
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Pembrolizumab
έναντι των μέχρι σήμερα συνηθέστερων
θεραπειών σε προχωρημένο Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του
Πνεύμονα»**

Καραμαλίσκας Χρήστος

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

Πειραιάς, 2020

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Pembrolizumab
έναντι των μέχρι σήμερα συνηθέστερων
θεραπειών σε προχωρημένο Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του
Πνεύμονα»**

Καραμαλίκας Χρήστος, Α.Μ.: ΟΔΥ/1720

Επιβλέπων: Ράϊκου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πειραιά
Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.
Πειραιάς, 2020

**UNIVERSITY of
PIRAEUS**



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

**“Cost- Effectiveness Analysis of Pembrolizumab versus
Standard-of-care chemotherapy in the treatment of Advanced
Non-Small Cell Lung Cancer”**

Karamaligkas Christos, R.N: ODY/1720

Master Thesis submitted to the Department of Economics
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements
for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management
Piraeus, Greece, Year 2020

Στην οικογένειά μου και στους δικούς μου ανθρώπους.

Ευχαριστίες

Με το πέρας της εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ανθρώπους που όλον αυτόν τον καιρό με στήριξαν και ο καθένας ξεχωριστά έπαιξε τον ρόλο του στην υλοποίησή της.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Καθηγήτριά μου κυρία Ράικου Μαρία για τις γνώσεις που μου μετέδωσε καθώς και για τις κατευθυντήριες γραμμές οι οποίες ήταν απαραίτητες για την υλοποίηση της εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον γιατρό και το νοσηλευτή οι οποίοι μου μετέδωσαν τις γνώσεις τους σε ό,τι απορία και δυσκολία είχα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου που μου συμπαραστάθηκαν όποτε το χρειάστηκα και με την στήριξή τους με βοήθησαν να ολοκληρώσω τον στόχο μου.

**«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του
Pembrolizumab έναντι των μέχρι σήμερα συνηθέστερων
θεραπειών σε προχωρημένο Μη Πλακώδη Μη
Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα»**

Περίληψη

Υπόβαθρο: Μεγάλος αριθμός θανάτων σε όλων τον κόσμο έχει σαν κύρια αιτία τον καρκίνο και ειδικότερα τον καρκίνο του πνεύμονα ο οποίος στο σύνολο όλων των τύπων των καρκίνων εμφανίζει τη μεγαλύτερη θνησιμότητα. Το Pembrolizumab, σύμφωνα και με την μελέτη Keynote-024, σαν θεραπεία πρώτης γραμμής εμφανίζει πολύ μεγάλη βελτίωση όσον αφορά την επιβίωση χωρίς την εξέλιξη της νόσου (PFS) και την συνολική επιβίωση (OS). Η συγκεκριμένη θεραπεία έχει πάρει την έγκριση για κυκλοφορία σε πολλές χώρες, μέσα σε αυτές και η Ελλάδα, αλλά μέχρι και σήμερα δεν έχει υπάρξει κάποια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Pembrolizumab σε σύγκριση με της ήδη υπάρχουσες θεραπείες.

Σκοπός: Ο σκοπός της εργασίας είναι να συγκρίνουμε την θεραπεία Pembrolizumab με τις κυριότερες θεραπείες που χρησιμοποιούνται και έχουν σαν βάση την πλατίνα για ασθενείς που πάσχουν από μη πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Η σύγκριση αυτή θα πραγματοποιηθεί από την οπτική του ελληνικού Εθνικού Συστήματος Υγείας.

Μέθοδος: Η ανάλυση στηρίχτηκε στην χρήση του μοντέλου Markov. Στο μοντέλο Markov περιλαμβάνονται τρεις καταστάσεις υγείας οι οποίες είναι η χωρίς εξέλιξη ασθένειας (PFS), η πρόοδος της νόσου (PD) και ο θάνατος. Στο μοντέλο θεωρήσαμε ότι υπάρχει μια ομάδα ασθενών που έγινε δέκτης των δύο θεραπειών από την πρώτη μέρα λήψης της θεραπείας έως τον θάνατο με κύκλους του ενός μήνα ενώ έγινε γενίκευση των αποτελεσμάτων για περίοδο εξήντα μηνών που καλύπτει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών. Για την αποτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας τα στοιχεία αντλήθηκαν από τη μελέτη Keynote-024 καθώς και από την διαθέσιμη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα οι

πιθανότητες, για μετάβαση από το στάδιο της χωρίς εξέλιξη ασθένειας στο στάδιο εξέλιξης νόσου (PFS→PD) και από το στάδιο εξέλιξης της νόσου στον θάνατο (PD→D), προέκυψαν από τις καμπύλες Kaplan-Meier της κλινικής μελέτης. Τέλος, απαραίτητη θεωρήθηκε και η ανάλυση ευαισθησίας λόγω της αβεβαιότητας που υπήρξε από την χρήση κάποιων παραγόντων που χρησιμοποιήθηκαν.

Αποτελέσματα: Το Pembrolizumab συγκριτικά με την ήδη υπάρχουσα θεραπεία (SoC) έχει αρκετά μεγαλύτερο κόστος αλλά αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης και τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής. Επίσης, τα ποσοστά σχετικά με την δίχως επιβίωση νόσο είναι υπέρ του Pembrolizumab παρουσιάζοντας κιάλας αισθητή διαφορά. Ο ICER (δείκτης πρόσθετου κόστους) εκτιμήθηκε ότι ανέρχεται περίπου στα 145.000€ ανά QALY και στα 103.761€ ανά LY (κερδισμένο έτος ζωής) για περίοδο ανάλυσης που καλύπτει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών. Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα στο κόστος του Pembrolizumab.

Συμπεράσματα: Λαμβάνοντας υπόψιν τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, το Pembrolizumab συγκρινόμενο με την ήδη υπάρχουσα θεραπεία για ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο Μη Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου του Πνεύμονα, δεν είναι οικονομικά αποδοτική επιλογή με βάση τις υπάρχουσες τιμές για το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Ελλάδας.

Σημαντικοί όροι: Μη Πλακώδης Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα, κόστος αποτελεσματικότητας, ICER, Pembrolizumab, Markov.

Abstract

Background: A large number of deaths worldwide are attributable to cancer and especially lung cancer, which among all types of cancers is associated with the largest number of deaths. Pembrolizumab, according to the Keynote-024 study, as a first-line treatment shows great improvement in survival without disease progression (PFS) and overall survival (OS). This treatment has been approved for the management of advanced non-squamous non-small cell lung cancer in many countries, including Greece, but to date there has been no cost-effectiveness analysis of Pembrolizumab compared to existing treatments in Greece.

Objective: The aim of this study is to compare Pembrolizumab treatment with the main treatments used and based on platinum for patients suffering from non-squamous non-small cell lung cancer. This comparison will be made from the perspective of the Greek National Health System.

Method: The analysis was based on the use of the Markov model. The Markov model includes three health states which are progression free survival (PFS), disease progression (PD) and death. In the model we considered that patients received the treatments from the start of the analysis period to death with cycles of one month while the results were generalized for a period of sixty months that covers the life expectancy of patients. To evaluate the clinical efficacy, the data were extracted from the Keynote-024 study and from the available literature. In particular, the probabilities of transitioning from the stage of disease-free disease to the stage of disease progression (PFS → PD) and the stage of disease progression to death (PD → D) were derived from the Kaplan-Meier estimates reported in the study. Finally, sensitivity analysis was considered necessary due to the uncertainty that arose from the use of some of the model inputs.

Results: Pembrolizumab, compared to existing treatment (SoC), has a much higher cost but increases survival and quality of life. Also, the rates of progression-free survival disease are in favor of Pembrolizumab, resulting in a significant difference. The ICER (incremental cost-effectiveness ratio) was estimated at around € 145,000 per QALY and € 103,761 per LYG (life year gained). Sensitivity analysis showed that the results are sensitive to the cost of Pembrolizumab.

Conclusions: Based on the results of this analysis, Pembrolizumab compared to the existing treatment for patients who are in advanced stage of Non-Placental Non-Microcellular Lung Cancer, does not appear to be a cost-affective option based on the existing prices for the National Health System of Greece.

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer, cost-effectiveness, ICER, Pembrolizumab, Markov.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	ix
Περίληψη	xi
Abstract.....	xiii
Συντομογραφίες.....	xviii
Κατάλογος Εικόνων	xix
Κατάλογος Πινάκων.....	xix
Κατάλογος Διαγραμμάτων.....	xx
Εισαγωγή	1
A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	3
Κεφάλαιο 1 ^ο	5
Αξιολόγηση Τεχνολογιών και πολιτική της Υγείας.....	5
1.1 Αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας	5
1.2 Η διαμόρφωση της πολιτικής της υγείας με την συνεισφορά της ΑΤΥ.....	6
1.3 Η διεθνής εμπειρία της ΑΤΥ στις χώρες της Ευρώπης	9
1.4 ΑΤΥ στην Ελλάδα	12
1.5 Φαρμακευτικές δαπάνες στην Ελλάδα.....	13
Κεφάλαιο 2 ^ο	17
Οικονομική αξιολόγηση	17
Κεφάλαιο 3 ^ο	21
Καρκίνος του πνεύμονα.....	21
3.1 Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας του πνεύμονα	21
3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία για τον καρκίνο του πνεύμονα.....	24
3.3 Επιδημιολογικά στοιχεία στην Ελλάδα.....	28

3.4 Ιστορική αναδρομή.....	30
3.5 Παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα.....	31
3.6 Πρόληψη	33
3.7 Είδη καρκίνου του πνεύμονα	34
3.8 Στάδια καρκίνου του πνεύμονα (staging).....	37
3.9 Θεραπευτική προσέγγιση.....	39
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	43
Κεφάλαιο 4^ο.....	45
Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας.....	45
4.1 Σκοπός.....	45
4.2 Δεδομένα και μέθοδος	45
4.2.1 Περιγραφή και αποτελέσματα κλινικής μελέτης Keynote -024	46
4.2.2 Ασφάλεια φαρμάκου και παρενέργειες	51
4.3 Μεθοδολογία μελέτης.....	53
4.4 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και QoL.....	55
4.5 Εκτίμηση κόστους	63
4.5.1 Κόστος θεραπείας	66
4.5.2 Κόστος παρακολούθησης.....	70
4.5.3 Κόστος διαχείρισης ασθένειας	71
4.5.4 Κόστος διαχείρισης A.E	74
4.5.5 Συνολικό κόστος	75
4.6 Υπολογισμός του δείκτη ICER: πρόσθετου κόστους ανά μονάδα αποτελεσματικότητας	77
4.7 Ανάλυση ευαισθησίας.....	78
Κεφάλαιο 5^ο.....	81
Συζήτηση και συμπεράσματα	81

5.1 Συζήτηση	81
5.2 Συμπεράσματα	82
Βιβλιογραφία	85
Ξένη	85
Ελληνική	87
Διαδίκτυο	89
Παραρτήματα	91
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α	91
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β	92
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ	92

Συντομογραφίες

BMS	Bristol-Myers Squibb	ΕΣΥ	Εθνικό Σύστημα Υγείας
NICE	National Institute for health and Care Excellence	CT-scan	Computed Tomography scan: Αξονική Τομογραφία
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer	ΑΕΠ	Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	ALK	Αναπλαστική Κινάση Λεμφώματος
OS	Overall Survival	ΑΕ	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
PFS	Progression-Free Survival	CBA	Cost-Benefit Analysis
WHO	World Health Organization	CEA	Cost-Effectiveness Analysis
ΕΟΠΥΥ	Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας	CMA	Cost-Minimization Analysis
ΜΜΚΠ	ΜΗ Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα	CUA	Cost-Utility Analysis
ΜΚΠ	Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα	OS	Overall Survival
ΦΕΚ	Φύλλο Εφημερίδας της Κυβέρνησης LY	OHE	Οργανισμός Ηνωμένων Εθνών
QALY	Quality-Adjusted Life-Year: Ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής	ΟΟΣΑ	Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης
LY	Life Years	PD	Progression of Disease: Πρόοδος Νόσου
ICER	Incremental CostEffectiveness Ratio	PFS	Progression Free Survival
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	PD-L1	Programmed death-ligand 1
SoC	Standard of Care	ΑΤΥ	Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1 Χάραξη πολιτικής.....	6
Εικόνα 1.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την χάραξη πολιτικής.....	8
Εικόνα 3.1 Ανατομία του πνεύμονα	21
Εικόνα 3.2 Αναπνευστικό σύστημα	23
Εικόνα 3.3 Υγιής πνεύμονας και πνεύμονας με καρκίνο.....	24
Εικόνα 3.4 Ανατομία πνεύμονα.....	35

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1.1 Οργανισμοί Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας σε ευρωπαϊκές χώρες.....	9
Πίνακας 4.1 Σύντομη Περιγραφή Keynote-024	46
Πίνακας 4.2 Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης.....	47
Πίνακας 4.3 Α.Ε των πληθυσμών που έλαβαν τις δύο θεραπείες	53
Πίνακας 4.4 Πιθανότητες OS ανά κύκλο και θεραπεία	56
Πίνακας 4.5 Πιθανότητες PFS ανά κύκλο και θεραπεία	57
Πίνακας 4.6 SoC πιθανότητες μετάβασης.....	58
Πίνακας 4.7 Pembrolizumab πιθανότητες μετάβασης	60
Πίνακας 4.8 Τιμές χρησιμότητας.....	63
Πίνακας 4.9 Άλλες μελέτες στον κόσμο	64
Πίνακας 4.10 Κόστος θεραπείας.....	66
Πίνακας 4.11 Ανάλυση κόστους SoC.....	69
Πίνακας 4.12 Κόστος SoC	69
Πίνακας 4.13 Δαπάνη επίσκεψης	70
Πίνακας 4.14 Κόστος παρακολούθησης	71
Πίνακας 4.15 Κόστος διαχείρισης ασθένειας σε κατάσταση PF	72
Πίνακας 4.16 Κόστος διαχείρισης ασθένειας σε κατάσταση PD.....	73
Πίνακας 4.17 Κόστος διαχείρισης Α.Ε	75
Πίνακας 4.18 Συνολικό κόστος.....	76
Πίνακας 4.19 ICER με προεξ. επιτόκιο 3,5%.....	77
Πίνακας 4.20 ICER με προεξ. επιτόκιο 5%.....	78
Πίνακας 4.21 ICER με 25% μείωση τιμής του Pembrolizumab	79

Πίνακας 4.22 ICER με 50% μείωση τιμής του Pembrolizumab	79
Πίνακας 4.23 ICER με 70% μείωση τιμής του Pembrolizumab	79

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1.1 Κατά κεφαλήν δαπάνη Πηγή: OECD Health Statistics 2019	14
Διάγραμμα 1.2 Φαρμακευτική δαπάνη US dollars κατά κεφαλήν, 2007-2018.....	15
Διάγραμμα 1.3 Καταμερισμός δαπανών υγείας Πηγή: OECD	15
Διάγραμμα 1.4 Τομέας κάλυψης δαπανών υγείας Πηγή: OECD	16
Διάγραμμα 2.1 Επίπεδο κόστους αποτελεσματικότητας	18
Διάγραμμα 3.1 Αριθμός επικρατέστερων περιπτώσεων καρκίνου τα τελευταία 5 χρόνια	25
Διάγραμμα 3.2 Αριθμός νέων περιπτώσεων καρκίνου το 2018 Πηγή: WHO, 2018	26
Διάγραμμα 3.3 Αριθμός θανάτων από κάθε είδος καρκίνου το 2018 Πηγή: WHO, 2018	27
Διάγραμμα 3.4 Ποσοστά περιστατικών και θανάτων ανά φύλο από καρκίνο του πνεύμονα το 2018 ..	28
Διάγραμμα 3.5 Αριθμός θανάτων στην Ελλάδα από καρκίνο το 2018 Πηγή: WHO, 2018	29
Διάγραμμα 3.6 Αριθμός θανάτων στην Ελλάδα από καρκίνο 1961-2016 ανά ηλικία Πηγή: WHO, 2018	30
Διάγραμμα 3.7 Κατηγορίες καρκίνου του πνεύμονα	36
Διάγραμμα 4.1 Kaplan-Meier PFS μεταξύ Pembrolizumab και SoC.....	48
Διάγραμμα 4.2 Kaplan-Meier OS μεταξύ Pembrolizumab και SoC.....	49
Διάγραμμα 4.3 Kaplan-Meier OS μεταξύ Pembrolizumab και SoC (updated)	51

Εισαγωγή

Η παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματεύεται το κατά πόσο μια νέα θεραπεία πρώτης γραμμής όπως το Pembrolizumab μπορεί να είναι οικονομικά αποδοτική και αποτελεσματική σε σύγκριση με μια θεραπεία που χρησιμοποιείται ήδη για ασθενείς με προχωρημένο Μη Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα. Όλη η ανάλυση στηρίχθηκε στο μοντέλο Markov.

