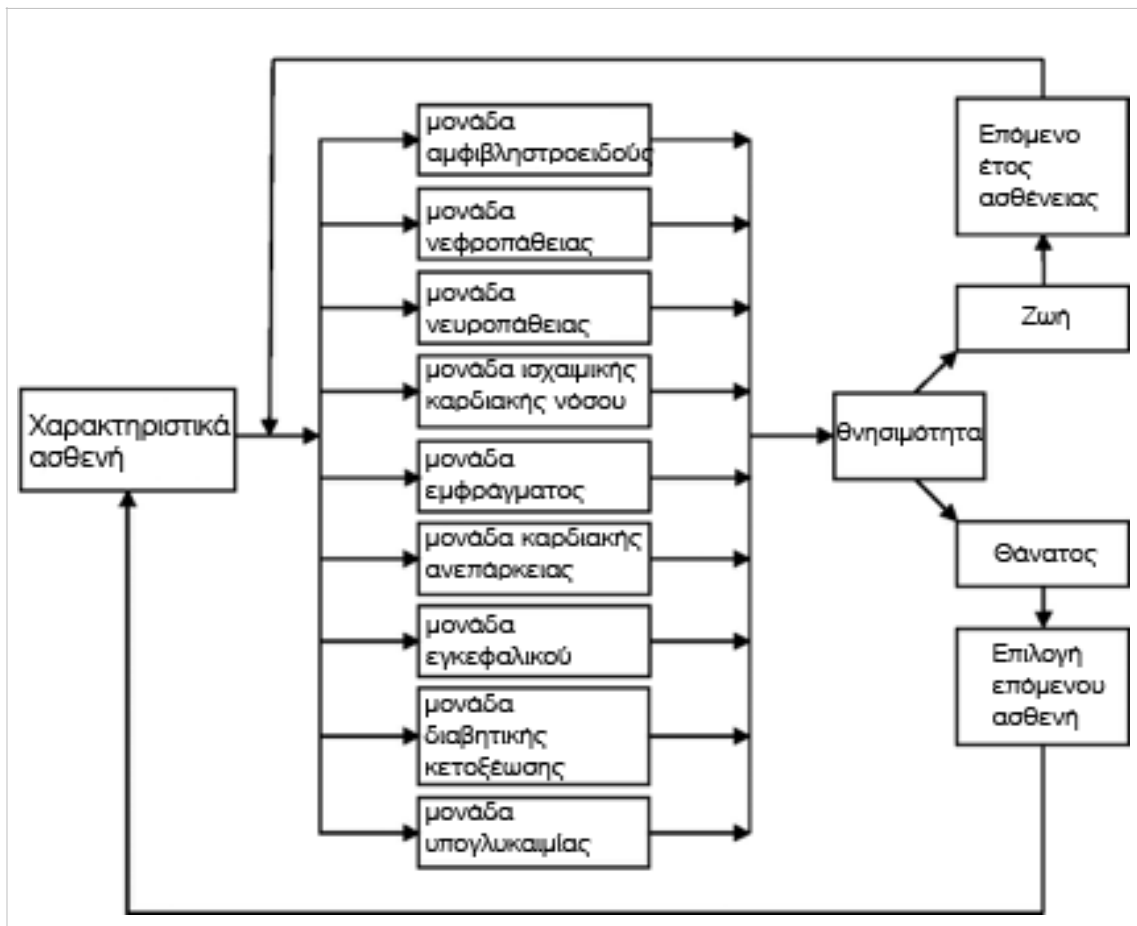
Το κόστος των γενετικών εξετάσεων βασίζεται στο εγκεκριμένο εργαστηριακό κόστος για τον προσδιορισμό της αλληλουχίας (genetic sequencing) των γονιδίων KCNJ11 και ABCC8 (\$ 705 και \$ 2.110 Athena Diagnostics, Worcester, MA). Παρόλο που η κλινική μετάβαση από την ινσουλίνη σε σουλφονουλουρίες μπορεί να γίνει σε εξωτερική βάση, ενσωματώσαμε το κόστος για μια εισαγωγή 4 ημερών στο νοσοκομείο.

Πέρα από το κόστος μιας δοκιμής και μετάβασης, έγιναν μια σειρά από υποθέσεις σχετικά με το κόστος ζωής με ινσουλίνη ή σουλφονουλουρία. Και για τις δύο θεραπείες, η χρήση φαρμάκων συνδέεται με το βάρος των ασθενών. Τα μέσα βάρη για την ηλικία προέκυψαν από τα πρότυπα κέντρα ανάπτυξης κέντρων ελέγχου νόσου. Η τιμή μιας μονάδας ινσουλίνης βασίστηκε στην ινσουλίνη glargine. Αντιστοιχήθηκαν επίσης το ποσοστό των ατόμων που χρησιμοποιούν αντλίες ινσουλίνης ή ενέσεις πολλαπλών δόσεων ινσουλίνης βάσει εκτιμήσεων από το μητρώο διαβητικών των Η.Π.Α. Τέλος, η χρήση της δοκιμαστικής ταινίας γλυκοζυλίωσης, που βασίζεται επίσης στην εμπειρία του μητρώου των Η.Π.Α., υποτίθεται ότι είναι διαφορετική για τους χρήστες ινσουλίνης (έξι / ημέρα) και σουλφονουλουρίας (τρεις / ημέρα).

Εκτός από αυτές τις άμεσες δαπάνες, υπολογίστηκε ο χρόνος που συνδέεται με τη φροντίδα του διαβήτη που παρέχουν οι γονείς για παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών. Το έμμεσο κόστος της φροντίδας του διαβήτη εκτιμήθηκε από το χρόνο που δαπανάται χρησιμοποιώντας τις δοκιμαστικές ταινίες (5 λεπτά / δοκιμαστική ταινία). Δεν έγιναν υποθέσεις σχετικά με τις διαφορές στις χαμένες εργάσιμες ημέρες για ασθενείς που χρησιμοποιούν σουλφονουλουρίες ή ινσουλίνη λόγω έλλειψης υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Όλα τα έξοδα εκφράστηκαν σε δολάρια ΗΠΑ το 2008.



Διάγραμμα 5.α Δέντρο αποφάσεων



Διάγραμμα 5.β Μοντέλο εξομίωσης περιπλοκών

5.2β Αποτελέσματα

Η επίπτωση στην υγεία στο δείγμα που ακολουθεί γενετικές εξετάσεις ρουτίνας είναι θετική όσον αφορά την εμφάνιση άλλων παθήσεων ως αποτέλεσμα τις μακροπρόθεσμης χρήσης ινσουλίνης. Η ποιότητα ζωής βρέθηκε βελτιωμένη σε βάθος χρόνου (0,32 στη 10ετία και 0,70 στη 30ετία). Υπήρξε επίσης μείωση όσον αφορά τα συνολικά κόστη ως συνέπεια της αλλαγής φαρμακευτικής αγωγής. Ως συνέπεια υπήρξε βελτίωση στο δείκτη σταδιακής αύξησης κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER).

Εκτός από την παραγωγή οφέλη για την υγεία, η πολιτική γενετικών δοκιμών φαίνεται να μειώνει το μέσο συνολικό κόστος ήδη από τα 10 χρόνια μετά τη δοκιμή κατά 12.528 δολάρια, αυξάνονόμενο σε 30.437 δολάρια στα 30 χρόνια . Σε όλες τις υποκατηγορίες κόστους, η πολιτική γενετικών δοκιμών προκάλεσε εξοικονόμηση κόστους μετά τη γενετική εξέταση και τη μετάβαση στη θεραπεία με σουλφονουλουρία.

Αποτελέσματα	Χρονικό πλαίσιο σε χρόνια	Σενάριο με γενετικό τεστ	Σενάριο χωρίς γενετικό τεστ	Διαφορές
Τύφλωση %	10	0.00	0.00	0
	20	0.24	0.32	-0.08
	30	2.89	4.00	-1.11
νεφρική νόσος τελικού σταδίου, %	10	0.00	0.00	0
	20	0.00	0.00	0
	30	0.30	0.48	-0.18
ακρωτηριασμός, %	10	0.00	0.00	0
	20	1.98	2.03	-0.05
	30	7.59	8.02	-0.43
Εμφραγμα μυοκαρδίου, %	10	0.54	0.60	-0.06
	20	1.18	1.27	-0.09
	30	1.91	2.05	-0.14
Ισχαμική καρδιακή πάθηση, %	10	1.06	1.17	-0.11
	20	2.31	2.49	-0.18
	30	3.54	3.86	-0.32
Έμφραγμα, %	10	0.03	0.03	0
	20	0.06	0.06	0
	30	0.10	0.11	-0.01

Ζωντανός, %	10	99.50	99.50	0
	20	95.90	95.90	0
	30	87.50	87.90	-0.40
Γενετικές δοκιμές και κόστος θεραπείας, mean \$	10	28.708	30.891	-2.183
	20	49.201	57.220	-8.019
	30	63.483	75.546	-12.063
Κόστος επιπλοκών, mean \$	10	9.484	14.978	-5.494
	20	17.854	27.411	-9.557
	30	25.211	37.937	-12.726
Έμμεσα κόστη, mean \$	10	21.065	25.916	-4.851
	20	24.550	30.204	-5.654
	30	24.550	30.204	-5.654
Συνολικά κόστη, mean \$	10	59.256	71.784	-12.528
	20	91.601	114.828	-23.227
	30	113.233	143.670	-30.437
QALYs, mean	10	7.64	7.32	0.32
	20	13.18	12.63	0.55
	30	16.99	16.29	0.70
ICER (\$/QALY)	10	-39150		
	20	-42230.91		
	30	-43481.43		

Πίνακας 5.γ Μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας σε διαβήτη

6. Καρκίνος του πνεύμονα

6.1 Κλινική ανάλυση

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πιο θανατηφόρα μορφή καρκίνου στους άντρες και η επίπτωση τους έχει αυξανόμενη τάση τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Ο καρκίνος του πνεύμονα έχει υψηλό οικονομικό κόστος και μεγάλη οικονομική επιβάρυνση. Στην Ιταλία η συνολική επιβάρυνση υπολογιστική το 2013 σα €16,5 δις ακολουθώντας τη Γερμανία και τη Γαλλία. Στα κόστη περιλαμβάνονται **κόστη ευκαιρίας για τους ασθενείς** και άμεσα κόστη συνδεδεμένα με την περίθαλψη των ασθενών.