Η εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη, το θεωρητικό το οποίο περιλαμβάνει τρία κεφάλαια και το ειδικό μέρος που περιλαμβάνει ένα κεφάλαιο. Στο πρώτο κεφάλαιο του θεωρητικού μέρους γίνεται αναφορά στην Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας, στο τι είναι, πώς επηρεάζουν την διαμόρφωση πολιτικής καθώς και την διεθνή αλλά και την εγχώρια εμπειρία. Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στην οικονομική αξιολόγηση, με ποιόν τρόπο γίνεται και ποια αποτελέσματα είναι αποδεκτά. Στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται μια εκτενής παρουσίαση για τον καρκίνο, πώς προκαλείται, την εμφάνισή του σε βάθος χρόνου, τα επιδημιολογικά στοιχεία και στη συνέχεια του κεφαλαίου ασχολούμαστε με τον καρκίνο του πνεύμονα (είδη, στάδια και θεραπευτική προσέγγιση).

Στο ειδικό μέρος της εργασίας, γίνεται η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του Pembrolizumab σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία (SoC). Γίνεται αναφορά στην μελέτη που χρησιμοποιήθηκε σαν βάση για την λήψη των στοιχείων καθώς και αναλυτική αναφορά στα κόστη και πώς αυτά προέκυψαν. Στη συνέχεια, υπάρχει καταγραφή των στοιχείων που χρησιμοποιήθηκαν για να προκύψουν οι πιθανότητες που χρησιμοποιήθηκαν ώστε να προκύψει ο ICER ή αλλιώς δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας από το μοντέλο Markov. Ακολουθούν τα αποτελέσματα της ανάλυσης και τα συμπεράσματα.

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1^ο

Αξιολόγηση Τεχνολογιών και πολιτική της Υγείας

1.1 Αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας

Τις τελευταίες δεκαετίες ένας τομέας ο οποίος αναπτύσσεται με πολύ γρήγορους ρυθμούς είναι αυτός των επιστημών. Τεράστια πρόοδος παρουσιάζεται στις επιστήμες υγείας (που είναι και ο κύριος τομέας με τον οποίο θα ασχοληθούμε στην παρούσα εργασία) οι οποίες με τις νέες τεχνολογίες υγείας έχουν οδηγήσει στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ανθρώπων και πρόκειται να την βοηθήσουν ακόμα περισσότερο με νέες ακόμα πιο σπουδαίες ανακαλύψεις. Με τον όρο τεχνολογίες υγείας εννοούμε κάθε παρέμβαση που μπορεί να προωθήσει την υγεία, για να αποτρέψει, να εντοπίσει ή να θεραπεύσει την ασθένεια ή για την αποκατάστασή της ή τη μακροχρόνια φροντίδα της. Αυτή περιλαμβάνει τα φαρμακευτικά είδη, τις συσκευές, τις διαδικασίες και τα οργανωτικά συστήματα που χρησιμοποιούνται για τη φροντίδα υγείας.

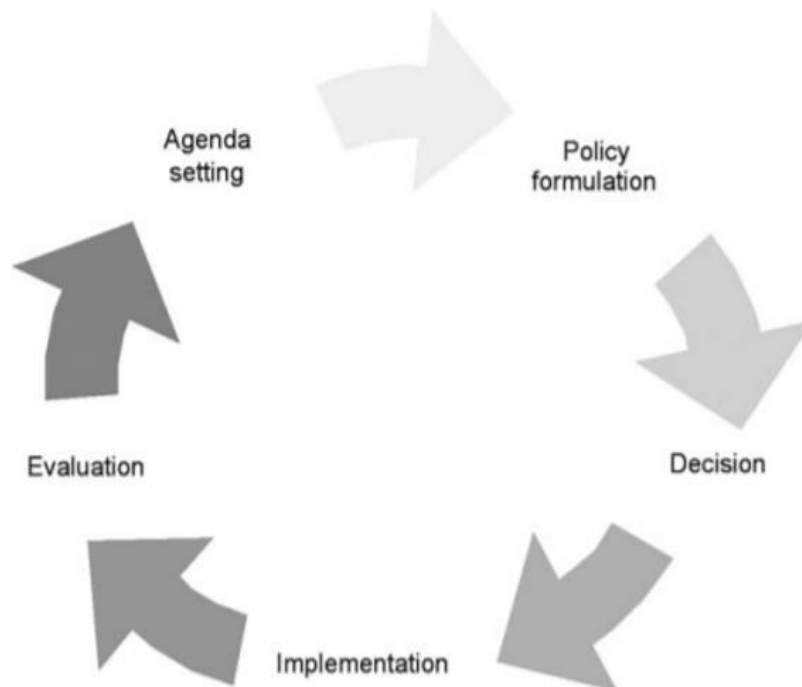
Η συμβολή των τεχνολογιών υγείας είναι αδιαμφισβήτητη αλλά όπως σε κάθε τι απαραίτητη είναι και η αξιολόγησή τους ώστε να υπάρχει η άριστη λύση καθώς να μεν ο κυριότερος στόχος είναι η ποιότητα ζωής του ανθρώπου αλλά αυτό θα πρέπει να συμβαδίζει και με άλλους παράγοντες (οικονομικούς, κοινωνικούς κ.α). Αν θα θέλαμε να δώσουμε έναν ορισμό για την αξιολόγηση της τεχνολογίας της υγείας (Health Technology Assessment) τότε θα λέγαμε ότι αναφέρεται στη συστηματική αξιολόγηση των ιδιοτήτων, των επιδράσεων και / ή των επιπτώσεων της τεχνολογίας της υγείας. Πρόκειται για μια διεπιστημονική διαδικασία για την αξιολόγηση των κοινωνικών, οικονομικών, οργανωτικών και δεοντολογικών ζητημάτων μιας παρέμβασης στον τομέα της υγείας ή της τεχνολογίας της υγείας. Ο κύριος σκοπός της διενέργειας αξιολόγησης είναι να ενημερωθεί η λήψη αποφάσεων πολιτικής (WHO 2015).

Πρωταρχικός σκοπός της Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας είναι η ενημέρωση σε εθνικό, περιφερειακό και τοπικό επίπεδο για θέματα που αφορούν στην προμήθεια, στη χρηματοδότηση ή στην κατάλληλη χρήση της τεχνολογίας, καθώς και την αποφυγή επένδυσης κεφαλαίων σε παρηκμασμένες και αναποτελεσματικές τεχνολογίες. Επιπλέον,

σκοπός της είναι η συνεισφορά σε παγκόσμιο επίπεδο εξειδικευμένων πληροφοριών για την τεχνολογία υγείας που θα αποτελούν το υλικό για άλλες έρευνες

1.2 Η διαμόρφωση της πολιτικής της υγείας με την συνεισφορά της ΑΤΥ

Αρχικά, είναι απαραίτητο να ερμηνεύσουμε τον όρο πολιτική για να μπορέσουμε να αναλύσουμε πώς επηρεάζεται από την Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας. Οι διαδικασίες μιας πολιτικής θεωρούνται συνήθως πολλά στάδια τα οποία είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους κατά την διάρκεια των οποίων οι πολιτικές διαμορφώνονται, αποφασίζονται και εφαρμόζονται σε κοινωνικό και πολιτικό επίπεδο και ιστορικά πλαίσια. Αυτά τα πλαίσια έχουν σημασία διότι έχουν ξεχωριστές επιρροές που επηρεάζουν στη διαμόρφωση του προγράμματος(στο πώς εφαρμόζονται οι πολιτικές, πώς κατανέμονται οι πόροι και πώς εφαρμόζονται οι πολιτικές) και κατά συνέπεια στην εφαρμογή των πολιτικών (Mackintosh, 1992). Ένα πολύ απλό ιδανικό μοντέλο μιας διαδικασίας πολιτικής όπου φαίνεται ότι η χάραξη πολιτικής είναι μια τεχνική, γραμμική και λογική διαδικασία απεικονίζεται παρακάτω (Εικόνα 1.1).



Εικόνα 1.1
Χάραξη πολιτικής

Σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να αναφέρουμε τον σημαντικό ρόλο της Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας της οποίας ο ρόλος είναι να δημιουργήσει τους συνδετικούς κρίκους μεταξύ της πολιτικής και των ερευνητικών τομέων. Η σχέση μεταξύ της ΑΤΥ και της χάραξης πολιτικής εξασφαλίζεται όταν η ΑΤΥ λαμβάνει σαν αφετηρία ένα ερώτημα της πολιτικής. Αυτό μετασχηματίζεται σε πολλές ερωτήσεις που μπορούν να απαντηθούν μέσα από συστηματικές ανασκοπήσεις και αποτελέσματα διαφόρων ερευνών. Αυτές οι απαντήσεις και τα αποτελέσματα περιλαμβάνονται σε μια έκθεση ΑΤΥ η οποία χρησιμοποιείται σαν βάση για την λήψη αποφάσεων στο πλαίσιο μιας πολιτικής (Busse et al., 2002, Kristensen & Sigmund, 2007). Η πραγματική χρήση του ΑΤΥ στις διαδικασίες πολιτικής μπορεί να λάβει πολλά σχήματα και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως το αντικείμενο και την ευθύνη του εκάστοτε οργανισμού ΑΤΥ ή τον τρόπο με τον οποίο συμμετέχει στην διαδικασία. Ωστόσο είναι βέβαιο ότι η ΑΤΥ στοχεύει να φέρει περισσότερη ορθολογικότητα ώστε να βοηθήσει να επιλυθούν προβλήματα που έχουν προκύψει εξαιτίας της έλλειψης πληροφόρησης είτε να προσφέρει μία λύση είτε να βοηθήσει στην επιλογή μεταξύ εναλλακτικών λύσεων (Weiss, 1977). Οι υπεύθυνοι για τη χάραξη πολιτικής συμμετέχουν στην επίλυση των πολιτικών προβλημάτων και χρησιμοποιούν την ΑΤΥ ως βάση για τη λήψη αποφάσεων, με την ΑΤΥ να ανταποκρίνεται στις ανάγκες τους. Αναγνωρίζεται ότι η ΑΤΥ παρέχει μόνο μία εισροή για τη λήψη αποφάσεων. Συνήθως δεν είναι η μόνη πηγή, ούτε είναι πάντα η πιο σημαντική. Γι' αυτό το λόγο, μία ΑΤΥ (ή οι συστάσεις της) δεν πρέπει να συγχέεται με την πραγματική απόφαση που ελήφθη. Η εικόνα 1.2 απεικονίζει αυτό σημείο.



Source: adapted from Davies, 2005

Εικόνα 1.2

Παράγοντες που επηρεάζουν την χάραξη πολιτικής

Παρόλα αυτά, η ΑΤΥ μπορεί να παράσχει σημαντικές πληροφορίες βασισμένες σε τεκμήρια και συνεπώς ενημερώνει τους διαμορφωτές της πολιτικής, παρόλο που η κοινή γνώμη δεν μπορεί να αντιληφθεί τη διαδικασία (και ίσως και τις αποφάσεις) ως λογικές. Ακόμα και αν τα ευρήματα της έρευνας δεν χρησιμοποιηθούν άμεσα σε μια συγκεκριμένη πολιτική, μπορούν να επηρεάσουν τη διαδικασία της ρύθμισης της ατζέντας, τους όρους που χρησιμοποιούνται και τους τρόπους με τους οποίους τα προβλήματα πολιτικής θα γίνουν κατανοητά. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι πολιτικές δεν είναι ορθολογικές, αυτό υποδηλώνει ότι οι υπεύθυνοι για τη χάραξη πολιτικής μπορούν να χρησιμοποιήσουν αποτελέσματα ΗΤΑ με τρόπο διαφορετικό από αυτόν που είχε αρχικά προβλεφθεί. Οι Weiss (1977) και Vedung (2000) υποδεικνύουν ότι η ΑΤΥ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πολιτικές συζητήσεις. Από τις πρώτες κιόλας οργανωμένες κοινωνίες τα συμφέροντα έπαιζαν πολύ σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση πολιτικών, αυτό δεν έχει αλλάξει με το πέρασ χιλιάδων ετών και αυτά τα συμφέροντα φαίνονται να επηρεάζουν τους ρυθμιστές των πολιτικών για την αποδοχή ή όχι νέων στοιχείων. Μπορεί μια ΑΤΥ να μην ληφθεί

υπόψιν όταν δεν έρχεται σε συμφωνία με μια πολιτική της οποίας ο καθορισμός οφείλεται σε ιδεολογικούς λόγους ή σε πολιτικές πιέσεις. Επιπλέον, η ΑΤΥ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποφευχθεί η ανάληψη ευθύνης για μια απόφαση, να αναβάλλει δράση ή να λάβει πίστωση για επιτυχείς επεμβάσεις. Αλλά ακόμη και σε περιπτώσεις όπου οι εκθέσεις δεν χρησιμοποιούνται ορθολογικά (αλλά μάλλον για στρατηγικές ή τακτικούς σκοπούς) η ΑΤΥ μπορεί να έχει μια έγκυρη και λειτουργική συμβολή. Η ανάλυση μπορεί να αποτελέσει τη βάση για αποτελεσματική εφαρμογή εάν αποφασιστεί ότι η τεχνολογία πρέπει να εισαχθεί.

1.3 Η διεθνής εμπειρία της ΑΤΥ στις χώρες της Ευρώπης

Πολλές ευρωπαϊκές χώρες εφαρμόζουν την Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας για να συνδράμει στη λήψη των αποφάσεων και των πολιτικών στον τομέα της υγείας. Τα περισσότερα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχουν πλέον επίσημους δημόσιους οργανισμούς Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας για να παρέχουν πληροφορίες σε όσους λαμβάνουν τις αποφάσεις και ασκούν πολιτική σε περιφερειακό ή εθνικό επίπεδο (Πίνακας 1.1).

*Πίνακας 1.1
Οργανισμοί Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας σε ευρωπαϊκές χώρες*

Χώρες Ευρωπαϊκής Ένωσης		Υποψήφιες χώρες Ευρωπαϊκής Ένωσης	Δυνάμει υποψήφιες χώρες Ευρωπαϊκής Ένωσης	Άλλες ευρωπαϊκές χώρες	
Με επίσημο οργανισμό Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (n=13)	Χωρίς επίσημο οργανισμό Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (n=14)	Χωρίς επίσημο οργανισμό Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (n=3)	Χωρίς επίσημο οργανισμό Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (n=4)	Με επίσημο οργανισμό Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (n=2)	Χωρίς επίσημο οργανισμό Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (n=14)
Αυστρία	Βουλγαρία	Κροατία	Αλβανία	Νορβηγία	Ανδόρα
Βέλγιο	Κύπρος	Εγυπτ	Βοσνία-Ερζεγοβίνη	Ελβετία	Αρμενία
Δανία	Τσεχία	Τουρκία	Μαυροβούνιο		Αζερμπαϊτζάν
Φινλανδία	Εσθονία		Σερβία*		Λευκορωσία
Γαλλία	Ελλάδα				Γεωργία
Γερμανία	Ιρλανδία				Ισλανδία
Ουγγαρία	Ιταλία*				Καζακστάν
Λετονία	Λιθουανία				Λιχτενστάιν
Ολλανδία	Λουξεμβούργο				Μολδαβία
Πολωνία	Μάλτα				Μονακό
Ισπανία	Πορτογαλία				Ρωσία
Σουηδία	Ρουμανία				Σαν Μαρίνο
Ηνωμένο Βασίλειο	Σλοβακία				Ουκρανία
	Σλοβενία				Βατικανό

*Σημαντική δραστηριότητα Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας χωρίς να είναι ΙΝΑΗΤΑ μέλος

Πηγή: ΙΝΑΗΤΑ, 2008

Η Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας στην Ευρώπη ουσιαστικά ξεκίνησε την δεκαετία του 1970 όταν η Σουηδία δρομολόγησε ένα πρόγραμμα και μετά ακολούθησαν χώρες όπως η Αγγλία, η Γαλλία και η Ολλανδία εισάγοντας αυτό που λέμε «επιστημονικά πρότυπα» για το ποιες τεχνολογίες πρέπει να παρέχονται από το σύστημα υγείας τους. Το 1980 ήδη είχαν αρχίσει στην Ευρώπη να υπάρχουν θέσεις υπέρ της ανάπτυξης της αξιολόγησης των τεχνολογιών υγείας και εκείνη την εποχή υιοθετήθηκε από πολλές χώρες αυτή η έννοια. Το 1987 δημιουργήθηκε το Σουηδικό Συμβούλιο Αξιολόγησης Τεχνολογίας της Φροντίδας Υγείας (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care). Αργότερα υπήρξαν ανάλογες ενέργειες και από άλλες χώρες όπως η Γαλλία και η Ισπανία. Αυτό συνεχίστηκε και την δεκαετία του 1990 σε χώρες όπως η Σκωτία, η Δανία, η Φινλανδία, η Γερμανία, η Νορβηγία, η Ελβετία, η Αυστρία και η Ουγγαρία και τα τελευταία χρόνια η Ιρλανδία, το Βέλγιο, η Λετονία, η Πολωνία και η Ιταλία. Αρκετοί από τους πρώτους οργανισμούς το 1993 έγιναν ιδρυτικά μέλη του Διεθνούς Δικτύου Οργανισμών Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA). Το 1999 ιδρύθηκε από την βρετανική κυβέρνηση το Εθνικό Ινστιτούτο Κλινικής Αριστείας (NICE) το οποίο παρέχει πορίσματα από την έρευνα θέτοντας έτσι τις κατευθυντήριες γραμμές για βέλτιστες πρακτικές.

Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης παρόλο που κάθε κράτος έχει την ευθύνη για παροχή υγειονομικής περίθαλψης στους πολίτες του παρατηρείται ότι υπάρχουν συγκεκριμένες προκλήσεις που παρουσιάζονται παντού. Περιορισμένοι πόροι, προσβασιμότητα και ποιότητα στις υπηρεσίες υγείας και γήρανση πληθυσμού είναι κάποια από αυτές αλλά η μεγαλύτερη είναι η συνεχής αύξηση του κόστους των υπηρεσιών σε συνδυασμό με τις αυξανόμενες απαιτήσεις των καταναλωτών. Οι κυβερνήσεις για να αντιμετωπίσουν αυτές τις προκλήσεις στρέφονται στην επιστημονική κοινότητα για να τους προτείνει επιλογές αλλά και να τους προσφέρουν στοιχεία επιστημονικά σαν βάση για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την χρηματοδότηση των υπηρεσιών υγείας.

Μέχρι και το 2008 μόνο 13 μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης είχαν επίσημους οργανισμούς Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας.

Στο Βέλγιο δημιουργήθηκε το Βελγικό Ομοσπονδιακό Κέντρο Ενημέρωσης Φροντίδας Υγείας (Belgian Federal Health Care Knowledge Center) με νόμο το 2002 και άρχισε να λειτουργεί το 2003 λειτουργώντας ως ανεξάρτητο αλλά οι περισσότερες μελέτες του

ανατίθενται από το υπουργείο υγείας και εντάχθηκε στο INAHTA το 2004. Στην Ιρλανδία η Αρχή Ενημέρωσης και Ποιότητας Υγείας (Health Information and Quality Authority) ιδρύθηκε το Μάιο του 2007. Είναι μια ανεξάρτητη αρχή που χρηματοδοτείται από το υπουργείο υγείας όπου και υποβάλλει τις εκθέσεις του. Στις αρμοδιότητες της αρχής αυτής είναι η ποιότητα στις υπηρεσίες υγείας και η αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας χρησιμοποιώντας μεθόδους όπως τη σχέση κόστους- αποτελεσματικότητας των φαρμάκων, των διαγνωστικών κ.α έχοντας σαν μοναδικό στόχο να προάγουν την Υγεία.

Στη Λετονία ιδρύθηκε ο Οργανισμός Στατιστικής Υγείας και Ιατρικής τεχνολογίας (Health Statistics and Medical Technology Agency) το 1998 και μετά από πολύ προσπάθεια και αποστολές από την παγκόσμια τράπεζα προτάθηκε ότι ο οργανισμός πρέπει να είναι υπεύθυνος για την Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας στη χώρα. Αργότερα οργανώθηκαν διάφορα σεμινάρια για κατάρτιση προσωπικού όπως έγινε και στη Σουηδία. Ο οργανισμός έγινε μέλος του Διεθνούς Δικτύου Οργανισμών Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (INAHTA) αλλά ακόμα προσπαθεί να καταστεί ένας εθνικός οργανισμός υγείας παρά τους ελάχιστους πόρους που διαθέτει.

Στις υπόλοιπες χώρες της Ευρώπης, η Ελβετία και η Νορβηγία έχουν οργανισμούς Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (δεν ανήκουν στην Ευρωπαϊκή Ένωση). Στις υπόλοιπες χώρες δεν υπάρχει κάποια επίσημη υπηρεσία Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας παρόλα αυτά σε κάποιες από αυτές έχουν γίνει προσπάθειες για δημιουργία. Στην Ελλάδα δεν είχε δημιουργηθεί ακόμα κάποιος επίσημος φορέας ή πρόγραμμα παρόλο που η χώρα συμμετείχε στα ευρωπαϊκά προγράμματα EUR-ASSESS και ECHTA. Το 1997 είχε θεσπιστεί νόμος για τη δημιουργία ενός επίσημου οργανισμού που θα ήταν υπεύθυνος για τον έλεγχο της ποιότητας και της οικονομικής αξιολόγησης των υπηρεσιών και των τεχνολογιών υγείας, χωρίς ωστόσο να τεθεί σε λειτουργία. Τελικά το 2018 δημιουργήθηκε με νομοσχέδιο η επιτροπή ΑΤΥ βοηθώντας την χώρα να κάνει ένα βήμα μπροστά σχετικά με την αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας. Στην Σερβία και τη Ρωσία έχει εμπλακεί η παγκόσμια τράπεζα χρηματοδοτώντας μεγάλες προσπάθειες αλλά το μόνο που έχει καταφέρει είναι στη Ρωσία να υπάρχει μια μικρή ομάδα εμπειρογνομόνων στην Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας με μικρή στήριξη από την Κυβέρνηση. Σε χώρες όπως η Αλβανία και η Τουρκία έχει υπάρξει ενδιαφέρον αλλά χωρίς να έχει γίνει κάποιο βήμα παραπάνω ενώ στις χώρες της ανατολικής Ευρώπης όπως η Αρμενία, το

Αζερμπαϊτζάν, η Λευκορωσία, η Γεωργία, το Καζακστάν, η Μολδαβία και η Ουκρανία δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια επιθυμία εμπλοκής στην Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας (Athens medical society).

1.4 ATY στην Ελλάδα

Η Ελλάδα εδώ και περίπου έντεκα χρόνια βρίσκεται σε μια κρίση οικονομική η οποία της έχει δημιουργήσει μια μεγάλη επιβάρυνση κρατώντας την στάσιμη σε κάποιες περιπτώσεις ή οδηγώντας την σε πισωγυρίσματα σε άλλες. Παρόλο που οι οικονομικές προκλήσεις είναι πολλές, έχει επιτευχθεί η βελτίωση της απόδοσης του ελληνικού συστήματος υγείας σε διάφορα μέτωπα όπως είναι αυτό της συνταγογράφησης των φαρμάκων. Επί του παρόντος, τα συνταγογραφούμενα φάρμακα αποτελούν τον 25% των δαπανών για την υγειονομική περίθαλψη ενώ τα νέα φάρμακα (in-patent) αποτελούν το 70% των δαπανών. Το ότι συνεχώς νέα φάρμακα εισέρχονται στην αγορά δημιουργεί την ανάγκη για την ύπαρξη μιας ισχυρής μεθόδου αξιολόγησης έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι όσο το δυνατόν λιγότεροι πόροι διατίθενται αποτελεσματικά και με αυτόν τον τρόπο διασφαλίζεται η οικονομική ευχέρεια.

Η εφαρμογή της ATY στην Ελλάδα είναι απαραίτητη και αναγκαία για τον εξορθολογισμό των δαπανών για τις φαρμακευτικές υπηρεσίες. Με την ATY μπορεί να γίνει καλύτερος καταμερισμός των πόρων καθώς και να ληφθούν καλύτερες αποφάσεις για νέα ακριβά φάρμακα τα οποία πρόκειται να εισέλθουν στην αγορά. Τον Ιανουάριο του 2018 ψηφίστηκε από την κυβέρνηση ένας νέος νόμος (4512/2018) μαζί με άλλα δύο νομοσχέδια (ένα τον Ιούλιο και άλλο ένα τον Αύγουστο) που εισάγει την ATY κάνοντας ένα ουσιαστικό βήμα για βελτίωση της πολιτικής του φαρμάκου.

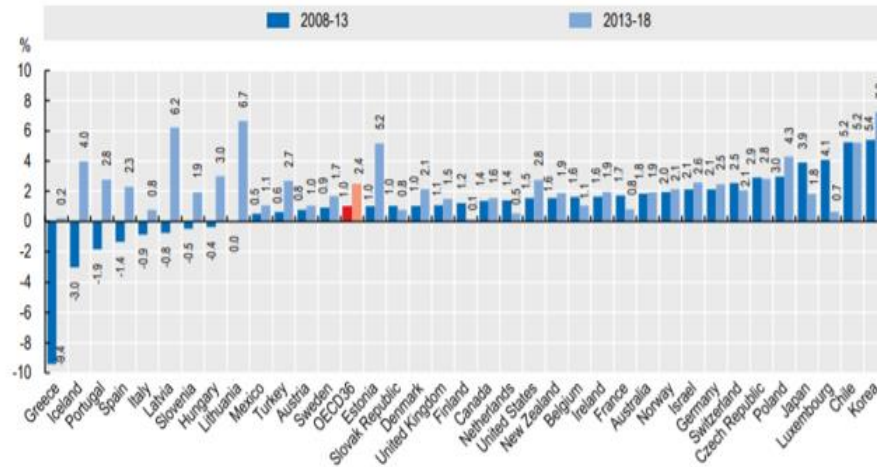
Εν συντομία αυτή η καινούργια νομοθεσία ιδρύει μια Επιτροπή Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας και Αποζημίωσης Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση με σκοπό την αξιολόγηση των φαρμάκων με άδεια κυκλοφορίας καθώς και για να προτείνει στον Υπουργό Υγείας ποια φάρμακα πρέπει να εισέλθουν ή να αφαιρεθούν από τη λίστα αποζημίωσης φαρμακευτικών προϊόντων. Επιβλεπόμενη από τον υπουργό υγείας, η επιτροπή ATY βασίζεται στον Ελληνικό Οργανισμό Φαρμάκου (ΕΟΦ). Στην περίπτωση

που ένα φάρμακο προταθεί από την επιτροπή ΑΤΥ τότε η υπόθεση μεταφέρεται στη νεοσύστατη Επιτροπή Τιμολόγησης Φαρμάκων. Επίσης εποπτευόμενη από τον Υπουργό υγείας, αυτή η επιτροπή είναι συμβεβλημένη με τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ) που είναι ο εθνικός «εθνικός πληρωτής» και κύριες αρμοδιότητές της είναι : α) να διαπραγματεύεται τις τιμές ή το ποσοστό έκπτωσης των φαρμάκων που επιστρέφονται από τον ΕΟΠΥΥ ή προμηθεύονται στα δημόσια νοσοκομεία και β) να ενημερώνει την επιτροπή ΑΤΥ για την επίδραση που έχει στον προϋπολογισμό ένα φάρμακο και να κάνει συμφωνίες με του προμηθευτές. Με τη σειρά της η επιτροπή ΑΤΥ αξιολογεί τις προτάσεις της επιτροπής ΤΦ και δημιουργεί την τελική πρόταση προς τον υπουργό υγείας ο οποίος είναι αυτός που θα λάβει την τελική απόφαση. Η κλινική αξιολόγηση επικεντρώνεται σε τρεις βασικές πτυχές: Η ποιότητα των δεδομένων, η προστιθέμενη θεραπευτική αξία και το επίπεδο καινοτομίας. Η ποιότητα των δεδομένων θα ενημερώνεται από τα κριτήρια GRADE, μια μέθοδο για την αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων στις κλινικές δοκιμές. Για τον προσδιορισμό της προστιθέμενης θεραπευτικής αξίας, το ελληνικό σύστημα είναι εντυπωσιακά παρόμοιο με τη γερμανική IQWiG (Institut für Qualität και Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) προσέγγιση για τον προσδιορισμό της έκτασης ενός αποτελέσματος. Το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων για ένα πρόσθετο όφελος εκτιμάται με βάση τέσσερα επίπεδα και η έκταση της προστιθέμενης θεραπευτικής αξίας αξιολογείται σε μέγιστη, σημαντική, οριακή ή μη υπολογίσιμη. Τέλος, η ελληνική νομοθεσία υιοθετεί επίσης το Ahlqvist-Rastad σύστημα, ένα σύστημα πέντε κατηγοριών για τον ορισμό του "επιπέδου καινοτομίας" των φαρμάκων.