Το κόστος ζωής ανά ασθενή που αποδίδεται σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), ήταν στην Ιταλία 41.447 ευρώ, στη Γαλλία 54.936 ευρώ, την Ισπανία 65.424 ευρώ και τη Γερμανία 71.508 ευρώ.



Διάγραμμα 6.α Δαπάνες Καρκίνου του πνεύμονα

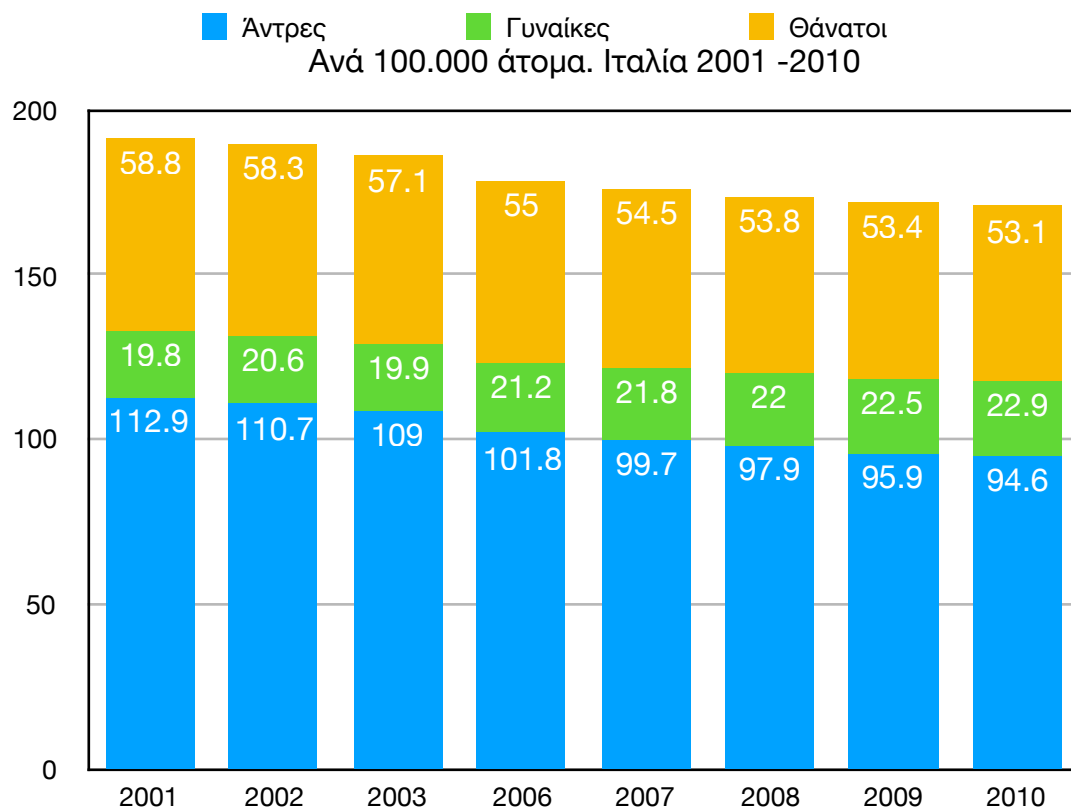
Εντός της ΕΕ, ο καρκίνος του πνεύμονα αντιπροσώπευε το ένα πέμπτο του συνόλου των θανάτων από καρκίνο.

Το 2014, πάνω από το ένα τέταρτο του πληθυσμού πέθαναν από καρκίνο του πνεύμονα στην ΕΕ-28, λίγο πάνω από το ένα πέμπτο (20,1%) όλων των θανάτων από καρκίνο και 5,5% του συνολικού αριθμού θανάτων. Το μερίδιο όλων των θανάτων που αποδόθηκαν στον καρκίνο του πνεύμονα ήταν 7,5% στους άνδρες, περισσότερο από το διπλάσιο του ποσοστού (3,5%) που καταγράφηκε για τις γυναίκες.

Μεταξύ των κρατών μελών της ΕΕ, το μερίδιο του συνολικού αριθμού θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα έφθασε στο ανώτατο όριο στις Κάτω Χώρες (7,5%) και στη Δανία (7,4%), σε αντίθεση με τα μερίδια κάτω του 3,5% στη Λετονία και τη Λιθουανία (και 3,4%)., καθώς και της Βουλγαρίας (3,2%). Το υψηλό ποσοστό των συνολικών θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα στις Κάτω Χώρες αντανάκλα το γεγονός ότι η χώρα αυτή κατέλαβε τη δεύτερη θέση για τους άνδρες και την τρίτη για τις γυναίκες (9,3% και 5,8% αντίστοιχα). το ποσοστό των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα στους άνδρες ήταν υψηλότερο στην Ελλάδα στο 9,8% και στις γυναίκες ήταν υψηλότερο στην Ιρλανδία (6,1%) και στη Δανία (6,9%).

Το 2014, ο τυποποιημένος αριθμός θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα στην ΕΕ-28 ήταν 54,4 ανά 100.000 κατοίκους. Μια ανάλυση ανά φύλο και ηλικία δείχνει μεγάλες διαφορές στα τυποποιημένα ποσοστά θνησιμότητας για καρκίνο του πνεύμονα: για τους άνδρες το ποσοστό ήταν 85,0 ανά 100.000 κατοίκους, περίπου 2,7 φορές υψηλότερο από αυτό των γυναικών (31,3 ανά 100.000 κατοίκους). Όπως είναι χαρακτηριστικό για τους καρκίνους στο σύνολό τους, ο τυποποιημένος αριθμός θανάτων για καρκίνο του πνεύμονα για άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω (198,2 ανά 100.000 κατοίκους) ήταν πολλές φορές υψηλότερος από ό, τι για τους νεότερους, για τα άτομα ηλικίας κάτω των 65 το ποσοστό ήταν 19,6 ανά 100 000 κατοίκους.

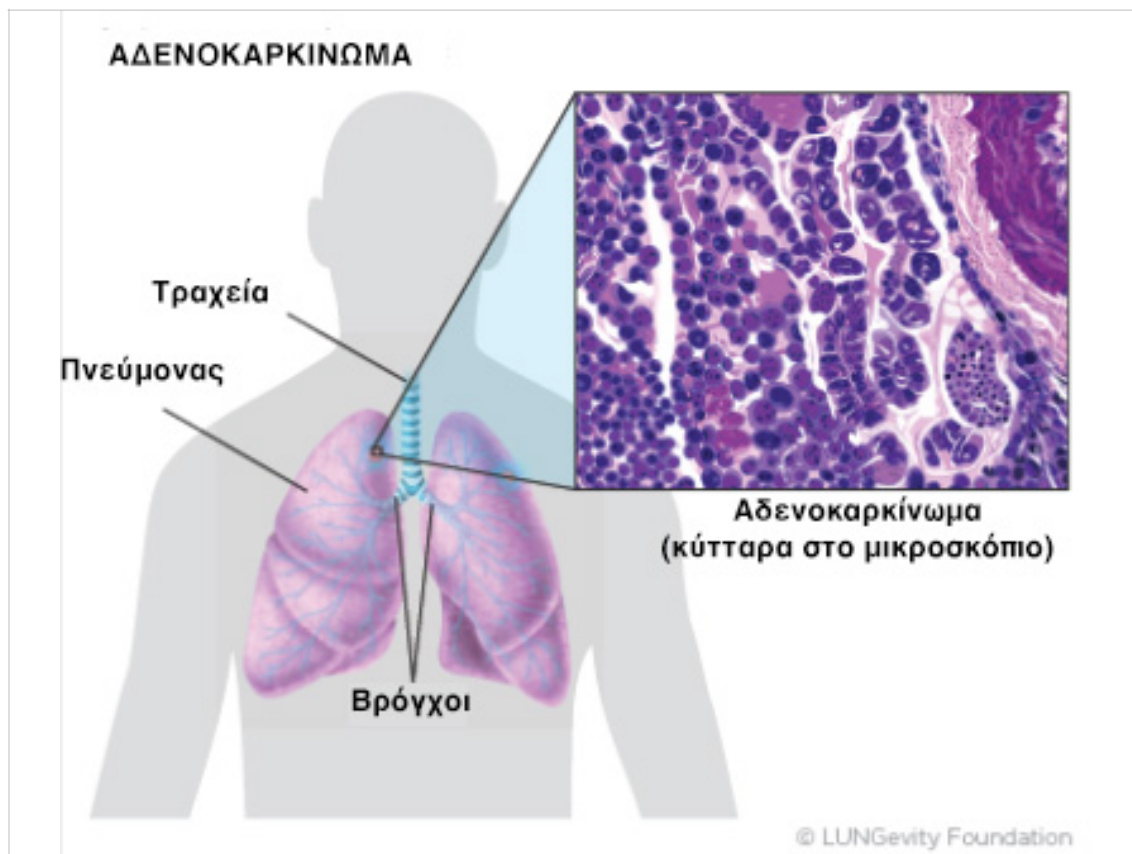
Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC) είναι ο συνηθέστερος τύπος καρκίνου του πνεύμονα, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 85% όλων των περιπτώσεων. Τα τελευταία χρόνια, η αναγνώριση ότι το NSCLC δεν αντιπροσωπεύει μια μοναδική οντότητα ασθένειας αλλά μάλλον μια συλλογή διακεκριμένων μοριακά καθοδηγούμενων νεοπλασμάτων έχει μετατοπίσει το τοπίο της θεραπείας σε μια εξατομικευμένη προσέγγιση (personalised medicine approach) που βασίζεται στις μοριακές μεταβολές του όγκου του ασθενούς.(Suda et.al 2016)



Διάγραμμα 6.β Καρκίνος Ιταλία
 Πηγή: Eurostat

6.1 Αξιολόγηση ασθενούς με αδеноκαρκίνωμα

Το αδеноκαρκίνωμα είναι ένας υποτύπος μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC). Έχει την τάση να αναπτύσσεται σε μικρότερους αεραγωγούς, όπως τα βρογχιόλια, και συνήθως βρίσκεται περισσότερο κατά μήκος των εξωτερικών άκρων των πνευμόνων.