1.5 Φαρμακευτικές δαπάνες στην Ελλάδα

Το 2008-2009 ήταν μια χρονιά ορόσημο για την Ελλάδα καθώς ήταν η αρχή μιας πολύ μεγάλης οικονομικής κρίσης η οποία άλλαξε τον τρόπο με τον οποίο η χώρα διαχειριζόταν τους οικονομικούς της πόρους και τους διαχειρίζεται μέχρι και σήμερα. Η χώρα μπήκε σε κατάσταση "ενισχυμένης εποπτείας" με αποτέλεσμα να υπάρχει έλεγχος στην χρήση των οικονομικών πόρων κάτι το οποίο σήμαινε ότι η χώρα θα έπρεπε να προσαρμοστεί στις απαιτήσεις και να μειώσει τις δαπάνες. Αυτή η μείωση των δαπανών δεν μπορούσε να μην

επηρεάσει και την υγεία. Όπως φαίνεται και στο παρακάτω διάγραμμα (Διάγραμμα 1.1) την περίοδο 2008-2013 η κατά κεφαλήν δαπάνη για την υγεία μειώθηκε δραματικά (9,4%) ενώ την περίοδο 2013-2018 υπήρχε μια πολύ μικρή αύξηση της τάξεως του 0,2%.

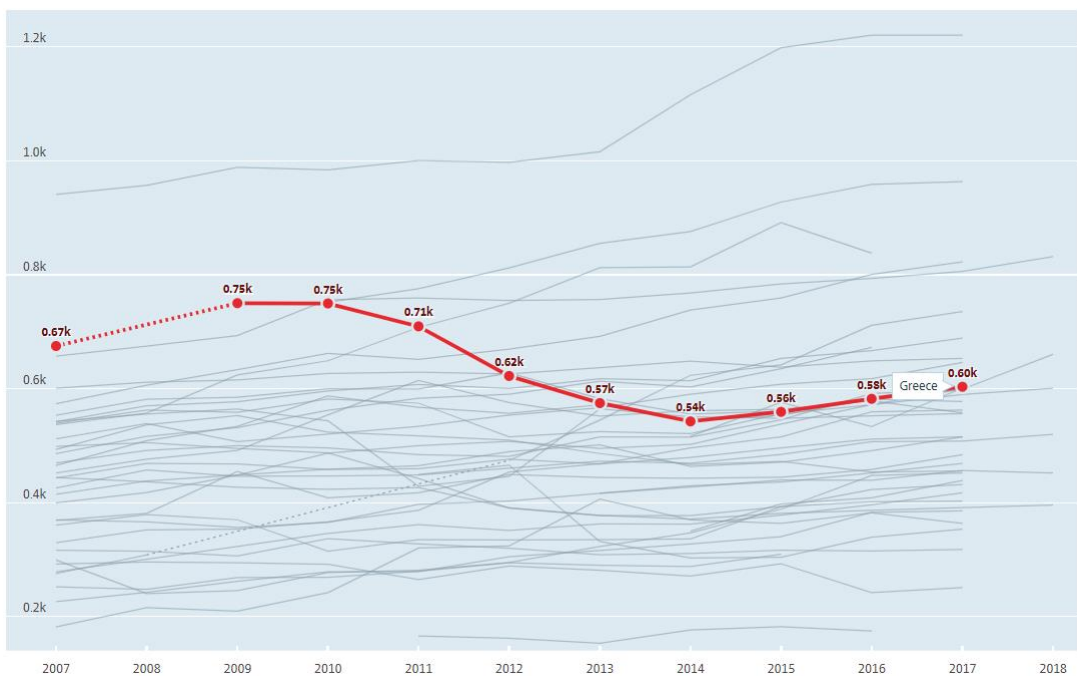


Διάγραμμα 1.1

Κατά κεφαλήν δαπάνη

Πηγή: OECD Health Statistics 2019

Όσον αφορά την κατά κεφαλήν φαρμακευτική δαπάνη (Διάγραμμα 1.2) είναι εμφανής η μείωση που υπάρχει από το 2009 μέχρι το 2014 που από τα 750\$ φτάσαμε τα 540\$ ενώ το 2017 το κόστος ήταν 600\$. Σημαντικό ρόλο στη μείωση αυτή των δαπανών (πέρα από τους εξωτερικούς παράγοντες που προαναφέρθηκαν) έπαιξε και η λήψη μέτρων για τον έλεγχο της αγοράς σχετικά με τις δαπάνες (ΦΕΚ 6/A'/ , 2010; ΦΕΚ 2912/B'/, 2012) και της προκλητής ζήτησης (π.χ ηλεκτρονική συνταγογράφηση) ((ΦΕΚ 64/B'/, 2014) καθώς και χρήση γενόσημων φαρμάκων τα οποία έχουν το 65% της τιμής των αντίστοιχων πρωτότυπων φαρμάκων μετά την λήξη ισχύος του διπλώματος ευρεσιτεχνίας.

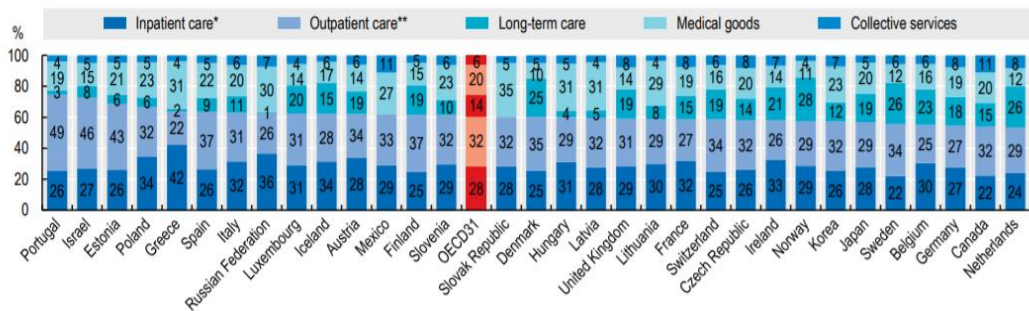


Διάγραμμα 1.2

Φαρμακευτική δαπάνη US dollars κατά κεφαλήν, 2007-2018

Πηγή: OECD, Health expenditure and financing: Health and financing indicators

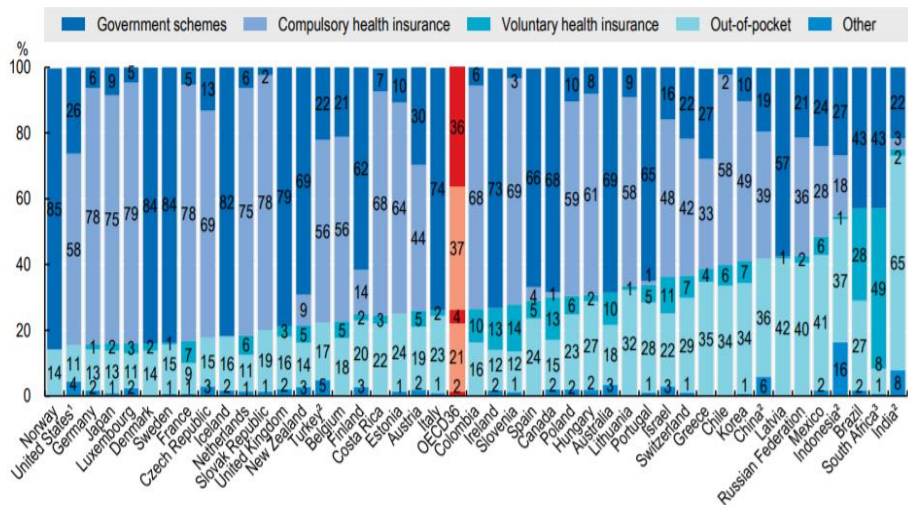
Από τις δαπάνες υγείας της χώρας το 31% απορροφάται από την λιανική πώληση φαρμάκου που ακολουθεί την νοσοκομειακή δαπάνη που απορροφά το 42%.



Διάγραμμα 1.3

Καταμερισμός δαπανών υγείας

Πηγή: OECD



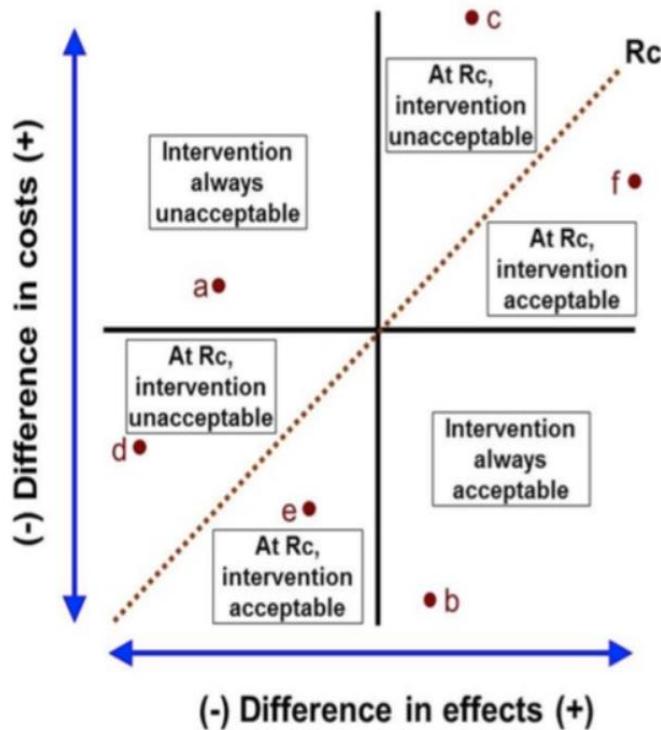
Διάγραμμα 1.4
 Τομέας κάλυψης δαπανών υγείας
 Πηγή: OECD

Από αυτές τις δαπάνες το 60% καλύπτεται από το κράτος και το 40% από ιδιωτικούς.

Κεφάλαιο 2ο

Οικονομική αξιολόγηση

Η οικονομική αξιολόγηση αποτελεί την ανάλυση στην οποία οι δύο παράγοντες που εξετάζονται είναι το κόστος της εκάστοτε θεραπείας και η αποτελεσματικότητά της. Μέσα από την σύγκριση αυτών των δύο παραγόντων μπορεί να υιοθετηθεί μια θεραπεία έναντι μιας άλλης στην περίπτωση όπου το κόστος είναι μικρότερο και η αποτελεσματικότητά της μεγαλύτερη ή να απορριφθεί στην περίπτωση που το κόστος της είναι μεγαλύτερο και η αποτελεσματικότητά της μικρότερη. Σε περίπτωση που το κόστος είναι μικρότερο και η αποτελεσματικότητα μικρότερη τότε έχουμε κέρδος με απώλεια υγειονομικού οφέλους και στην αντίστροφη περίπτωση όπου το κόστος είναι μεγαλύτερο και η αποτελεσματικότητα μεγαλύτερη έχουμε αύξηση των δαπανών με υγειονομικό όφελος. Το ερώτημα είναι ποιο πρέπει να είναι το όριο κόστους που πρέπει να θέσουμε για να λάβουμε το υγειονομικό όφελος που επιθυμούμε. Αυτή είναι σχέση με την οποία πρέπει να ασχοληθούν οι ιθύνοντες μιας οικονομικής πολιτικής για τον καθορισμό αυτής.



Διάγραμμα 2.1

Επίπεδο κόστους αποτελεσματικότητας

Η διακεκομμένη γραμμή Rc δείχνει μια δεδομένη αναλογία οροφής. Εάν ο ICER της παρέμβασης βρίσκεται σε οποιοδήποτε σημείο πάνω από τη γραμμή, δεν θα είναι αποδεκτό λαμβάνοντας υπόψη τη συνάρτηση κόστους-αποτελεσματικότητας. Το αντίστροφο συμβαίνει όταν το σημείο βρίσκεται κάτω από τη γραμμή.

Σε μια υγειονομική παρέμβαση για τον προσδιορισμό του κόστους (δαπάνης) είναι απαραίτητο να προσδιορίσουμε από ποιανού την οπτική γίνεται η ανάλυση. Στην υγεία οι δαπάνες χωρίζονται σε νοσοκομειακές, ιατρικές και φαρμακευτικές. Στις νοσοκομειακές ανήκουν τα έξοδα νοσηλείας, οι δαπάνες επεμβάσεων, φαρμάκων, εργαστηριακών και παρακλινικών εξετάσεων. Στις ιατρικές ανήκουν οι αμοιβές των ιατρών, δαπάνες για διάφορες θεραπείες και αποθεραπείες, έξοδα εργαστηριακών αναλύσεων έξοδα ακτινογραφιών και έξοδα για μεταφορά ασθενών. Στις φαρμακευτικές ανήκουν οι δαπάνες φαρμάκων, δαπάνες για οπτικά και για ορθοπεδικά.

Τέλος, θα πρέπει να γίνει αναφορά στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για να πραγματοποιηθεί η οικονομική ανάλυση η οποία θα δείξει αν αξίζει ή όχι να γίνει υιοθέτηση μιας θεραπείας έναντι μιας άλλης. Οι μέθοδοι αυτοί είναι:

Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (Cost Minimization analysis) (Ray Robinson,1993; Drummond et al,2002). Αυτή η ανάλυση χρησιμοποιείται όταν τα αποτελέσματα των δύο διαδικασιών που συγκρίνονται είναι πανομοιότυπα . Ο στόχος είναι να βρεθεί το πρόγραμμα χαμηλότερου κόστους και η μονάδα μέτρησης είναι το κόστος ανά παρέμβαση.

Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας (Cost-effectiveness analysis) (Ray Robinson,1993). Μέχρι τα τέλη του 1980 ήταν η πιο συνηθισμένη ανάλυση που χρησιμοποιούταν για την οικονομική αξιολόγηση. Χρησιμοποιείται όταν δύο προγράμματα έχουν διαφορετική αποτελεσματικότητα αλλά ταυτόχρονα και διαφορετικό κόστος. Ο στόχος είναι να βρεθεί η πιο αποτελεσματική επιλογή θεραπείας όσον αφορά το κόστος ανά μονάδα αποτελέσματος.

Ανάλυση κόστους οφέλους (Cost-benefit analysis) (Ray Robinson,1993). Είναι η ανάλυση που θα χρησιμοποιηθεί στην περίπτωση που τα αποτελέσματα δύο προγραμμάτων διαφέρουν καθώς αναλαμβάνει τον ρόλο ενός κοινού παρονομαστή που θα επιτρέπει την σύγκριση των δύο αυτών αποτελεσμάτων. Η ανάλυση κόστους οφέλους συγκρίνει τα αποτελέσματα και στοχεύει στην μέτρηση του κόστους και των συνεπειών σε όρους νομίσματος (λίρες, δολάρια κ.α). Σε αυτή την ανάλυση χρησιμοποιούνται δύο κύριες προσεγγίσεις, η πρώτη είναι η προσέγγιση του ανθρώπινου κεφαλαίου όπου η βελτίωση της υγείας εκτιμάται με βάση την μελλοντική «αξία» του ατόμου στην κοινωνία σε όρους μελλοντικών κερδών και η δεύτερη μέθοδος είναι η «προθυμία πληρωμής» όπου οι ερωτηθέντες ρωτούνται πόσα χρήματα είναι διατεθειμένοι να πληρώσουν για μία παρέμβαση στην υγεία .