Εικόνα 6.γ Μικροσκοπική απεικόνιση αδеноκαρκινώματος

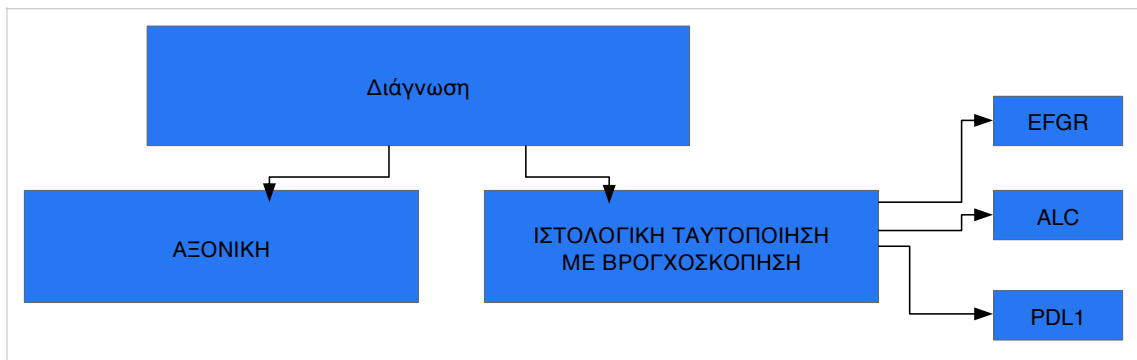
Το αδеноκαρκίνωμα είναι ένας καρκίνος που αρχίζει στα κύτταρα στους αδένες. Τα αδενικά κύτταρα βρίσκονται στους πνεύμονες και σε κάποια άλλα εσωτερικά όργανα. Οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού, του παγκρέατος, του προστάτη και του παχέος εντέρου είναι επίσης αδеноκαρκινώματα. Μόνο αδеноκαρκίνωμα που αρχίζει στους πνεύμονες θεωρείται καρκίνος του πνεύμονα (Dong et.al. 2016).

Το αδеноκαρκίνωμα αντιπροσωπεύει το 40% όλων των καρκίνων του πνεύμονα, παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες και τείνει να αναπτύσσεται πιο αργά από άλλους καρκίνους του πνεύμονα. Οι περισσότεροι καρκίνοι του πνεύμονα σε άτομα που δεν έχουν καπνίσει ποτέ είναι αδеноκαρκινώματα.

Η αξιολόγηση του ασθενούς χωρίζεται σε τρία βήματα. Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει την διάγνωση του προβλήματος μέσω διαγνωστικών εξετάσεων. Στο δεύτερο βήμα πραγματοποιείται το staging, η διαδικασία δηλαδή καθορισμού του

μεγέθους και του σημείου που βρίσκεται ο καρκινικός όγκος. Η σταδιοποίηση περιγράφει τη σοβαρότητα του καρκίνου ενός ατόμου με βάση το μέγεθος του αρχικού (πρωτεύοντος) όγκου καθώς και την έκταση που ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στο σώμα. Κατόπιν επιλέγεται η κατάλληλη θεραπεία ανάλογα με τα αποτελέσματα του προηγούμενου βήματος.

Αφού γίνει η διάγνωση (διάγραμμα 4.δ) εκτελείται αξονική και ιστολογική ταυτοποίηση με βρογχοσκόπηση. Η αξονική είναι μια απεικονιστική ακτινολογική διαγνωστική μέθοδος που χρησιμοποιεί ακτίνες X και με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή κόβει το σώμα σε οριζόντιες φέτες (εγκάρσιες τομές) παρέχοντας τις αντίστοιχες εικόνες. Αποτελεί μια πολύ λεπτομερή εξέταση που επιτρέπει τη διάκριση των ανατομικών δομών του σώματος. Αποτελεί οδηγό για τη εντοπισμό των περιοχών ενδιαφέροντος. Με την ιστολογική ταυτοποίηση(βιοψία) προκύπτουν τα πρώτα συμπεράσματα και οι βασικοί βιοδείκτες ώστε να ταυτοποιηθούν κάποια βασικά χαρακτηριστικά της ασθένειας και η τοποθέτηση του ασθενούς στην κατάλληλη θεραπευτική ομάδα.



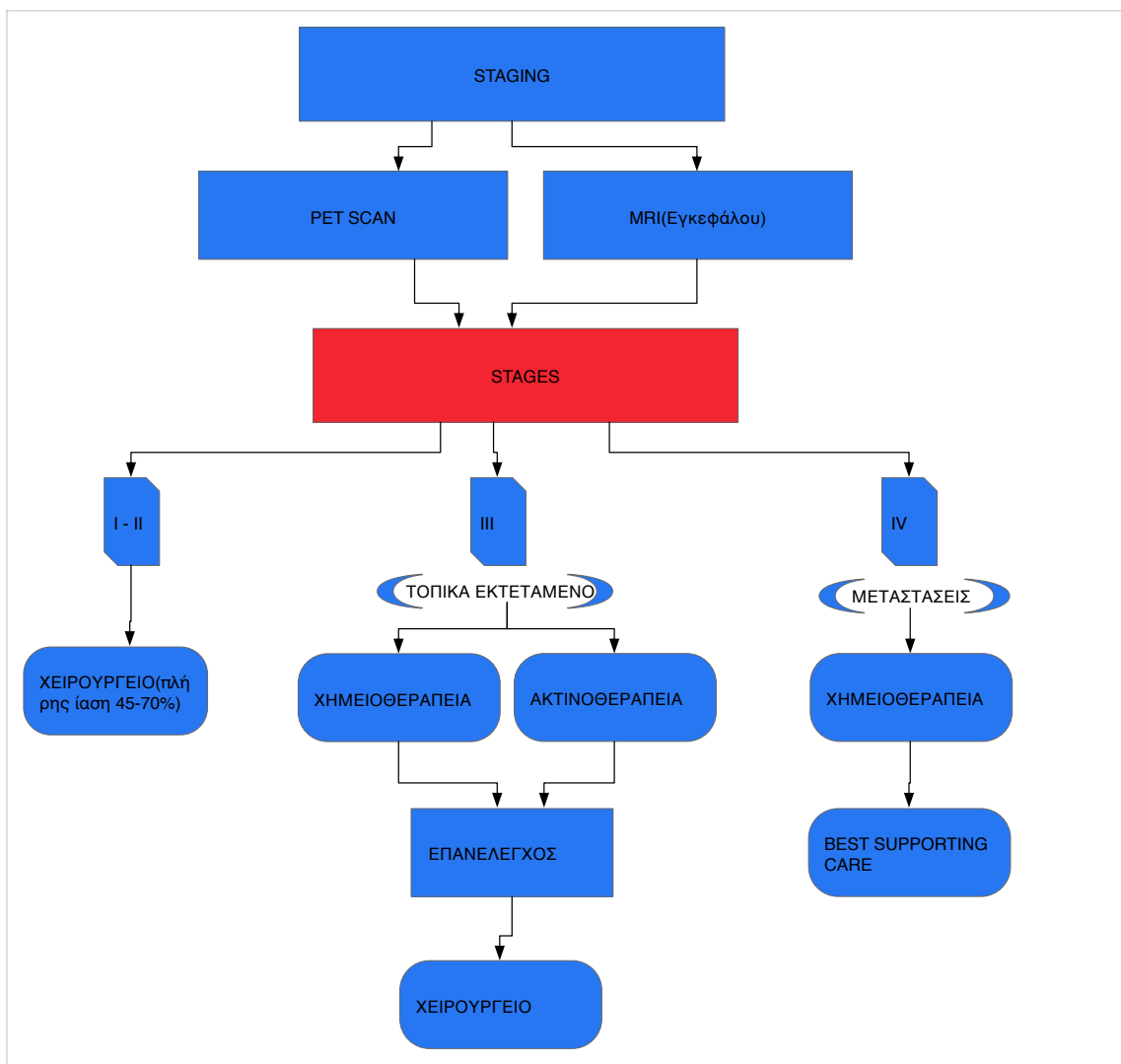
Διάγραμμα 6.δ Διαχείριση Καρκίνου Πρώτο Βήμα

Στη συνέχεια πραγματοποιείται η σταδιοποίηση του καρκίνου(staging) (Διάγραμμα 6.δ). Σταδιοποίηση του καρκίνου είναι η διαδικασία προσδιορισμού της έκτασης στην οποία έχει αναπτυχθεί ένας καρκίνος. Η σύγχρονη πρακτική είναι να εκχωρήσουμε έναν αριθμό από τον I έως τον IV σε έναν καρκίνο, με το I να είναι ένας απομονωμένος καρκίνος και ο IV να είναι ένας καρκίνος ο οποίος έχει εξαπλωθεί στο όριο του μέτρου αξιολόγησης. Το στάδιο λαμβάνει γενικά υπόψη το μέγεθος ενός όγκου, είτε έχει εισβάλει σε παρακείμενα όργανα, πόσα περιφερειακά (κοντινά) λεμφογάγγλια έχει εξαπλωθεί και αν έχει εμφανιστεί σε πιο απομακρυσμένες θέσεις (μεταστατικές). Η σταδιοποίηση γίνεται με **PET SCAN και MRI**.

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (**PET**) χρησιμοποιεί μικρές ποσότητες ραδιενεργών υλικών, μια ειδική φωτογραφική μηχανή και έναν υπολογιστή που βοηθά στην αξιολόγηση των λειτουργιών οργάνων και ιστών. Με τον εντοπισμό των

μεταβολών του σώματος σε κυτταρικό επίπεδο, το PET μπορεί να ανιχνεύσει την πρώιμη εμφάνιση της νόσου πριν γίνει εμφανές σε άλλες εξετάσεις απεικόνισης.

Το **MRI** είναι μια ιατρική τεχνική απεικόνισης που χρησιμοποιείται στην ακτινολογία για να σχηματίσουν εικόνες της ανατομίας και των φυσιολογικών διεργασιών του σώματος. Οι σαρωτές μαγνητικής τομογραφίας χρησιμοποιούν ισχυρά μαγνητικά πεδία, κλίσεις μαγνητικού πεδίου και ραδιοκύματα για τη δημιουργία εικόνων των οργάνων στο σώμα.



Διάγραμμα 6.ε Διαχείριση Καρκίνου Δεύτερο Βήμα

Στάδιο 0: καρκίνωμα in situ, μη φυσιολογικά κύτταρα που αναπτύσσονται στη φυσιολογική τους θέση ("in situ" από τη λατινική ως "στη θέση του").

Στάδιο I: Οι καρκίνοι εντοπίζονται σε ένα μέρος του σώματος. Ο καρκίνος του σταδίου I μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά εάν είναι αρκετά μικρός.

Στάδιο II: οι καρκίνοι είναι τοπικά προχωρημένοι. Ο καρκίνος του σταδίου II μπορεί να αντιμετωπιστεί με χημειοθεραπεία, ακτινοβολία ή χειρουργική επέμβαση.

Στάδιο III: Στο στάδιο αυτό οι καρκινικοί όγκοι είναι επίσης τοπικά προχωρημένοι. Το αν ο καρκίνος ορίζεται ως το στάδιο II ή το στάδιο III μπορεί να εξαρτάται από τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου. για παράδειγμα, στη νόσο του Hodgkin, το στάδιο II υποδεικνύει προσβεβλημένους λεμφαδένες μόνο στη μία πλευρά του διαφράγματος, ενώ το στάδιο III δείχνει τους προσβεβλημένους λεμφαδένες πάνω και κάτω από το διάφραγμα. Επομένως, τα ειδικά κριτήρια για τα στάδια II και III διαφέρουν ανάλογα με τη διάγνωση. Το στάδιο III μπορεί να αντιμετωπιστεί με χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση.

Στάδιο IV: Οι καρκίνοι έχουν συχνά εξαπλωθεί σε άλλα όργανα ή σε όλο το σώμα. Ο καρκίνος στο στάδιο IV μπορεί να αντιμετωπιστεί με χημειοθεραπεία, ακτινοβολία ή χειρουργική επέμβαση. Παρά τη θεραπεία, ο ρυθμός θνησιμότητας ενός ασθενούς μπορεί να είναι σημαντικά υψηλότερος με τον καρκίνο σταδίου IV, π.χ. ο καρκίνος μπορεί να προχωρήσει για να γίνει τερματικός.

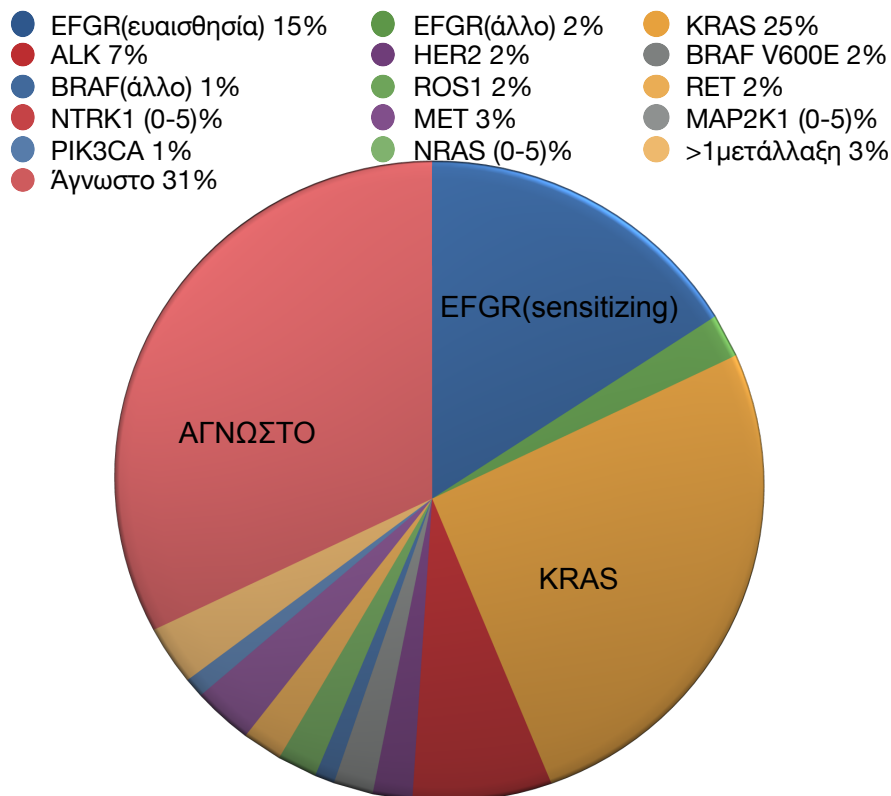
Στάδιο V: Το στάδιο V χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με όγκο Wilms, στους οποίους εμπλέκονται αμφότεροι οι νεφροί κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Περίπου το 5% των ασθενών με όγκο Wilms είναι στο στάδιο V στη διάγνωση. Ένας καρκίνος μπορεί επίσης να χαρακτηριστεί ως επαναλαμβανόμενος, που σημαίνει ότι εμφανίστηκε και πάλι μετά από ύφεση ή μετά την εξάλειψη όλων των ορατών όγκων. Η επανάληψη μπορεί να είναι τοπική, δηλαδή να εμφανίζεται στην ίδια θέση με την αρχική ή μακρινή, που σημαίνει ότι εμφανίζεται σε διαφορετικό μέρος του σώματος. (Hollander et.al. 2017)

6.2 Αδενοκαρκίνωμα και βιοδείκτες

Ο καρκίνος του πνεύμονα περιγράφει πολλούς διαφορετικούς τύπους καρκίνου που ξεκινούν από τον πνεύμονα. Υπάρχουν δύο τρόποι διάκρισης του τύπου καρκίνου στο συγκεκριμένο όργανο.

- **Ιστολογική εξέταση.** Το αδενοκαρκίνωμα είναι ιστολογικός υποτύπος μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Άλλοι υποτύποι μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα περιλαμβάνουν τον πλακώδη καρκίνο του πνεύμονα, τον μεγάλο κυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και ορισμένους σπανιότερους τύπους. Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (SCLC) είναι ο άλλος κύριος τύπος καρκίνου του πνεύμονα.
- **Προφίλ βιοδεικτών** (που ονομάζεται επίσης μοριακό προφίλ, γονιδιωματικό προφίλ ή προφίλ υπογραφής) - περιγράφει τις μεταλλάξεις ή τα χαρακτηριστικά, καθώς και κάθε άλλο μοναδικό βιοδείκτη, που βρίσκεται στον καρκίνο ενός ατόμου που επέτρεψε στο καρκίνο να αναπτυχθεί.

Ο καρκίνος του πνεύμονα ενός ατόμου μπορεί να έχει ή να μην έχει μία από τις πολλές γνωστές μεταλλάξεις που προκαλούν καρκίνο. Οι ερευνητές σημειώνουν



Διάγραμμα 6.ε Μεταλλάξεις οδηγού στο αδενοκαρκίνωμα

πρόοδο στην κατανόηση των μεταλλάξεων στο αδενοκαρκίνωμα. Αρκετές θεραπείες που στοχεύουν αυτές τις μεταλλάξεις εγκρίνονται για χρήση ως θεραπεία πρώτης γραμμής και επακόλουθες θεραπείες στο αδενοκαρκίνωμα και άλλες μελετώνται σε κλινικές δοκιμές.(National Cancer Institute)

Ακολουθούν οι μεταλλάξεις οδηγού που έχουν ταυτοποιηθεί για το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα αυτή τη στιγμή:

Όλα τα όργανα και οι ιστοί στο σώμα αποτελούνται από κύτταρα και κάθε ένα από αυτά τα κύτταρα περιέχει χιλιάδες γονίδια. Τα γονίδια αποτελούνται από το DNA, το οποίο είναι ένας ειδικός κώδικας που χρησιμοποιείται για την τελική παραγωγή πρωτεϊνών που έχουν συγκεκριμένες λειτουργίες στα κύτταρα. Είναι σημαντικό για κάθε γονίδιο να έχει τον σωστό κώδικα DNA ή οδηγίες για την παρασκευή της πρωτεΐνης του. Όταν το DNA είναι σωστό, η πρωτεΐνη είναι σε θέση να εκτελέσει τη σωστή λειτουργία (Pass et.al. 2018).

Όταν ένα γονίδιο έχει ένα σφάλμα στο DNA του, λέγεται ότι είναι μεταλλαγμένο. Οι μεταλλάξεις συμβαίνουν συχνά και κανονικά το σώμα μπορεί να τις διορθώσει. Ωστόσο, ανάλογα με το πού σε ένα γονίδιο προέκυψε η μετάλλαξη, η μετάλλαξη μπορεί να γίνει μέρος του σχεδίου του κυττάρου. Με τον καιρό μια συσσώρευση μεταλλάξεων μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό ενός όγκου. Οι μεταλλάξεις που μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο ονομάζονται μεταλλάξεις οδηγού.

6.2 Pdl 1 και λήψη αποφάσεων

Το PD-1 αρχικά θεωρήθηκε ότι είναι ένα μόριο που ρυθμίζει τον κυτταρικό θάνατο, αλλά τώρα αναγνωρίζεται ως ένας βασικός υποδοχέας αναστολής ελέγχου του ανοσοποιητικού σημείου. Ο αποκλεισμός του PD-1 ή ενός από τους προσδέτες PD-L1, που προκαλείται από αντισώματα, απομακρύνει τις κατασταλτικές επιδράσεις του PD-L1 σε κυτταροτοξικά T-κύτταρα με αποκατάσταση της ανοσίας του ξενιστή έναντι του όγκου. Για ορισμένους ασθενείς, αυτή η θεραπευτική προσέγγιση μπορεί να ελέγξει ή να εξαλείψει προχωρημένα κακοήθη νεοπλάσματα.