Ανάλυση κόστους χρησιμότητας (Cost utility analysis) (Ray Robinson,1993; Drummond et al,2002). Στην ανάλυση αυτή οι πόροι που χρησιμοποιούνται αποτιμώνται σε χρηματικές μονάδες ενώ τα αποτελέσματα σε όρους ποιότητας ζωής. Σε αυτή τη μέθοδο κρίσιμο σημείο είναι η μετατροπή των αποτελεσμάτων σε έναν δείκτη με την βοήθεια του οποίου αποτιμάται η παράταση ζωής του ασθενή σε συνδυασμό με την ποιότητα της ζωής

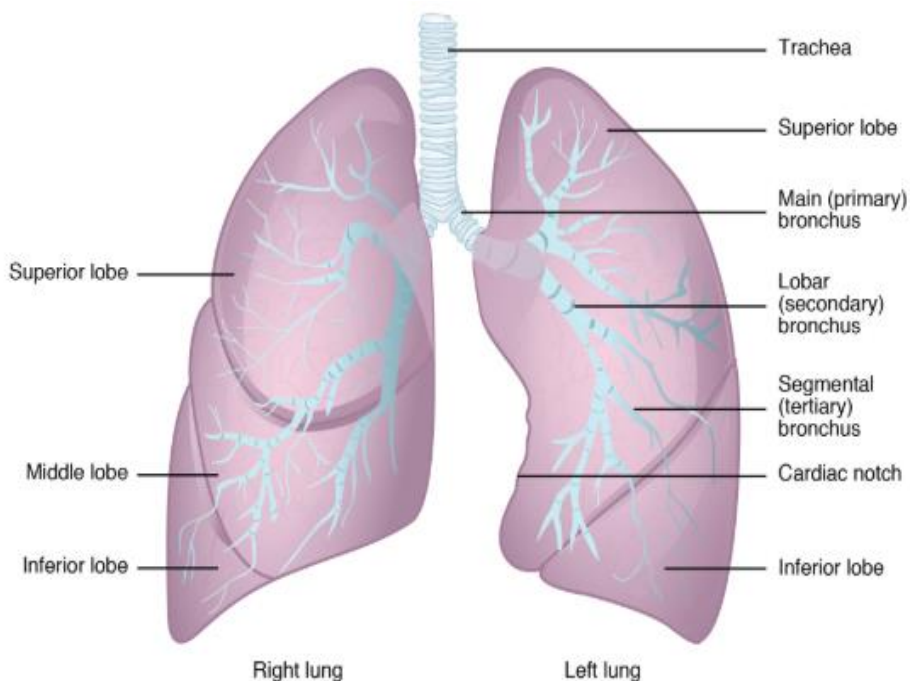
του. Σε αυτή την ανάλυση ένα μη οικονομικό μέτρο όπως η χρησιμότητα χρησιμοποιείται έχοντας αποτιμηθεί σε μονεταριστικές μονάδες.

Κεφάλαιο 3^ο

Καρκίνος του πνεύμονα

3.1 Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας του πνεύμονα

Οι πνεύμονες είναι σε σχήμα πυραμίδας, ζευγαρωμένα όργανα που συνδέονται με την τραχεία με τον δεξί και τον αριστερό βρόγχο αντίστοιχα. Στην κάτω επιφάνεια, οι πνεύμονες οριοθετούνται από το διάφραγμα. Το διάφραγμα είναι ο επίπεδος μυς σχήματος θόλου που βρίσκεται στη βάση των πνευμόνων και της θωρακικής κοιλότητας. Οι πνεύμονες περικλείονται από τον υπεζωκότα, που συνδέεται με το μεσοθωράκιο. Ο δεξιός πνεύμονας είναι μικρότερος και ευρύτερος από τον αριστερό πνεύμονα και ο αριστερός πνεύμονας καταλαμβάνει μικρότερο όγκο από το δεξί. Η καρδιακή εγκοπή είναι μια εσοχή στην επιφάνεια του αριστερού πνεύμονα και επιτρέπει χώρο για την καρδιά. Η κορυφή του πνεύμονα είναι η ανώτερη περιοχή, ενώ η βάση είναι στο ύψος του διαφράγματος. Η ακραία επιφάνεια του πνεύμονα περιβάλλει τα πλευρά.

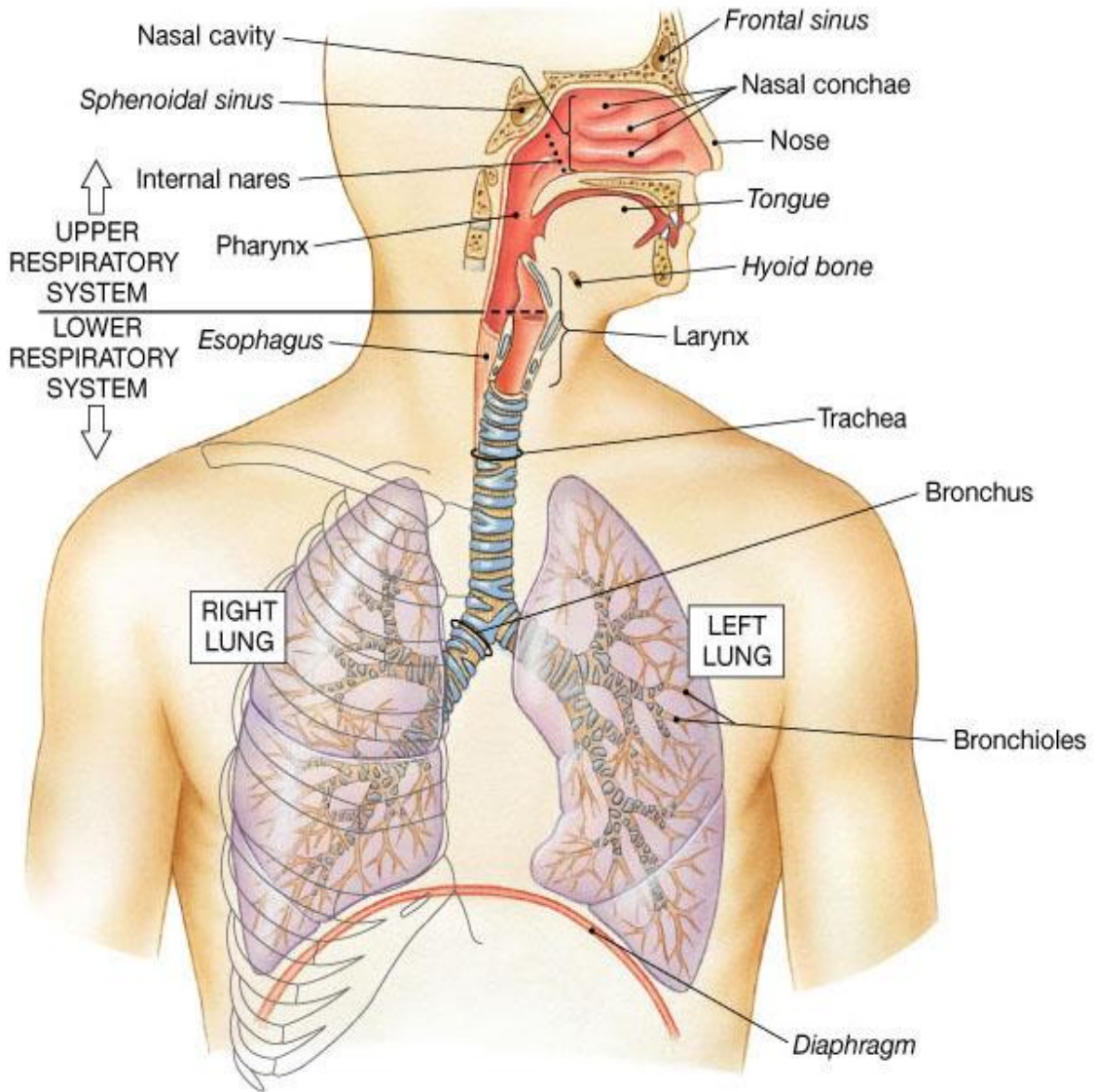


Εικόνα 3.1

Ανατομία του πνεύμονα

Κάθε πνεύμονας αποτελείται από μικρότερες μονάδες που ονομάζονται λοβοί. Οι ρωγμές διαχωρίζουν τους λοβούς αυτούς τον έναν από τον άλλο. Ο δεξιός πνεύμονας αποτελείται από τρεις λοβούς: τους ανώτερους, τους μεσαίους και τους κατώτερους λοβούς. Ο αριστερός πνεύμονας αποτελείται από δύο λοβούς: τον ανώτερο και τον κατώτερο λοβό. Ένα τμήμα βρογχοπνεύμονα είναι μέρος ενός λοβού. Κάθε τμήμα δέχεται αέρα από το δικό του τριτογενή βρόγχο και τροφοδοτείται με αίμα από τη δική του αρτηρία. Ορισμένες ασθένειες των πνευμόνων επηρεάζουν τυπικά ένα ή περισσότερα βρογχοπνευμονικά τμήματα και σε μερικές περιπτώσεις τα ασθενή τμήματα μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά με μικρή επίδραση στα γειτονικά τμήματα. Ένας πνευμονικός λοβός είναι μια υποδιαίρεση των βρόγχων τα βρογχίλια. Κάθε λοβός λαμβάνει το δικό του μεγάλο βρογχίλιο που έχει πολλαπλά κλαδιά. Ένα διαφλοιώδες διάφραγμα είναι ένας τοίχος, που αποτελείται από συνδετικό ιστό, ο οποίος διαχωρίζει τους λοβούς τον έναν από τον άλλο.

Όσον αφορά τη λειτουργία του ο πνεύμονας αποτελεί το κύριο όργανο του αναπνευστικού συστήματος όπου ανταλλάσσεται το οξυγόνο το οποίο εισπνέεται μέσω των αεροφόρων οδών με το διοξείδιο του άνθρακα το οποίο εκπνέεται.



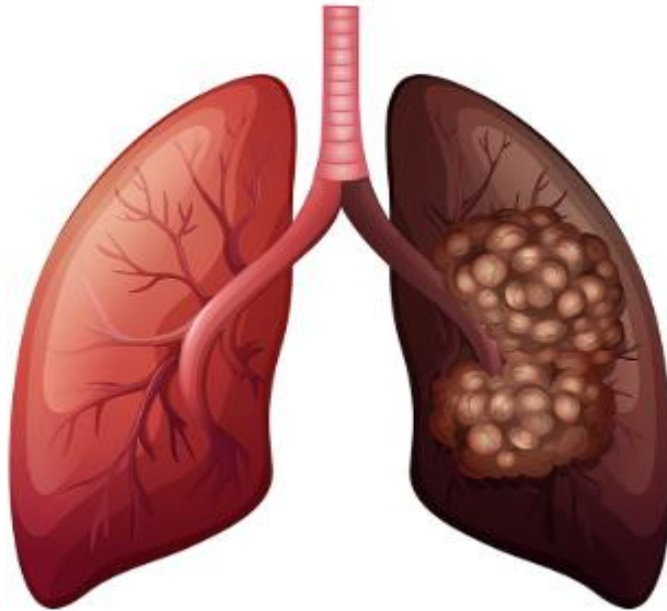
Εικόνα 3.2

Αναπνευστικό σύστημα

Η άνω αεροφόρος οδός αποτελείται από την έξω και έσω μύτη και από τη ρινική και στοματική μοίρα του φάρυγγα, μέχρι το φαρυγγικό στόμιο του λάρυγγα. Η κάτω αεροφόρος οδός, που ουσιαστικά αποτελεί το αναπνευστικό σύστημα, αποτελείται από το λάρυγγα, την τραχεία, τους δύο βρόγχους και τους δύο πνεύμονες. Για να φτάσει ο αέρας στους πνεύμονες εισέρχεται από το στόμα και τη μύτη, συνεχίζει μέσω του φάρυγγα και του λάρυγγα και κατεβαίνει προς την τραχεία και τις αεροφόρους οδούς τους βρόγχους. Με την εισπνοή οι μύες των πλευρών συσπώνται και τα πλευρά κινούνται προς τα πάνω και έξω ενώ το διάφραγμα κινείται προς την κοιλιά. Με αυτές τις δύο κινήσεις το μέγεθος

της θωρακικής κοιλότητας αυξάνεται και προκαλείται διεύρυνση των πνευμόνων. Το αντίστροφο συμβαίνει στην εκπνοή όπου χαλαρώνουν το διάφραγμα και οι μύες των πλευρών και επανέρχονται στην αρχική τους θέση. Αυτό μειώνει το μέγεθος της θωρακικής κοιλότητας συμπιέζοντας ελαφρώς τους πνεύμονες και πιέζοντας τον αέρα, που μεταφέρει τώρα διοξείδιο του άνθρακα έξω από το σώμα.

Μία από τις ασθένειες που μπορεί να πλήξουν το αναπνευστικό σύστημα και κατ' επέκταση τον ανθρώπινο οργανισμό είναι ο καρκίνος του πνεύμονα με τον οποίο θα ασχοληθούμε σε βάθος σε αυτή την εργασία.



Εικόνα 3.3

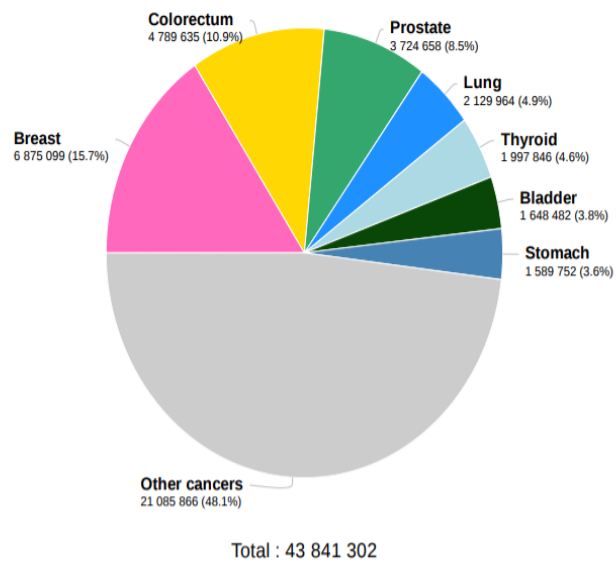
Υγιής πνεύμονας και πνεύμονας με καρκίνο

3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία για τον καρκίνο του πνεύμονα

Παγκοσμίως ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την κυριότερη αιτία για θανάτους που οφείλονται σε καρκίνο αν λάβουμε υπόψη το σύνολο του πληθυσμού χωρίς να γίνει διαχωρισμός σε άντρες και γυναίκες. Τα τελευταία πέντε χρόνια ο καρκίνος του μαστού καταλαμβάνει το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων εμφάνισης καρκίνου (15,7 % έναντι 4,9 % του καρκίνου του πνεύμονα σε πληθυσμό 43.841.302 εκατομμυρίων) αλλά παίρνοντας σαν βάση το 2018 βλέπουμε ότι τα περιστατικά εμφάνισης καρκίνου του

πνεύμονα και καρκίνου του μαστού είναι σχεδόν τα ίδια. Παρατηρώντας τους θανάτους από καρκίνο το 2018 είναι εμφανές ότι ο καρκίνος του πνεύμονα παραμένει η κυριότερη αιτία θανάτου με ποσοστό 18,4 % και συγκεκριμένα 1.761.007 θανάτους από τους 9.555.027 συνολικά.