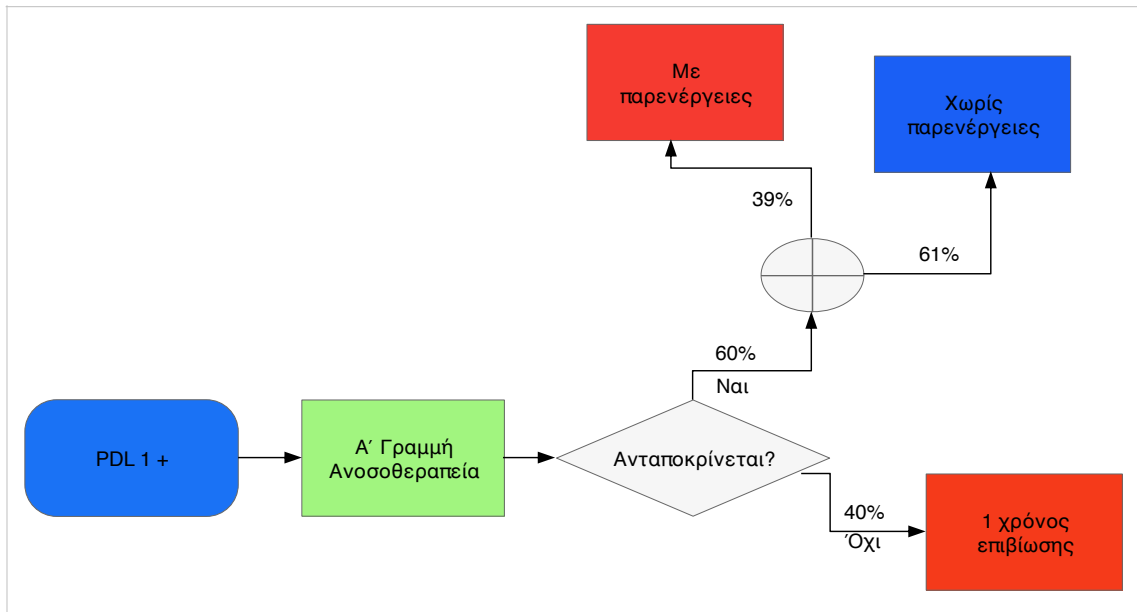
Ασθενείς με μετάλλαξη TP53 ή KRAS ειδικά όταν εμφανίζεται συνδυαστικά φαίνεται να έχουν κλινικά θετική αντίδραση σε θεραπεία αποκλεισμού PD-1.

Το **TP53** είναι ένα γονίδιο που βοηθά στη διακοπή της ανάπτυξης των όγκων. Είναι γνωστό ως καταστολέας όγκων. Ένα γονίδιο καταστολής όγκων λειτουργεί όπως τα φρένα ενός αυτοκινήτου. Βάζει τα «φρένα» στα κύτταρα, έτσι δεν χωρίζουν πολύ γρήγορα. Αν υπάρχει μετάλλαξη TP53, το γονίδιο μπορεί να μην είναι σε θέση να ελέγξει την ανάπτυξη των κυττάρων σας. Η ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο.

Το **KRAS** (K-ras ή Ki-ras) είναι ένα γονίδιο που λειτουργεί ως διακόπτης ενεργοποίησης / απενεργοποίησης στην κυτταρική σηματοδότηση. Όταν λειτουργεί κανονικά, ελέγχει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Όταν μεταλλαχθεί, διακόπτεται η αρνητική σηματοδότηση. Έτσι, τα κύτταρα μπορούν να πολλαπλασιάζονται συνεχώς και συχνά αναπτύσσονται σε καρκίνο.

Στο μελάνωμα, το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (NSCLC) και τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, το PD-L1 IHC έχει εντοπιστεί σε ασθενείς με υψηλότερη πιθανότητα θεραπευτικής ανταπόκρισης σε ορισμένα φάρμακα. Στις ΗΠΑ, έχουν τεθεί τέσσερις τεκμηριωμένες εγκρίσεις από τον FDA για εμπορικές εξετάσεις που συνδέονται με συγκεκριμένα φάρμακα και τύπους καρκίνου. Μόνο το pembrolizumab έχει ενδείξεις που περιορίζονται σε όγκους που εκφράζουν PD-L1 (NSCLC και γαστρικό καρκίνο) και απαιτεί τη χρήση διαγνωστικού συντρόφου. Επί του

παρόντος, το PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Dako) είναι η μόνη αναγνωρισμένη από το FDA διαγνωστική ακολουθία και χρησιμοποιείται για την επιλογή ασθενών για θεραπεία με pembrolizumab (Reck & Rodriguez-Abreu 2016). Οι άλλες τρεις δοκιμές που έχουν εγκριθεί από τον FDA PD-L1 IHC είναι μια συμπληρωματική δοκιμασία που μπορεί να παρέχει στους γιατρούς περισσότερες πληροφορίες και να παρέχει υποστηρικτικά εργαλεία στην λήψη αποφάσεων και την ενημέρωση των ασθενών. (Tobias et. al. 2017).



Διάγραμμα 6.ζ NSCLC Δέντρο αποφάσεων

6.3 Ανάλυση ICER

Θα αναπτυχθεί παρακάτω η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του pembrolizumab έναντι της συνήθους χημειοθεραπείας για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του θετικού ως προς PD-L1 θετικού (> 50%) μεταστατικού πλακώδους και μη πλακώδους μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα στη Γαλλία.

Τον Ιανουάριο του 2017, η pembrolizumab - μια μονοκλωνική αντιβιοτική ουσία - που σχεδιάστηκε για να εμποδίσει τον προγραμματισμένο Death-1 (PD-1) υποδοχέα, έναν αρνητικό ρυθμιστή της αντικαρκινικής άμυνας των Τ κυττάρων - εγκρίθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού NSCLC. Η ουσία στοχεύει σε ενήλικες των οποίων οι όγκοι εκφράζουν PD-L1 με βαθμολογία όγκου $\geq 50\%$ (TPS), χωρίς μεταλλάξεις EGFR ή μεταθέσεις ALK. Μεταξύ των ασθενών με NSCLC, το 30,2% έχει βαθμολογία όγκου PD-L1 50% ή μεγαλύτερη και 86,5% δεν έχουν καρκινική μετάλλαξη EGFR ή ALK. Η έγκριση βασίστηκε σε ενδιάμεση ανάλυση του KEYNOTE-024, μιας διεθνούς, τυχαιοποιημένης, ανοιχτής και ενεργώς ελεγχόμενης δοκιμής φάσης III. Στις 9 Μαΐου 2016 (μέση διάρκεια παρακολούθησης: 11,2 μήνες), το KEYNOTE-024 κατέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της υπέρτασης και στη συνολική επιβίωση για ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (Q3W) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία Q3W (πέντε δοσολογίες βασισμένες σε λευκόχρυσο που επιλέχθηκαν από τον ερευνητή). Στον πληθυσμό της πρόθεσης για θεραπεία (ITT), το διάμεσο PFS(σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη) ήταν 10,3 μήνες (95% διάστημα εμπιστοσύνης) με αγωγή pembrolizumab και 6,0 μήνες (95% CI, 4,2-6,2) με χημειοθεραπεία (HR = 0,50, 95% CI 0,37-0,68, $p < 0,001$). Το εκτιμώμενο ποσοστό OS σε 6 μήνες ήταν 80,2% στον σκέλος pembrolizumab έναντι 72,4% στον βραχίονα χημειοθεραπείας (HR = 0,60, 95% CI 0,41-0,89, $p = 0,005$). (Chouaid et. al. 2018)

N=305	Κόσμη(2017 Ευρώ)	Διαφορά κόστους θεραπειών	QUALY	LYs	ICER(QUAL Y)	ICER(LYs)
Πλακώδες αδενοκαρκίνωμα γκρουπ(25%)						
SoC	63229		0.83	1.21		
pembrolizumab	125261	62032	1.57	2.14	83828	66702
Μη πλακώδες γκρουπ(75%)						
Soc	70790		1.04	1.56	1.02	
pembrolizumab	133966	63176	2.06	2.83	61938	49745

Πίνακας 6.η Ανάλυση αποτελεσμάτων

Σκοπός αυτής της οικονομικής αξιολόγησης ήταν να εκτιμηθεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας pembrolizumab έναντι χημειοθεραπείας (Site on care-SOC) με βάση την πλατίνα για τη θεραπεία πρώτης γραμμής των μεταστατικών πλακωδών και μη-πλακωδών ασθενών με NSCLC που εκφράζουν υψηλά επίπεδα PD-L1 $\geq 50\%$) στη Γαλλία.

Όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα 6.η αναλογία κόστους αποτελεσματικότητας είναι θετική. Στο γκρουπ των ασθενών με πλακώδες αδενοκαρκίνωμα η χρήση του φαρμάκου pembrolizumab έναντι της χημειοθεραπείας (Soc) δίνει διαφορά QUALY και LYs 0,7 και 0,93 αντίστοιχα. Το κόστος ανά QUALY και LY είναι 83828 και 66702. Σημαντικά βελτιωμένο αποτέλεσμα υπάρχει και στο γκρουπ των ασθενών με μη πλακώδες αδενοκαρκίνωμα. Η διαφορά QUALY και LYs είναι 1,02 και 1,27 και το ICER είναι είναι 61983 ανά QUALY και 49745 ανά LY.

Η διαφορά στο κόστος ανά θεραπεία είναι σημαντική 62.000 και 63000 περίπου για τους ασθενείς των δυο κατηγοριών και κατά συνέπεια θα πρέπει εξεταστεί η πρόθεση για πληρωμή(willingness to pay).

8. Επίλογος

8.1 Επιπλέον Έρευνα

8.1.α Big data και πληροφορική

Η αποτελεσματικότητα της ιατρικής ακρίβειας μπορεί να βελτιωθεί βασιζόμενη σε "βιοϊατρικά μεγάλα δεδομένα". Τα μεγάλα δεδομένα στην συγκεκριμένη περίπτωση αφορούν όλα τα σχετικά με την υγεία δεδομένα, τα οποία μπορούν να γίνουν διαλειτουργικά και έτσι να επιδεικνύουν προηγμένη εξόρυξη δεδομένων πρόβλεψης για σκοπούς σχετικούς με την υγεία. Τα βιοϊατρικά μεγάλα δεδομένα μπορούν να προέρχονται από πολλαπλές πηγές. Συνήθως, τα δεδομένα για την υγεία παράγονται όταν οι ασθενείς έρχονται σε επαφή με τις ιατρικές υπηρεσίες και στο πλαίσιο της ιατρικής έρευνας. Ωστόσο, αυτές οι συμβατικές πηγές μπορούν τώρα να εμπλουτιστούν με περιβαλλοντικά δεδομένα που αποκαλύπτουν την έκθεση των ασθενών στο ηλιακό φως ή τη ρύπανση, καθώς και δεδομένα σχετικά με τον τρόπο ζωής, τις συνήθειες και τις συμπεριφορές που συλλέγονται απευθείας από τους ασθενείς μέσω κινητών συσκευών ή από την ανάλυση μη δομημένων δεδομένων όπως το κοινωνικά δίκτυα.

Πολλαπλά (ή πολυπαραμετρικά) δεδομένα αυτού του είδους προσφέρονται για νέες αναλυτικές μεθόδους στην επιστήμη των δεδομένων, όπως η **εξόρυξη δεδομένων, η τεχνητή νοημοσύνη, η μηχανική μάθηση και η βαθιά εκμάθηση**. Όλα τα διαφορετικά είδη δεδομένων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να περιγράψουν το συνολικό προφίλ χαρακτηρίζεται πλέον ως ψηφιακός φαινότυπος. Μέσω του ψηφιακού φαινοτύπου, η αλληλεπίδραση ενός ατόμου με τις ψηφιακές τεχνολογίες επηρεάζει το πλήρες φάσμα της ανθρώπινης νόσου από τη διάγνωση, τη θεραπεία έως τη διαχείριση χρόνιων ασθενειών.

Η εφαρμογή σε μεγάλο σκέλος μιας διαδικασίας συλλογής δεδομένων από πολλαπλές πηγές παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες και εμπεριέχει συγκεκριμένα ρίσκα. Καταρχάς απαιτεί τη συνδρομή πολλών διαφορετικών ομάδων συμφερόντων και την συναίνεση της κοινωνίας. Η κεντρική διαχείριση μεγάλου όγκου ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων δημιουργεί σημαντικές υποχρεώσεις ασφαλείας και προαπαιτούν την δημιουργία αυστηρών ηθικών παραμέτρων για "σωστή" χρήση των δεδομένων αυτών. (the economic value of personalized medicine)

8.1.β Πρόληψη

Η ελαχιστοποίηση της εμφάνισης ασθενειών είναι η καλύτερη αντιμετώπιση τους. Σε συνδυασμό με την καλύτερη θεραπεία και φροντίδα η πρόληψη μπορεί να αποτελέσει και σε πολλές περιπτώσεις ήδη αποτελεί καθοριστικό παράγοντα.

Η πρόληψη μπορεί να πραγματοποιηθεί σε διάφορα επίπεδα:

Η πρωτογενής πρόληψη περιλαμβάνει τη μείωση της έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου, μέσω της νομοθεσίας, της ρύθμισης, της εκπαίδευσης και της αλλαγής της συμπεριφοράς, π.χ. η κατανάλωση αλκοόλ, η σωματική αδράνεια και η παχυσαρκία παράλληλα με την αποφυγή ή την ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε γνωστές καρκινογόνες ουσίες στο χώρο εργασίας, στο σπίτι και στο περιβάλλον και στον εμβολιασμό κατά των ογκογόνων ιών. Η πρωτογενής πρόληψη που συνεπάγεται την αφαίρεση των καρκινογόνων εκθέσεων μπορεί να έχει το πλεονέκτημα ότι θα αποφέρει οφέλη όχι μόνο για τη σημερινή γενιά αλλά και για τις μελλοντικές γενιές.

Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει τον έλεγχο του καρκίνου, την ανίχνευση προ-κακοήθων βλαβών και την ιατρική πρόληψη για τη διακοπή ή την αναστροφή της καρκινογόνου διεργασίας. Για τους καρκίνους του τραχήλου της μήτρας, του μαστού και του παχέος εντέρου είναι εφικτός ο αποτελεσματικός έλεγχος του καρκίνου όταν εφαρμόζεται σε πληθυσμιακό επίπεδο και σύμφωνα με τις καθιερωμένες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για τη διασφάλιση της ποιότητας. Η αποφυγή περιττής θεραπείας και η βελτιωμένη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του διαγνωστικού ελέγχου μπορεί να προέλθει από τον εντοπισμό υποομάδων υψηλού κινδύνου στον πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης βιολογικών δεικτών. Η χρήση τοπικής δικλοφενάκης και άλλων παρεμβάσεων για την πρόληψη του καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς με ακτινική υπερκεράτωση θα μπορούσε επίσης να θεωρηθεί ως δευτερογενής πρόληψη.

Η τριτογενής πρόληψη αποσκοπεί στην πρόληψη της υποτροπής της νόσου και στη βελτίωση της πρόγνωσης / επιβίωσης στους ήδη διαγνωσμένους καρκινοπαθείς. Μπορεί να περιλαμβάνει ιατρική πρόληψη, αλλά μπορεί να επικεντρώνεται όλο και περισσότερο στις προτάσεις που εξετάστηκαν προηγουμένως σε σχέση με την πρωτογενή πρόληψη (π.χ. διακοπή του καπνίσματος και αυξημένη σωματική δραστηριότητα). Για παράδειγμα, τόσο στον καρκίνο του μαστού όσο και στον ορθοκολπικό καρκίνο (Maharaj et.al. 2012), η σωματική δραστηριότητα μειώνει τον

κίνδυνο εμφάνισης της νόσου και τα υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας συνδέονται επίσης με τη βελτίωση της επιβίωσης.

8.2 Συμπεράσματα

Η ανακάλυψη νέων βιοδεικτών και η παροχή εξατομικευμένης φροντίδας αποτελούν προτεραιότητα για τον κλάδο της υγείας. Η διαδικασία ανεύρεσης, ανάπτυξης και έγκρισης νέων δοκιμών και νέων φαρμάκων που βασίζονται σε βιοδείκτες είναι πολύπλοκη, χρονοβόρα και δαπανηρή. Για τους λόγους αυτούς, η ανάπτυξη βιοδεικτών διευκολύνεται ολοένα και περισσότερο από την ανάπτυξη υποδομών που επιτρέπουν τη συνεργασία και την ανταλλαγή γνώσεων μεταξύ διαφόρων παραγόντων. Προς εξυπηρέτηση αυτών των σκοπών έχουν υπάρξει πρωτοβουλίες και από τις δύο πλευρές του ατλαντικού ώστε όλες οι σχετικές διαδικασίες να επιταχυνθούν ξεκινώντας από το ρυθμιστικό και το νομοθετικό πλαίσιο.

Η μοντελοποίηση κόστους-αποτελεσματικότητας αποτελεί πλέον κοινή πρακτική για τα φάρμακα και τις παρεμβάσεις στην υγεία και οι αποφάσεις πληρωμών από τα εθνικά συστήματα υγείας και από τις ιδιωτικές ασφαλιστικές γίνονται βάσει αυτών των μελετών.

Η οικονομική αξιολόγηση της ακρίβειας και της κλινικής αποτελεσματικότητας των βιοδεικτών θα πρέπει να είναι μια επαναληπτική διαδικασία και παραγωγή νέων αποδεικτικών στοιχείων συνεχής. Επομένως, η μοντελοποίηση και η συλλογή δεδομένων έχουν σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση της επίδρασης της χρήσης ενός διαγνωστικού τεστ στην κλινική πρακτική για το μακροπρόθεσμο κόστος και την υγεία των ασθενών. Η αξία της ανάλυσης πληροφοριών (data analytics) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να δοθεί προτεραιότητα στα προγράμματα έρευνας, εκτίμηση ανταγωνιστικών ελλείψεων στη βάση τεκμηρίωσης ενός φαρμάκου ακριβείας και με γνώμονα τις δυνατότητές τους να μειώνουν την αβεβαιότητα της απόφασης. (Gavan et.al. 2018).

Ωστόσο, το υψηλό κόστος μπορεί να αποδειχθεί βασικός περιορισμός για την προσβασιμότητα σημαντικού τμήματος του πληθυσμού σε εξατομικευμένες θεραπείες. Μέσω της στρωματοποίησης των ασθενών με ιατρικά και άλλα κριτήρια, τα διαγνωστικά τεστ μπορούν να προσφέρουν ουσιαστική αξία στην ογκολογία κατευθύνοντας τις θεραπείες προς εκείνους τους ασθενείς που θα αποκτήσουν τα μέγιστα οφέλη, τη μείωση των παρενεργειών όπως και μείωση του κόστους για

εκείνους τους ασθενείς τόσο για τους ίδιους όσο και του ευρύτερου οικονομικού συστήματος εφόσον δεν είναι πιθανό να επωφεληθούν ουσιαστικά από συγκεκριμένες θεραπείες υψηλής δαπάνης ή όχι(Tharigania et. al. 2012) .

Πηγές και βιβλιογραφία

1. Aaron N. Winn, MPP, Donatus U. Ekwueme, PhD, Gery P. Guy, Jr., PhD, Peter J. Neumann, ScD. Cost-Utility Analysis of Cancer Prevention, Treatment, and Control.
2. Alaina J. Brown, MD, Housestaff, Cornelia L. Trimble, MD, Associate Professor 2012. New technologies for cervical cancer screening.
3. Aleksandra Gentry-Maharaj, PhD, Senior Research Associate, Usha Menon, MD FRCOG, Professor in Gynaecological Oncology 2012. Screening for ovarian cancer in the general population.
4. Andrea Nicolini, Paola Ferrari, Michael J. Duffy 2017. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future.
5. Andreas von Bubnoff 2008. Next-Generation Sequencing: The Race Is On.
6. Angiogenesis Inhibitors. National Cancer Institute website. <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/angiogenesis-inhibitors-fact-sheet>. Reviewed October 7, 2011. Accessed November 30, 2017.
7. Anne Blanchard 2016. Mapping ethical and social aspects of cancer biomarkers.
8. Annetine C. Gelijns and Ethan A. Halm, Editors 1991. The Changing Economics of Medical Technology.
9. Berkeley and Los Angeles, California: University of California Press. Callahan, D. (2003). What Price Better Health? Hazards of the Research Imperative (Vol. 9).
10. "Biosociality, biocitizenship and the new regime of hope and despair: interpreting ""Portraits of Hope"" and the ""Mehmet Case"". *New Genetics and Society*, 30(4), 347-374. "
11. Booz Allen Hamilton 2018. Cost Drivers in the development and validation of biomarkers used in drug development.
12. Bradley A. Perkins et al 2017. Precision medicine screening using whole-genome sequencing and advanced imaging to identify disease risk in adults.
13. Chandra Shekhar Pareek 2011. Sequencing technologies and genome sequencing.
14. Christos Chouaid, Lionel Bensimon, Emilie Clay, Aurélie Millier, Laurie Levy-Bachelot, Min Huang, Pierre Levy 2018. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (> 50%) metastatic squamous and non-squamous.
15. Clinicaltrials.gov. US National Institutes of Health website. <http://clinicaltrials.gov>. Accessed November 30, 2017.
16. Commission staff working document on the use of 'omics' technologies in the development of personalised medicine. Brussels: European Commission. EC. (2013).
17. Cuzick, J., Dowsett, M., Pineda, S., et al. (2011). Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth

- factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol*, 29(32), 4273-4278.
18. D. Hammerl, M. Smid, A.M. Timmermans, S. Sleijfer, J.W.M. Martens, R. Debets. Breast cancer genomics and immuno-oncological markers to guide immune therapies.
 19. Daniel A. Goldstein, Jonathon Clark, Yifan Tu,, Jie Zhang, Fenqi Fang, Robert Goldstein, Salomon M. Stemmer, and Eli Rosenbaum 2017. A global comparison of the cost of patented cancer drugs in relation to global differences in wealth.
 20. Davies, C., Godwin, J., Gray, R., et al. (2011). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative,. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378(9793), 771-784.
 21. Deborah Levenson 2012. Genomic Testing Update Whole genome sequencing may be Worth the money.
 22. Diamandis, E. P. (2012). The failure of protein cancer biomarkers to reach the clinic: why, and what can be done to address the problem? *BMC Med*, 10, 87.
 23. Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg 2011. Hallmarks of Cancer: The Next Generation.
 24. EC 10/3/2016. Regulatory framework applicable in the field of personalised medicine.
 25. Effy Vayena, Urs Gasser. Between Openness and Privacy in Genomic.
 26. European Council conclusions on personalised medicine for patients. Publications Office of the European Union, Luxembourg: European Council. EC. (2015).
 27. Fleck, L. M. (2012). Pharmacogenomics and personalised medicine: wicked problems, ragged edges and ethical precipices. *New Biotechnology*, 29(6),
 28. Geronimus, Bound J, Keene D, Hicken M. 2007. Black-white differences in age trajectories of hypertension prevalence among adult women and men, 1999-2002.
 29. Hans Starkhammar, Chang, Ming-Cheng, Dana Gleib, Noreen Goldman, and Maxine Weinstein. National Research Council. 2007. Aspects on priority settings in cancer treatment and care .
 30. "Helen Blumen, MD, MBA Kathryn Fitch, RN, MEd Vincent Polkus, MSEM, MBA 2015. Comparison of Treatment Costs for Breast Cancer, by Tumor Stage and Type of Service."
 31. Hendrik Tobias Arkenau Sarah Cannon Research Institute. PD-L1 in Cancer: ESMO Biomarker Factsheet.
 32. Hirsch FR, Suda K, Wiens J, Bunn PA, Jr. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell-lung-cancer. *Lancet*. Sep 3 2016. 388(10048): 1012-1024.

33. Holly Janes, Marshall D. Brown, Margaret S. Pepe, and Ying Huang. An Approach to Evaluating and Comparing Biomarkers for Patient Treatment Selection.
34. <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx>
35. <https://academic.oup.com/annonc/article/28/9/2256/3868409>
36. <https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer/lung-adenocarcinoma>
37. <https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/>
38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30710066>
39. <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/assessing-cost-effectiveness>
40. <https://www.selectusa.gov/pharmaceutical-and-biotech-industries-united-states>
41. <http://www.clinicaltrials.gov>
42. John T. Schousboe, MD, PhD, Karla Kerlikowske, MD, MS, Andrew Loh, BA, and Steven R. Cummings, MD 2013. Personalizing Mammography by Breast Density and Other Risk Factors for Breast Cancer: Analysis of Health Benefits and Cost-Effectiveness.
43. Junko Takahashi and Noboru Yumoto, AIST Tsukuba 2008. Formulation of the basic grounds for health industry using biomarker database.
44. Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A. D. et al. Cancer Genome Atlas Research, (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 497(7447), 67-73.
45. Kathryn A. Phillips, PhD Julie Ann Sakowski, PhD, Julia Trosman, PhD, Michael P. Douglas, MS, Su-Ying Liang, PhD, and Peter Neumann, ScD . The economic value of personalized medicine tests: what we know and what we need to know.
46. Lovly, C., R. Doebele. 2014. NTRK1 (TRKA) Fusions in Lung Cancer. My Cancer Genome website. <https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/ntrk1/315/>. Revised May 23, 2014. Accessed November 30, 2018.
47. Lung Adenocarcinoma: The Evolving Role of Chemotherapy. Onclive website. <http://www.onclive.com/insights/nondriver-lung-adenocarcinoma/lung-adenocarcinoma-the-evolving-role-of-chemotherapy>. Posted July 5, 2017. Accessed December 13, 2017.
48. Lung Cancer Non-Small Cell: Stages. Cancer.Net website. <http://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/stages>. Approved August 20, 2017. Accessed November 30, 2017.
49. Magali Olivier, Monica Hollstein, and Pierre Hainaut 2010. TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use.
50. Marcel Wiesweg , Saskia Ting , Henning Reis , Karl Worm , Stefan Kasper 2012. Feasibility of preemptive biomarker profiling for personalised early clinical drug development at a Comprehensive Cancer Center.

51. "Margie Patlak and Sharyl Nass, Rapporteurs National Cancer Policy Forum Institute of Medicine 2006. Developing Biomarker-Based Tools for Cancer Screening."
52. Maria S. Poptsova 2014. Non-random DNA fragmentation in next-generation sequencing .
53. Marika Plolthner, Dana Ribbentrop, Jan-Phillipp Hartman, Martin Frank 2016. Cost-Effectiveness of Pharmacogenomic and Pharmacogenetic Test-Guided Personalized Therapies.
54. Marta Garcia Martinez de Lecea and Michael Rossbach 2012. Translational genomics in personalized medicine – scientific challenges en route to clinical practice.
55. Martin Frank et al 2013. Genome sequencing: a systematic review of health economic evidence.
56. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., and Csosmazi, M.D 2016. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 Positive false positive small-Cell Lung Cancer .
57. Michele Romeo and Laure Giamberini 2005. History of Biomarkers.
58. Mikyung Kelly Seol, John Cairns 2018. Do cancer biomarkers make targeted therapies cost-effective? A systematic review in metastatic colorectal cancer.
59. Milena Gasco, Shukri Shami and Tim Crook. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update.
60. Mina Georgieva, Joao P. da Silveira Nogueira Lima, Pedro Aguiar Jr., Gilberto de Lima Lopes Jr., Benjamin Haaland. Cost-effectiveness of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non- small cell lung cancer.
61. Mitchell G. Scott. When do new biomarkers make economic sense?
62. Mohsen Barooni, Nouzar Nakhaee, Reza Goudarzi, Mohammad Hassan Larry Zadeh 2016. Cost-Effectiveness Analysis of Breast Cancer Screening in Rural Iran. Nooshin Zehtab, Mohammad Jafari,
63. Mukesh Verma , Payal Patel and Mudit Verma 2011. Biomarkers in Prostate Cancer Epidemiology.
64. National Human Genome Research Institute 2016. The Cost of Sequencing a Human Genome.
65. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GuidelinesTM): Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2018-November 17, 2017. National Comprehensive Cancer Network, Inc. Accessed December 20, 2017.
66. NCI Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute website. <http://www.cancer.gov/dictionary>. Accessed November 30, 2017.

67. Next-Generation Sequencing for Disease Biomarkers. American laboratory 2015
68. Nick Bosanquet and Karol Sikora. The economics of cancer care in the UK.
69. Paul C. Boutros 2015. The path to routine use of genomic biomarkers in the cancer clinic.
70. Paying for personalized care: Cancer biomarkers and comparative effectiveness. Rahber Thariani, David L. Veenstra, Josh J. Carlson, Louis P. Garrison, Scott Ramsey 2012.
71. Personalised Medicine Conference 2016 Report. Publications Office of the European Union, Luxembourg: Directorate General for Research and Innovation, European Union. EC. (2016b).
72. Pierre-Carl Michaud, Eileen M. Crimmins Michael D. Hurd. The effect of job loss on health: Evidence from biomarkers.
73. Policy Issues for the Development and Use of Biomarkers in Health OECD 2011.
74. Rahber Thariania, David L. Veenstraa, Josh J. Carlsona, Louis P. Garrisona, Scott Ramseyb, Paying for personalized care: Cancer biomarkers and comparative effectiveness.
75. Ramalingham S, Pillai RN, Reinmuth N, Reck M. Chapter 44. First-line Systematic Therapy Options for Non-small Cell Lung Cancer. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti GV, eds. IASLC Thoracic Oncology, Second Edition. Philadelphia, PA: Elsevier 2018: 418-43. Accessed November 30, 2017."
76. Redecca Y Kim 2011. Genetic-based biomarkers and next-generation sequencing: the future of personalized care in colorectal cancer.
77. Ricciuti B, Baglivo S, et al. Osimertinib in patients with advanced epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive non-small cell lung cancer: rationale, evidence and place in therapy. Ther Adv Med Oncol. 2017 June 9(6): 387-404. doi: 10.1177/1758834017702820. Posted 2017 Apr 16. Accessed December 13, 2017."
78. Sairamesh Jakka and Michael Rossbach. An economic perspective on personalized medicine.
79. Sean P. Gavan, Alexander J. Thompson and Katherine Payne 2018. The economic case for precision medicine.
80. Shalini Kulasingam, PhD, Assistant Professor, Laura Havrilesky, MD, MHSc, Associate Professor. Health economics of screening for gynaecological cancers.
81. Siri Atma W. Greeley, MD, PHD, Priya M. John, MPH, Aaron N. Winn, MPP, Joseph Ornelas, MS, AM, DC, Rebecca B. Lipton, PHD, Louis H. Philipson, MD, PHD, Graeme I. Bell, PHD and Elbert S. Huang, MD, MPH. The Cost-Effectiveness of Personalized Genetic Medicine.