Estimated number of prevalent cases (5-year) in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages



Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

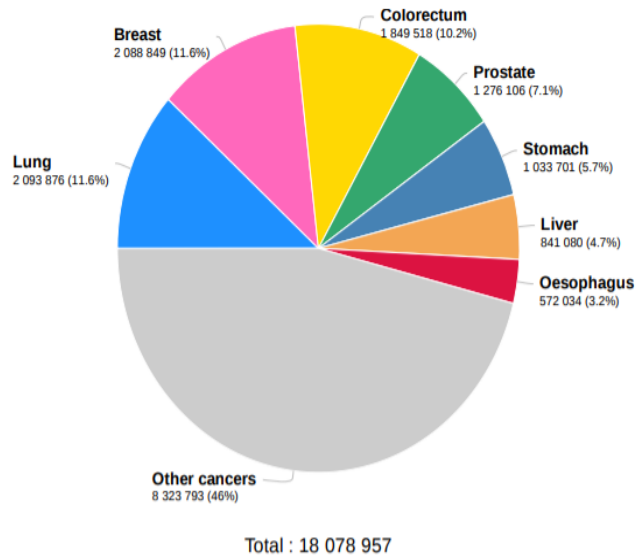
International Agency for Research on Cancer
World Health
Organization

Διάγραμμα 3.1

Αριθμός επικρατέστερων περιπτώσεων καρκίνου τα τελευταία 5 χρόνια

Πηγή: WHO, 2018

Estimated number of new cases in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages

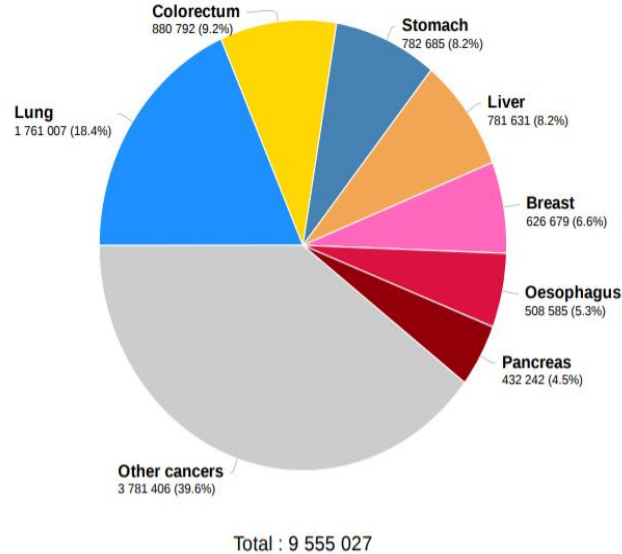


Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health
Organization

Διάγραμμα 3.2
Αριθμός νέων περιπτώσεων καρκίνου το 2018
Πηγή: WHO, 2018

Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages



Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

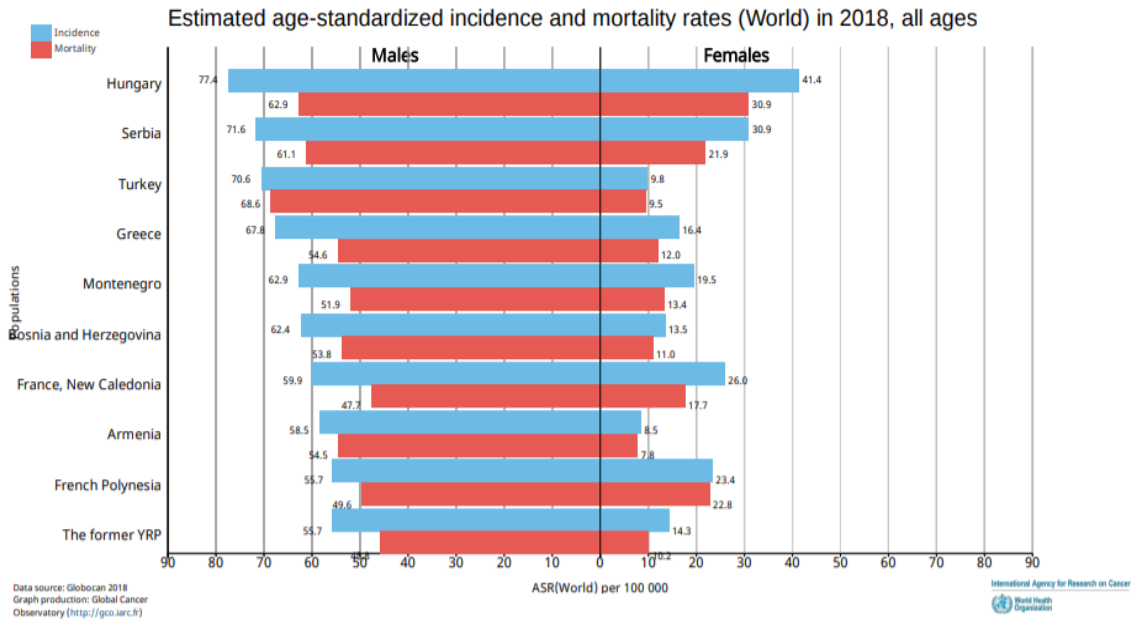
International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Διάγραμμα 3.3

Αριθμός θανάτων από κάθε είδος καρκίνου το 2018

Πηγή: WHO, 2018

Σχετικά με τον καρκίνο του πνεύμονα πρέπει να αναφέρουμε ότι η χώρα που εμφανίζει τα περισσότερα περιστατικά στον κόσμο αναλογικά με τον πληθυσμό της είναι η Ουγγαρία (118,8 κρούσματα ανά 100.000 άτομα) και ακολουθούν η Σερβία (102,5 ανά 100.000 άτομα) η Τουρκία (80,4 ανά 100.000 άτομα) και η Ελλάδα (85,2 ανά 100.000 άτομα). Στη συνέχεια μπορούμε να δούμε ποιες είναι οι χώρες με τους περισσότερους θανάτους ανά 100.000 άτομα όπου και εκεί οι τέσσερις παραπάνω χώρες κατέχουν πάλι τις πρώτες θέσεις. Παρακάτω μπορούμε να δούμε όλα αυτά που αναφέραμε καθώς και να δούμε τους αριθμούς ανά φύλο.



Διάγραμμα 3.4

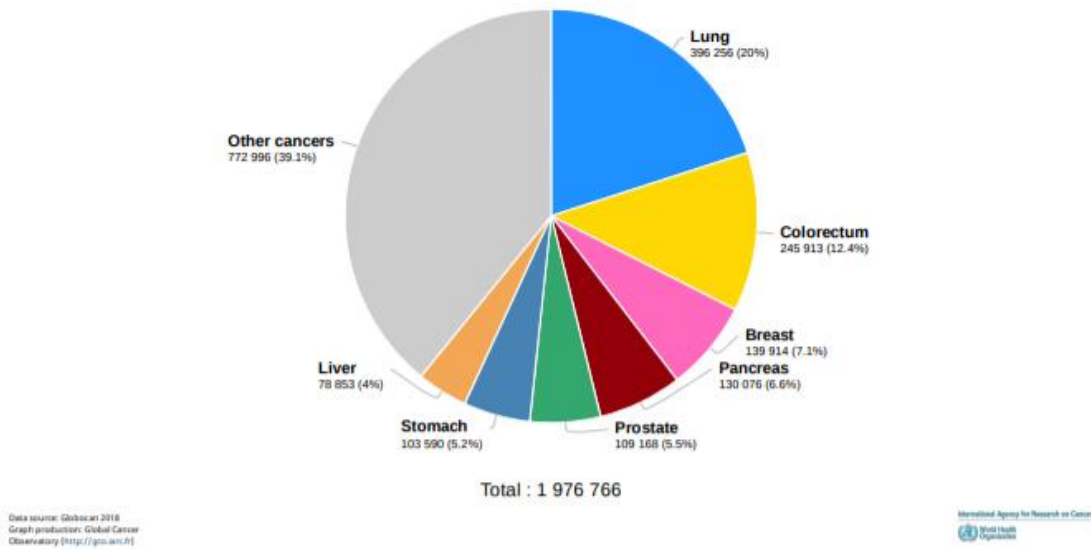
Ποσοστά περιστατικών και θανάτων ανά φύλο από καρκίνο του πνεύμονα το 2018

Πηγή: WHO, 2018

3.3 Επιδημιολογικά στοιχεία στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα το 2018 ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν ο κυριότερος λόγος θανάτου συγκριτικά με τα υπόλοιπα είδη καρκίνου καθώς θεωρείται υπεύθυνος για το 20% των θανάτων.

Estimated number of deaths in 2018, Europe, Greece, both sexes, all ages

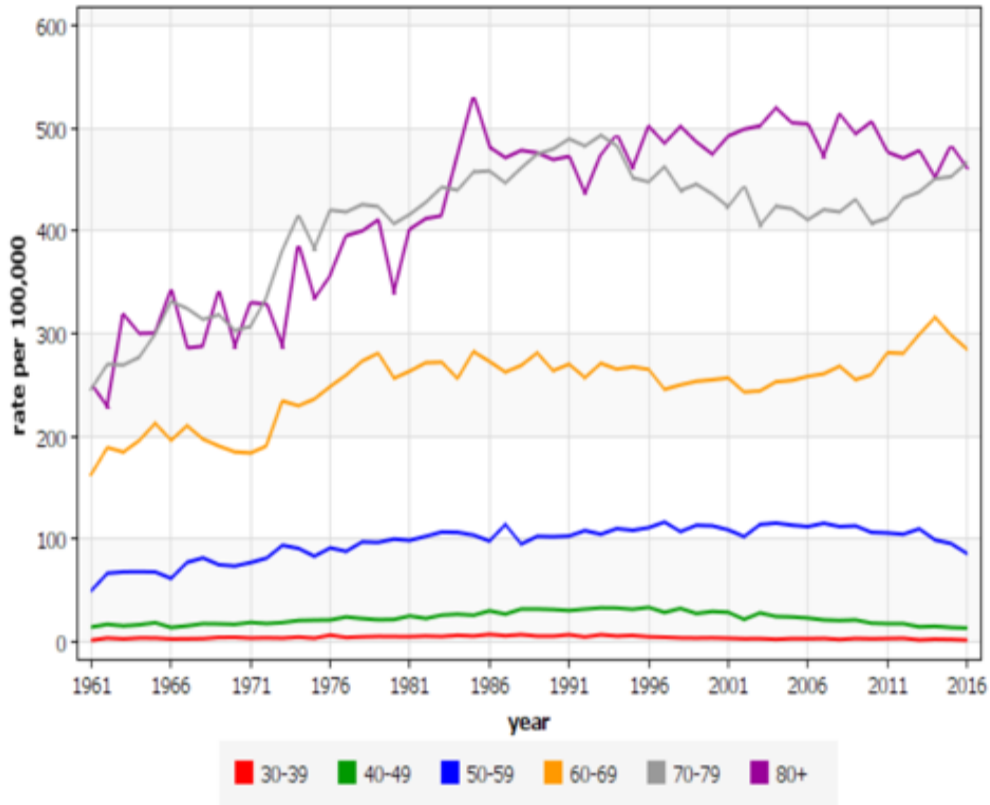


Διάγραμμα 3.5

Αριθμός θανάτων στην Ελλάδα από καρκίνο το 2018

Πηγή: WHO, 2018

Διαχρονικά παρατηρώντας και το παρακάτω διάγραμμα μπορούμε να καταλάβουμε ότι για τις ηλικίες από 30 έως 59 χρονών υπάρχει μια πολύ μικρή αύξηση των θανάτων αλλά πρέπει να δοθεί έμφαση στις ηλικίες από 60 έως 69 ετών όπου οι θάνατοι έχουν αυξηθεί την τελευταία πενταετία ενώ είχαν μια σταθερότητα τα τελευταία τριανταπέντε χρόνια, από 70 έως 79 όπου τα τελευταία χρόνια η θνησιμότητα έφτασε και πάλι τα υψηλότερα επίπεδα που είχε φτάσει και στην πενταετία 1991 έως 1996 και τέλος από 80 έως 89 που μπορεί τα τελευταία χρόνια οι θάνατοι να είναι λιγότεροι συγκριτικά με τα προηγούμενα έτη αλλά και πάλι είναι σε πολύ υψηλά επίπεδα.



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 23.5.2020

Διάγραμμα 3.6

Αριθμός θανάτων στην Ελλάδα από καρκίνο 1961-2016 ανά ηλικία

Πηγή: WHO, 2018

3.4 Ιστορική αναδρομή

Το παλαιότερο γραπτό αρχείο που θεωρείται ότι περιγράφει τον καρκίνο του ανθρώπου εμφανίστηκε στα αρχαία αιγυπτιακά χειρόγραφα που ανακαλύφθηκαν τον 19ο αιώνα, αυτό το αρχείο αποτελείται κυρίως από τους πάπυρους των Edwin Smith και George Ebers που περιγράφουν χειρουργικές, φαρμακολογικές και μαγικές θεραπείες. Γράφτηκαν μεταξύ του 1500 και του 1600 π.Χ., ενδεχομένως με βάση υλικό από χιλιάδες χρόνια νωρίτερα. Ο πάπυρος του Σμιθ, που πιθανώς γράφτηκε από τον Imhotep τον ιατρό-αρχιτέκτονα που σχεδίασε και έχτισε την πυραμίδα στη Σακκάρα τον 3ο αιώνα π.Χ. κάτω από την βασιλεία του Φαραώ Ντζόσερ, πιστεύεται ότι περιέχει την πρώτη αναφορά στον καρκίνο του

μαστού στο στήθος. Προειδοποιεί ότι όταν οι όγκοι αυτοί είναι δροσεροί στο άγγιγμα, διογκώνονται και έχουν εξαπλωθεί στο μαστό τότε καμία θεραπεία δεν μπορεί να επιτύχει. Παρέχει επίσης την πρώτη μνεία της ραφής του τραύματος και της χρήσης ενός "τρυπανιού" για την καυτηρίαση ανοιχτών πληγών. Στην αρχαιότητα, οι θεοί θεωρούνταν ότι είναι ρυθμιστές του ανθρώπινου πεπρωμένου, συμπεριλαμβανομένης της υγείας και των ασθενειών, η ιατρική και η θρησκεία ήταν αλληλένδετες, ασκούμενες από ιερείς και σοφούς που συχνά λατρεύονταν ως ενδιάμεσοι των ανθρώπων και των θεών.