82. The biomarker benefit. The economist
83. The economist. REDUCING THE BURDEN: The economic and social costs of lung cancer in Italy.
84. The European Journal of Health Economics. The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain.
85. Time for a European initiative for research to prevent cancer: A manifesto for Cancer Prevention Europe (CPE)
86. Timothy Craig Allen, MD, JD. Payment for Cancer Biomarker Testing.
87. Towards an International Consortium for Personalised Medicine (IC PerMed). Brussels: European Commission. EC. (2016a).
88. Use of Biomarkers in Predicting Health and Mortality. Today research on Aging Issue 14, September 2008.
89. Washington, D.C.: Georgetown University Press. Callahan, D. (1990). What Kind of Life: The Limits of Medical Progress.
90. What is Non-Small Cell Lung Cancer? American Cancer Society website. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>. Revised May 16, 2016. Accessed November 30, 2017.
91. Zhong-Yi Dong, Wen-Zhao Zhong, Xu-Chao Zhang, Jian Su, Zhi Xie Si-Yang Liu, Hai-Yan Tu, Hua-Jun Chen, Yue-Li Sun, Qing Zhou, Jin-Ji Yang, Xue-Ning Yang, Jia-Xin Lin, Hong-Hong Yan, Hao-Ran Zhai, Li-Xu Yan, Ri-Qiang Liao, Si-Pei Wu, and Yi-Long Wu 2016. Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma.
92. Zsuzsanna Hollander PhD DeMarco, Sadatsafavi, McManus, Sin 2017. Biomarker Development in COPD: Moving From P Values to Products to Impact Patient Care.

Παράρτημα

Φάρμακο	Θεραπευτικό πεδίο	Βιοδείκτης	Label Sections
<u>Abacavir</u>	Antivirals	HLA-B*5701	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions, Patient Counseling Information
<u>Aripiprazole</u>	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology, Dosage and Administration
<u>Arsenic Trioxide</u>	Oncology	PML/RAR α	Boxed Warning, Clinical Pharmacology, Indications and Usage, Warnings
<u>Atomoxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Atorvastatin</u>	Metabolic and Endocrinology	LDL receptor	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Azathioprine</u>	Rheumatology	TPMT	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology
<u>Boceprevir</u>	Antivirals	IL28B	Clinical Pharmacology
<u>Brentuximab Vedotin</u>	Oncology	CD30	Indications and Usage, Description, Clinical Pharmacology
<u>Capecitabine</u>	Oncology	DPD	Contraindications, Precautions, Patient Information

<u>Carbamazepine</u>	Neurology	HLA-B*1502	Boxed Warning, Warnings and Precautions
<u>Carisoprodol</u>	Musculoskeletal	CYP2C19	Clinical Pharmacology, Special Populations
<u>Carvedilol</u>	Cardiovascular	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Celecoxib</u>	Analgesics	CYP2C9	Dosage and Administration, Drug Interactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Cetuximab (1)</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Description, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Cetuximab (2)</u>	Oncology	KRAS	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Cevimeline</u>	Dermatology and Dental	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Chlordiazepoxide and Amitriptyline</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Chloroquine</u>	Antiinfectives	G6PD	Precautions
<u>Cisplatin</u>	Oncology	TPMT	Clinical Pharmacology, Warnings, Precautions
<u>Citalopram (1)</u>	Psychiatry	CYP2C19	Drug Interactions, Warnings
<u>Citalopram (2)</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Clobazam</u>	Neurology	CYP2C19	Clinical Pharmacology, Dosage and Administration, Use in Specific Populations
<u>Clomiphene</u>	Reproductive and Urologic	Rh genotype	Precautions
<u>Clomipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Clopidogrel</u>	Cardiovascular	CYP2C19	Boxed Warning, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Clozapine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology

<u>Codeine</u>	Analgesics	CYP2D6	Warnings and Precautions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Crizotinib</u>	Oncology	ALK	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Dapsone</u>	Dermatology and Dental	G6PD	Indications and Usage, Precautions, Adverse Reactions, Patient Counseling Information
<u>Dasatinib</u>	Oncology	Ph Chromosome	Indications and Usage, Clinical Studies, Patient Counseling Information
<u>Denileukin Diftitox</u>	Oncology	CD25	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Clinical Studies
<u>Desipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Dexlansoprazole (1)</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Clinical Pharmacology, Drug Interactions
<u>Dexlansoprazole (2)</u>	Gastroenterology	CYP1A2	Clinical Pharmacology
<u>Dextromethorphan and Quinidine</u>	Neurology	CYP2D6	Clinical Pharmacology, Warnings and Precautions
<u>Diazepam</u>	Psychiatry	CYP2C19	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Doxepin</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Drospirenone and Ethinyl Estradiol</u>	Reproductive	CYP2C19	Precautions, Drug Interactions
<u>Erlotinib</u>	Oncology	EGFR	Clinical Pharmacology
<u>Esomeprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Everolimus</u>	Oncology	Her2/neu	Indications and Usage, Boxed Warning, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Exemestane</u>	Oncology	ER & PgR receptor	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies, Clinical Pharmacology

<u>Fluorouracil</u>	Dermatology and Dental	DPD	Contraindications, Warnings
<u>Fluoxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Warnings, Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Fluoxetine and Olanzapine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Flurbiprofen</u>	Rheumatology	CYP2C9	Clinical Pharmacology, Special Populations
<u>Fluvoxamine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Fulvestrant</u>	Oncology	ER receptor	Indications and Usage, Patient Counseling Information
<u>Galantamine</u>	Neurology	CYP2D6	Special Populations
<u>Gefitinib</u>	Oncology	EGFR	Clinical Pharmacology
<u>Iloperidone</u>	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology, Dosage and Administration, Drug Interactions, Specific Populations, Warnings and Precautions
<u>Imatinib (1)</u>	Oncology	C-Kit	Indications and Usage, Dosage and Administration Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Imatinib (2)</u>	Oncology	Ph Chromosome	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Imatinib (3)</u>	Oncology	PDGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Imatinib (4)</u>	Oncology	FIP1L1-PDGFR α	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Imipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Indacaterol</u>	Pulmonary	UGT1A1	Clinical Pharmacology
<u>Irinotecan</u>	Oncology	UGT1A1	Dosage and Administration, Warnings, Clinical Pharmacology
<u>Isosorbide and Hydralazine</u>	Cardiovascular	NAT1; NAT2	Clinical Pharmacology

<u>Ivacaftor</u>	Pulmonary	CFTR (G551D)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Lapatinib</u>	Oncology	Her2/neu	Indications and Usage, Clinical Pharmacology, Patient Counseling Information
<u>Lenalidomide</u>	Hematology	Chromosome 5q	Boxed Warning, Indications and Usage, Clinical Studies, Patient Counseling
<u>Letrozole</u>	Oncology	ER & PgR receptor	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies, Clinical Pharmacology
<u>Maraviroc</u>	Antivirals	CCR5	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies, Patient Counseling Information
<u>Mercaptopurine</u>	Oncology	TPMT	Dosage and Administration, Contraindications, Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology
<u>Metoprolol</u>	Cardiovascular	CYP2D6	Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Modafinil</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Nefazodone</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Nilotinib (1)</u>	Oncology	Ph Chromosome	Indications and Usage, Patient Counseling Information
<u>Nilotinib (2)</u>	Oncology	UGT1A1	Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Nortriptyline</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Omeprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions
<u>Panitumumab (1)</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies

<u>Panitumumab (2)</u>	Oncology	KRAS	Indications and Usage, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Pantoprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Clinical Pharmacology, Drug Interactions, Special Populations
<u>Paroxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology, Drug Interactions
<u>Peginterferon alfa-2b</u>	Antivirals	IL28B	Clinical Pharmacology
<u>Perphenazine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology, Drug Interactions
<u>Pertuzumab</u>	Oncology	Her2/neu	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies, Clinical Pharmacology
<u>Phenytoin</u>	Neurology	HLA-B*1502	Warnings
<u>Pimozide</u>	Psychiatry	CYP2D6	Warnings, Precautions, Contraindications, Dosage and Administration
<u>Prasugrel</u>	Cardiovascular	CYP2C19	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Pravastatin</u>	Metabolic and Endocrinology	ApoE2	Clinical Studies, Use in Specific Populations
<u>Propafenone</u>	Cardiovascular	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Propranolol</u>	Cardiovascular	CYP2D6	Precautions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Protriptyline</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Quinidine</u>	Antiarrhythmics	CYP2D6	Precautions
<u>Rabeprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Rasburicase</u>	Oncology	G6PD	Boxed Warning, Contraindications
<u>Rifampin, Isoniazid, and Pyrazinamide</u>	Antiinfectives	NAT1; NAT2	Adverse Reactions, Clinical Pharmacology
<u>Risperidone</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Sodium Phenylacetate and Sodium Benzoate</u>	Gastroenterology	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)	Indications and Usage, Description, Clinical Pharmacology

<u>Sodium Phenylbutyrate</u>	Gastroenterology	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Nutritional Management
<u>Tamoxifen</u>	Oncology	ER receptor	Indications and Usage, Precautions, Medication Guide
<u>Telaprevir</u>	Antivirals	IL28B	Clinical Pharmacology
<u>Terbinafine</u>	Antifungals	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Tetrabenazine</u>	Neurology	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings, Clinical Pharmacology
<u>Thioguanine</u>	Oncology	TPMT	Dosage and Administration, Precautions, Warnings
<u>Thioridazine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions, Warnings, Contraindications
<u>Ticagrelor</u>	Cardiovascular	CYP2C19	Clinical Studies
<u>Tolterodine</u>	Reproductive and Urologic	CYP2D6	Clinical Pharmacology, Drug Interactions, Warnings and Precautions
<u>Tositumomab</u>	Oncology	CD20 antigen	Indications and Usage, Clinical Pharmacology
<u>Tramadol and Acetaminophen</u>	Analgesics	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Trastuzumab</u>	Oncology	Her2/neu	Indications and Usage, Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Tretinoin</u>	Dermatology and Dental	PML/RAR α	Boxed Warning, Dosage and Administration, Precautions
<u>Trimipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Valproic Acid</u>	Psychiatry	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)	Contraindications, Precautions, Adverse Reactions
<u>Vemurafenib</u>	Oncology	BRAF	Indications and Usage, Warning and Precautions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies, Patient Counseling Information
<u>Venlafaxine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Voriconazole</u>	Antifungals	CYP2C19	Clinical Pharmacology, Drug Interactions
<u>Warfarin (1)</u>	Hematology	CYP2C9	Dosage and Administration, Precautions, Clinical Pharmacology

<u>Warfarin (2)</u>	Hematology	VKORC1	Dosage and Administration, Precautions, Clinical Pharmacology
---------------------	------------	--------	---