Οι πρώτοι καρκινικοί όγκοι σε ανθρώπους βρέθηκαν στις αιγυπτιακές και περουβιανές μούμιες που χρονολογούνται από το ~ 1500 π.Χ. Η παλαιότερη επιστημονικά τεκμηριωμένη περίπτωση διαδεδομένου καρκίνου ήταν αυτή ενός 40 έως 50 χρονών Scythian βασιλιά που έζησε στις στέπες της Νότιας Σιβηρίας πριν από 2.700 χρόνια. Οι σύγχρονες μικροσκοπικές και πρωτεϊνωματικές τεχνικές επιβεβαίωσαν την καρκινική φύση των διάσπαρτων σκελετικών βλαβών και την προστατική προέλευσή τους. Μισή χιλιετία αργότερα ένας Πτολεμαίος Αιγύπτιος πέθαινε από καρκίνο. Με ψηφιακές ακτινογραφίες και πολυανιχνευτές CT να σαρώνουν τη μούμια του , που κρατήθηκε στο Museu Nacional de Arqueología στη Λισαβόνα, διαπιστώθηκε ότι ο καρκίνος του διαδόθηκε. Η μορφολογία και η κατανομή των βλαβών της (σπονδυλική στήλη, λεκάνη και κοντινά άκρα) και το φύλο και η ηλικία της μούμιας δείχνουν ότι ο προστάτης είναι η πιο πιθανή προέλευση. Κάπου εδώ θα πρέπει να αναφερθεί η συνεισφορά και του Ιπποκράτη από την Κω (460 – 360 π.Χ) ο οποίος ήταν ο πρώτος που εξήγησε με λογικά επιχειρήματα την εμφάνιση του καρκίνου υποστηρίζοντας ότι οφείλεται σε μια μη ισορροπημένη κατάσταση του σώματος όσον αφορά τις εκκρίσεις παρατηρώντας μάλιστα ότι αυτό συμβαίνει κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες.

3.5 Παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να προκληθεί από πολλούς παράγοντες οι οποίοι ποικίλουν ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή που ζει το άτομο, το φύλο, τα φυλετικά χαρακτηριστικά, την γενετική προδιάθεση καθώς και από τις προσωπικές επιλογές.

Οι κυριότεροι παράγοντες που αναφέρονται από τους επιστήμονες και συμβάλλουν καθοριστικά στον καρκίνο του πνεύμονα είναι :

Τσιγάρο, παθητικό κάπνισμα, ηλεκτρονικό τσιγάρο

Το τσιγάρο είναι ο πιο γνωστός παράγοντας που προκαλεί καρκίνο του πνεύμονα. Το 1964 στις Η.Π.Α υπήρξε μελέτη η οποία αποκάλυπτε ότι το 52% των αντρών ήταν καπνιστές ενώ στις γυναίκες ήταν το 35%, από τότε βέβαια ο το ποσοστό έχει μειωθεί αρκετά αλλά ο αριθμός των καπνιστών συνεχίζει να είναι αρκετά μεγάλος. Πολύς κόσμος μπορεί να πιστεύει ότι η νικοτίνη είναι καρκινογόνα αλλά αυτό είναι κάτι που δεν ισχύει, επίσης πολύς κόσμος δεν γνωρίζει ότι πέρα από τη νικοτίνη το τσιγάρο περιέχει 55 ουσίες οι οποίες έχουν χαρακτηριστεί καρκινογενείς από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο. Η ενεργοποίηση αυτών των ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε μεθυλίωση των γονιδίων, σε αλλαγές της αλληλουχίας του DNA, σε ολικές απώλειες ή απώλειες χρωμοσωμάτων. Ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα από καπνιστές σε καπνιστές διαφέρει και εξαρτάται από τον αριθμό των τσιγάρων καθώς και τα χρόνια που κάποιος καπνίζει.

Όσον αφορά το παθητικό κάπνισμα, είναι και αυτός ένας σοβαρός λόγος για την πρόκληση καρκίνου του πνεύμονα. Σύμφωνα με τον Oberg και την ομάδα του που διεξήγαγαν έρευνα για το παθητικό κάπνισμα (Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries.) το 40% των παιδιών και σύνολο το 33-35% των μη καπνιστών είναι παθητικοί καπνιστές. Το 2006 παγκοσμίως πέθαναν 600.000 άτομα και η έκθεσή τους στον καπνό ήταν καταλυτική σε αυτό.

Το ηλεκτρονικό τσιγάρο μέχρι και σήμερα είναι αιτία διχασμού μεταξύ των ειδικών. Πολλοί υποστηρίζουν ότι είναι η λύση για να απομακρυνθεί κάποιος από το τσιγάρο και τις συνέπειες αυτού και άλλοι υποστηρίζουν ότι και αυτό δημιουργεί πολλά προβλήματα στον οργανισμό όμοια με του τσιγάρου. Πολλοί επίσης στέκονται στην προσοχή που πρέπει να δείξουμε στην χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου καθώς είναι ακόμα άγνωστες οι επιπτώσεις μιας και ακόμα δεν έχουν υπάρξει πολλές έρευνες οι οποίες θα μας κατατοπίσουν για το τι προκαλεί και τι δεν προκαλεί.

Καύσιμα οικιακής βιομάζας

Τα αμεταποίητα καύσιμα βιομάζας, συμπεριλαμβανομένου του ξύλου, των υπολειμμάτων των καλλιεργειών, της κοπριάς και του άνθρακα, χρησιμοποιούνται περίπου από το ήμισυ του παγκόσμιου πληθυσμού για το μαγείρεμα ή τη θέρμανση στο

σπίτι. Οι εσωτερικές εκπομπές σε αυτά τα νοικοκυριά περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων, βενζολίου και άλλων καρκινογόνων ενώσεων,

Επαγγελματικές εκθέσεις (occupational exposure)

Η έκθεση στον αμίαντο είναι μία από τις πιο αναγνωρισμένες επαγγελματικές αιτίες του καρκίνου του πνεύμονα. Οι εργαζόμενοι στον τομέα της εξόρυξης και φρεζαρίσματος αμιάντου, της ναυπηγικής βιομηχανίας, των κατασκευών, των κλωστοϋφαντουργικών προϊόντων και της μόνωσης, καθώς και της επισκευής αυτοκινήτων διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο. Υπάρχουν πολλαπλοί μηχανισμοί για καρκινογένεση, συμπεριλαμβανομένης επαγωγής οξειδωτικής βλάβης και επακόλουθων διαγραφών DNA, μεταβολών σωματικών γονιδίων και ενισχυμένης παροχής καρκινογόνων ουσιών καπνού στο επιθήλιο αναπνευστικό.

3.6 Πρόληψη

Η πρόληψη μπορεί να αποτελέσει το κυριότερο μέσο για να μετριάσει κάποιος τον καρκίνο του πνεύμονα. Στις περισσότερες χώρες έχει γίνει προσπάθεια ουσίες οι οποίες είναι καρκινογόνες να απαγορευτούν το κάπνισμα συνεχίζει να έχει θέση στην ζωή πολλών πολιτών. Σύμφωνα με τους ειδικούς η απαγόρευση του καπνίσματος θα ήταν ένα πολύ σημαντικό εργαλείο στην πρόληψη κατά του καρκίνου του πνεύμονα. Ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των πασχόντων από καρκίνο δεν θα αντιμετώπιζε αυτό το πρόβλημα στην περίπτωση που δεν κάπνιζε.

Ως μέτρα πρόληψης μπορούν να αναφερθούν τα παρακάτω:

Αποφυγή έναρξης του καπνίσματος.

Στην περίπτωση που κάποιος καπνίζει να καταφέρει να το κόψει το γρηγορότερο δυνατό.

Αποφυγή κατανάλωσης τροφών που περιέχουν ουσίες στις οποίες μπορεί να οφείλεται η διάδοση της νόσου.

Σε περίπτωση που το άτομο είναι προχωρημένης ηλικίας να επισκέπτεται τακτικά τον γιατρό, ειδικά στην περίπτωση που το άτομο είναι ήδη σε κατάσταση υψηλού κινδύνου ή έχει οικογενειακό ιστορικό ή λόγω της εργασίας εκτίθεται σε καρκινογόνες ουσίες.

Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων όπως ο βήχας, η αιμόπτυση, το θωρακικό άλγος, η δύσπνοια, ο συριγμός κ.α.

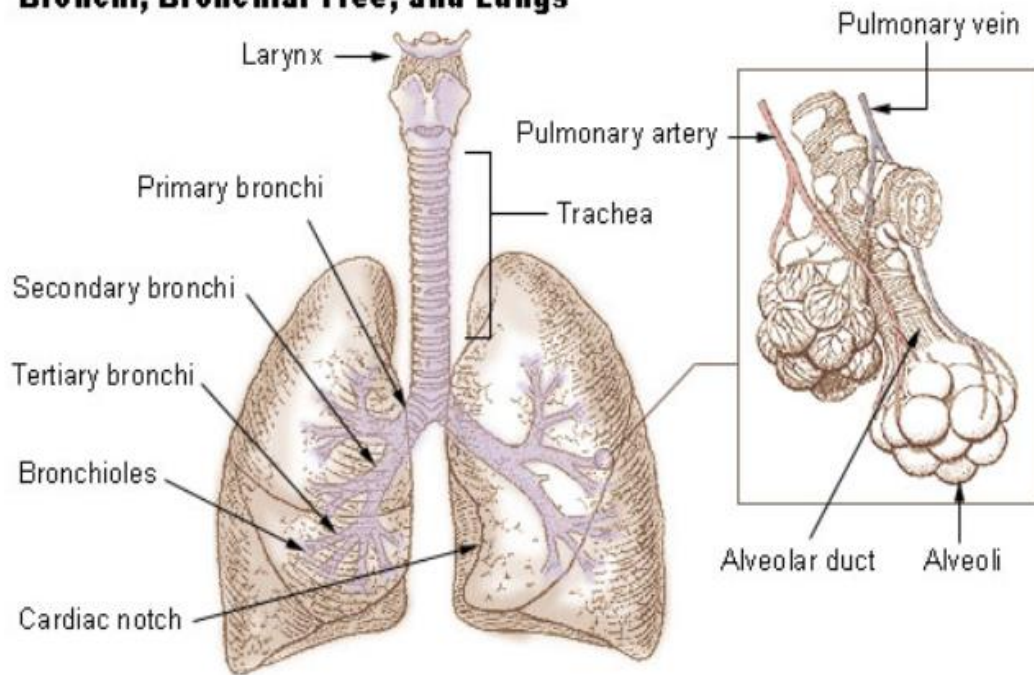
Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών

Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ότι δεν έχουν παρθεί ακόμα πολλά δραστικά μέτρα από τις κυβερνήσεις των χωρών για την πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα. Ένα μέτρο που έχει ληφθεί είναι η απαγόρευση των διαφημίσεων των προϊόντων κάτι που συνέβη μετά από έκκληση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Επίσης ένα άλλο μέτρο είναι η απαγόρευση του καπνίσματος σε κλειστούς χώρους με βασικό στόχο την αντιμετώπιση σε έναν μεγάλο βαθμό του παθητικού καπνίσματος. Με αυτά τα μέτρα έχει υπάρξει μια μείωση των κρουσμάτων με καρκίνο του πνεύμονα αλλά θα πρέπει να καταβληθεί μεγαλύτερη προσπάθεια και από το κράτος αλλά και από τον ίδιο τον άνθρωπο για να επέλθει δραστική μείωση.

3.7 Είδη καρκίνου του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα όπως και κάθε είδος καρκίνου δεν εμφανίζεται από τη μια μέρα στην άλλη, χρειάζεται μια προεργασία η οποία λαμβάνει τόπο στα κύτταρα του βρόγχου, των βρογχιελίων και των κυψελίδων. Στα γονίδια των παραπάνω δημιουργούνται μεταλλάξεις που οδηγούν στον γρηγορότερο πολλαπλασιασμό τους. Αρχικά εμφανίζονται περιοχές με προκαρκινικές αλλοιώσεις οι οποίες στη συνέχεια εξελίσσονται σε καρκίνο. Τότε δημιουργούν αγγεία που τρέφουν τον όγκο ο οποίος μεγαλώνει όλο και περισσότερο.

Bronchi, Bronchial Tree, and Lungs



Εικόνα 3.4
Ανατομία πνεύμονα

Οι όγκοι των πνευμόνων χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

1. Πρωταρχικό καρκίνο (οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις)
2. Μεταστατικό καρκίνο από άλλες περιοχές του σώματος

Ο πρωταρχικός καρκίνος του πνεύμονα προέρχεται όπως είδαμε και παραπάνω από τα κύτταρα που βρίσκονται στους πνεύμονες. Ξεκινάει από τους αεραγωγούς που ξεκινάνε από την τραχεία για να εφοδιάσουν αέρα τους βρόγχους (bronchi) ή τις κυψελίδες (alveoli).

Ο μεταστατικός καρκίνος είναι ο καρκίνος που έχει μεταφερθεί στον πνεύμονα από άλλα σημεία του σώματος όπως το στήθος, τον τράχηλο, το στομάχι, τον θυροειδή, τους όρχεις.

Τον πρωταρχικό καρκίνο του πνεύμονα τον χωρίζουμε σε δύο κατηγορίες:

- α) **Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα (ΜΜΚΠ):** Αντιπροσωπεύει το 85% των καρκίνων του πνεύμονα. Η ονομασία του προήλθε διότι, κάτω από το μικροσκόπιο, τα κύτταρα είναι μεγαλύτερα από τον καρκίνο του πνεύμονα μικρών κυττάρων. Ο ΜΜΚΠ χωρίζεται σε τρεις υποκατηγορίες:

- Αδενοκαρκίνωμα

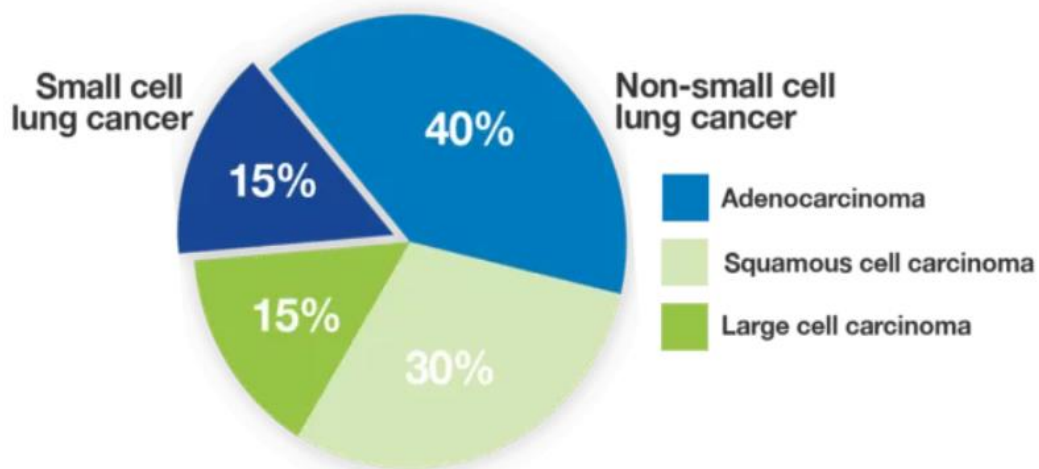
Αντιστοιχεί περίπου στο 40% των περιπτώσεων, εμφανίζεται σε άτομα με ιστορικό καπνίσματος αλλά ταυτόχρονα είναι και ο πιο συνηθισμένος καρκίνος πνεύμονα για μη καπνίζοντες. Παρατηρείται περισσότερο σε γυναίκες και άτομα μικρής ηλικίας.

- Πλακώδες καρκίνωμα

Αντιστοιχεί περίπου στο 30% των περιπτώσεων και παρατηρείται σε άτομα με ιστορικό καπνίσματος κεντρικά στους πνεύμονες κοντά στους βρόγχους.

- Καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα

Αντιστοιχεί στο 15% των περιπτώσεων και τείνει να αναπτύσσεται γρήγορα χωρίς να γίνεται διακριτό μέχρι τελικά να κάνει μετάσταση. Καθώς έχουν καταστεί διαθέσιμες ακριβέστερες διαγνωστικές μέθοδοι, πολλοί καρκίνοι του πνεύμονα που είχαν προηγουμένως διαγνωστεί ως καρκινώματα μεγάλων κυττάρων αναταξινομούνται ως αδενοκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνο του πνεύμονα.



Διάγραμμα 3.7

Κατηγορίες καρκίνου του πνεύμονα

β) Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ):

Αντιπροσωπεύει περίπου το 15% των καρκίνων του πνεύμονα. Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό, είναι λιγότερο συχνός από τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και εμφανίζεται αποκλειστικά σε χρόνιους καπνιστές. Οι πιο συνηθισμένοι τρόποι αντιμετώπισής του είναι οι χημειοθεραπείες και η ακτινοβολία καθώς και η χειρουργική

επέμβαση για αφαίρεση του όγκου στην περίπτωση που ο όγκος είναι μικρός και δεν έχει γίνει μετάσταση. Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα ξεκινάει από τους βρόγχους (τους αεραγωγούς του πνεύμονα), στο κέντρο της θωρακικής κοιλότητας. Τείνει να εξαπλωθεί ταχέως στους λεμφαδένες και σε άλλες περιοχές του σώματος.

3.8 Στάδια καρκίνου του πνεύμονα (staging)

Η σταδιοποίηση είναι ένας τρόπος περιγραφής του σημείου στο οποίο βρίσκεται ο καρκίνος, εάν και πού έχει εξαπλωθεί και αν επηρεάζει άλλα μέρη του σώματος. Οι γιατροί χρησιμοποιούν διαγνωστικές εξετάσεις για να εντοπίσουν το στάδιο του καρκίνου, οπότε η σταδιοποίηση δεν μπορεί να ολοκληρωθεί μέχρι να ολοκληρωθούν όλες οι εξετάσεις. Η γνώση του σταδίου βοηθά τον γιατρό να αποφασίσει ποια θεραπεία είναι καλύτερη και μπορεί να βοηθήσει να κάνει τη πρόγνωση για έναν ασθενή για το ποια είναι η πιθανότητα ανάκαμψης. Υπάρχουν διαφορετικές περιγραφές για διάφορα είδη καρκίνου.

Σε γενικές γραμμές, ένα στάδιο με μικρότερο αριθμό MMΚΠ συνδέεται με ένα καλύτερο αποτέλεσμα. Ωστόσο, κανένας γιατρός δεν μπορεί να προβλέψει πόσο θα μείνει ζωντανός ένας ασθενής με καρκίνο του πνεύμονα βασιζόμενος μόνο στο στάδιο της νόσου. Αυτό συμβαίνει επειδή ο καρκίνος του πνεύμονα είναι διαφορετικός σε κάθε άτομο και η θεραπεία λειτουργεί διαφορετικά για κάθε όγκο.

Το στάδιο του MMΚΠ ορίζεται από συνδυασμό πολλών παραγόντων:

- Το μέγεθος και το σημείο του όγκου
- Αν έχει κάνει μετάσταση στους λεμφαδένες ή σε άλλα μέρη του σώματος

Τα στάδια είναι:

- Στάδιο 0

Σε αυτό το στάδιο ο καρκίνος είναι στην θέση του και δεν έχει αναπτυχθεί σε κοντινούς ιστούς και εξαπλωθεί έξω από τον πνεύμονα.

- Στάδιο I

Ο καρκίνος είναι ένας μικρός όγκος που δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλες λεμφαδένες κάτι που δίνει τη δυνατότητα μια εγχείρηση να τον αφαιρέσει εξ ολοκλήρου. Το πρώτο στάδιο μπορεί να χωριστεί σε δύο υποκατηγορίες:

Στάδιο IA όπου οι όγκοι είναι 3 εκατοστά ή λιγότερο σε μέγεθος. Το στάδιο IA μπορεί να υποδιαιρεθεί σε στάδιο IA1, IA2, IA3 ανάλογα με το μέγεθος του όγκου.

Στάδιο IB όπου ο όγκος είναι πάνω από 3 εκ. μέχρι και 4 εκ. σε μέγεθος.

- Στάδιο II

Το στάδιο II χωρίζεται σε δύο υποκατηγορίες:

1. Το στάδιο IIA αφορά έναν όγκο ο οποίος είναι μεγαλύτερος από 4 εκ. μέχρι και 5 εκ. και δεν έχει επεκταθεί στους κοντινούς λεμφαδένες.
2. Το στάδιο IIB περιγράφει έναν όγκο με μέγεθος μέχρι και 5 εκ. που έχει επεκταθεί στους κοντινούς λεμφαδένες. Σε αυτό το στάδιο ανήκει επίσης ένας όγκος που μπορεί να είναι πάνω από 5 εκατοστά αλλά δεν έχει επεκταθεί στους κοντινούς λεμφαδένες. Κάποιες φορές σε αυτό το στάδιο είναι δυνατή η αφαίρεση του όγκου με χειρουργική επέμβαση ενώ άλλες πρέπει δεν είναι δυνατή και είναι απαραίτητη η παροχή κάποιας θεραπείας.

- Στάδιο III

Οι καρκίνοι του πνεύμονα σταδίου III ταξινομούνται είτε ως σταδίου IIIA, IIIB είτε ως IIIC. Το στάδιο βασίζεται στο μέγεθος του όγκου και στους λεμφαδένες που ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί. Οι καρκίνοι του σταδίου III δεν έχουν εξαπλωθεί σε άλλα απομακρυσμένα μέρη του σώματος. Για πολλούς καρκίνους σταδίου IIIA και σχεδόν όλους τους καρκίνους του σταδίου IIIB, ο όγκος είναι δύσκολος, και μερικές φορές αδύνατο να απομακρυνθεί με χειρουργική επέμβαση. Για παράδειγμα, ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες που βρίσκονται στο κέντρο του στήθους που βρίσκεται έξω από τον πνεύμονα ή ο όγκος μπορεί να έχει αναπτυχθεί σε κοντινές δομές στον πνεύμονα. Σε κάθε περίπτωση, είναι λιγότερο πιθανό ο χειρουργός να μπορέσει να απομακρύνει εντελώς τον καρκίνο, επειδή η αφαίρεση του καρκίνου πρέπει να πραγματοποιείται σιγά-σιγά.

- Στάδιο IV

Το στάδιο IV σημαίνει ότι ο καρκίνος του πνεύμονα έχει εξαπλωθεί σε περισσότερες από μία περιοχές στον άλλο πνεύμονα, το υγρό που περιβάλλει τον πνεύμονα ή την καρδιά ή τα απομακρυσμένα μέρη του σώματος μέσω της κυκλοφορίας

του αίματος. Μόλις τα καρκινικά κύτταρα εισέλθουν στο αίμα, ο καρκίνος μπορεί να εξαπλωθεί οπουδήποτε στο σώμα. Ωστόσο, ο ΜΜΚΠ είναι πιο πιθανό να εξαπλωθεί στον εγκέφαλο, τα οστά, το συκώτι και τα επινεφρίδια. Το στάδιο IV του ΜΜΚΠ διαιρείται σε 2 υποομάδες:

1. Στο στάδιο IVA ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στο στήθος και/ή σε μία περιοχή εκτός του στήθους.
2. Στο στάδιο IVB ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε πάνω από ένα σημείο σε ένα όργανο ή σε πάνω από ένα όργανο

Γενικά, η χειρουργική επέμβαση δεν είναι επιτυχής για τους περισσότερους καρκίνους των πνευμόνων σταδίου III ή IV. Ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί επίσης να είναι αδύνατον να απομακρυνθεί αν έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες πάνω από την κλείδα. Μπορεί επίσης να είναι αδύνατο να αφαιρεθεί αν έχει αναπτυχθεί σε ζωτικές δομές μέσα στο στήθος. Αυτές οι ζωτικές δομές περιλαμβάνουν την καρδιά, τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία ή τους κύριους αναπνευστικούς σωλήνες που οδηγούν στους πνεύμονες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο γιατρός θα συστήσει άλλες θεραπευτικές επιλογές.

3.9 Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση που χρησιμοποιείται σε κάθε ασθενή εξαρτάται από το στάδιο στο οποίο βρίσκεται και το πώς έχει αντιδράσει ο οργανισμός του σε άλλες θεραπείες στις οποίες μπορεί να έχει υποβληθεί. Οι βασικότερες θεραπείες οι οποίες χρησιμοποιούνται στην μάχη κατά του καρκίνου του πνεύμονα είναι:

1. Χειρουργική επέμβαση

Οι περισσότεροι καρκίνοι μη μικροκυτταρικού καρκίνου του σταδίου I και του σταδίου II υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για την απομάκρυνση του όγκου. Για τη διαδικασία αυτή, ένας χειρουργός αφαιρεί τον λοβό ή τμήμα του πνεύμονα που περιέχει τον όγκο. Ορισμένοι χειρουργοί χρησιμοποιούν οπτική χειρουργική με τη βοήθεια οπτικής θωρακοσκοπησης (VATS). Για τη διαδικασία αυτή, ο χειρουργός κάνει μια μικρή τομή ή κόβει στο στήθος και εισάγει έναν σωλήνα που ονομάζεται θωρακοσκόπιο. Το θωρακοσκόπιο διαθέτει μια φωτεινή και μια μικροσκοπική φωτογραφική μηχανή συνδεδεμένη σε μια οθόνη βίντεο, έτσι ώστε ο χειρουργός να μπορεί να δει μέσα στο

στήθος. Ένας πνευμονικός λοβός μπορεί στη συνέχεια να αφαιρεθεί μέσω του πεδίου εφαρμογής, χωρίς να κάνει μεγάλη τομή στο στήθος.

2. Χημειοθεραπεία και ακτινοβολία

Για τους ανθρώπους με μη μικροκυτταρικούς όγκους των πνευμόνων που μπορούν να απομακρυνθούν χειρουργικά, τα στοιχεία δείχνουν ότι η χημειοθεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση, γνωστή ως «ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία», μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της επιστροφής του καρκίνου. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους ασθενείς με νόσο σταδίου II και IIIA. Είναι ακόμα άγνωστο αν η χημειοθεραπεία ανοσοενισχυτικού ισχύει για άλλους ασθενείς και πόσο επωφελούνται. Για τα άτομα με καρκίνο του πνεύμονα σταδίου III που δεν μπορούν να απομακρυνθούν χειρουργικά οι όγκοι, οι γιατροί συνήθως συνιστούν χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με θεραπείες ακτινοβολίας (υψηλής δόσης). Στο στάδιο IV καρκίνου του πνεύμονα, η χημειοθεραπεία είναι συνήθως η κύρια θεραπεία. Στους ασθενείς σταδίου IV, η ακτινοβολία χρησιμοποιείται μόνο για την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Το σχέδιο χημειοθεραπείας για τον καρκίνο του πνεύμονα συχνά αποτελείται από ένα συνδυασμό φαρμάκων. Μεταξύ των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι η σισπλατίνη (Πλατινόλη) ή η καρβοπλατίνη (Paraplatin) συν ντοσεταξέλη (Taxotere), γεμισιταβίνη (Gemzar), πακλιταξέλη (Taxol και άλλοι), βινορελβίνη (Navelbine κ.α.) ή πεμετρεξίδη (Alimta). Υπάρχουν φορές που αυτές οι θεραπείες μπορεί να μην λειτουργούν ή αφού αυτά τα φάρμακα λειτουργούν για λίγο, ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να επανέλθει. Σε τέτοιες περιπτώσεις, οι γιατροί συχνά συνταγογραφούν μια δεύτερη πορεία θεραπείας φαρμάκων που αναφέρεται ως χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής. Πρόσφατα, η έννοια της χημειοθεραπείας δεύτερης γραμμής έχει δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές, είτε ως αλλαγή σε άλλο φάρμακο πριν προχωρήσει ο καρκίνος, είτε σε χρήση ξανά ενός από τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Και οι δύο αυτές στρατηγικές έχουν δείξει πλεονεκτήματα σε επιλεγμένους ασθενείς.

3. Χημειοθεραπεία πριν από άλλες θεραπείες

Μερικές φορές, μια σύντομη δοκιμαστική περίοδος θεραπείας με το φάρμακο συρρικνώνει τον όγκο πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Εάν συμβαίνει αυτό, τότε η συνέχιση της θεραπείας με το ίδιο φάρμακο μετά από χειρουργική επέμβαση είναι πιο

πιθανό να ωφελήσει τον ασθενή. Επειδή πολλοί ειδικοί στον καρκίνο του πνεύμονα σε όλο τον κόσμο χορηγούν χημειοθεραπεία στους ασθενείς τους πριν από τη χειρουργική επέμβαση, οι ασθενείς πρέπει να το συζητήσουν με το γιατρό τους. Εάν ένας όγκος δεν συρρικνώνεται με τη χημειοθεραπεία, το φάρμακο μπορεί να σταματήσει αμέσως, επιτρέποντας στον γιατρό να δοκιμάσει μια διαφορετική θεραπεία. Επιπλέον, η έρευνα δείχνει ότι τα άτομα με καρκίνο του πνεύμονα είναι πολύ πιο ικανά να αντιμετωπίσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας όταν χορηγείται πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

4. Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία εμφανίστηκε πρόσφατα ως νέα θεραπευτική επιλογή για ορισμένους καρκίνους του πνεύμονα. Ενώ οποιαδήποτε θεραπεία καρκίνου μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, η ανοσοθεραπεία είναι γενικά ανεκτή. Αυτό οφείλεται εν μέρει στον μηχανισμό δράσης της.

Το ανοσοποιητικό μας σύστημα λειτουργεί συνεχώς για να μας κρατάει υγιείς. Αναγνωρίζει και καταπολεμά τον κίνδυνο, όπως οι μολύνσεις, οι ιοί και τα αναπτυσσόμενα καρκινικά κύτταρα. Σε γενικές γραμμές, η ανοσοθεραπεία χρησιμοποιεί το δικό μας ανοσοποιητικό σύστημα ως θεραπεία κατά του καρκίνου.

Τον Μάρτιο του 2015, ο FDA ενέκρινε την ανοσοθεραπεία Nivolumab (Opdivo) για τη θεραπεία του μεταστατικού πλακώδους ΜΜΚΠ που υποβλήθηκε σε ανεπιτυχή θεραπεία με χημειοθεραπεία. Το Nivolumab δρα παρεμβαίνοντας σε ένα μοριακό "φρένο" γνωστό ως PD-1 που εμποδίζει το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού να επιτεθεί σε όγκους.

Το 2016, η FDA ενέκρινε μια νέα ανοσοθεραπεία που ονομάζεται Pembrolizumab (Keytruda), την αντιμετώπιση του προχωρημένου ΜΜΚΠ ως αρχική θεραπεία. Η θεραπευτική του δραστηριότητα είναι παρόμοια με εκείνη του Nivolumab. Οι ασθενείς δοκιμάζονται για μια πρωτεΐνη γνωστή ως PDL-1 και εάν προσδιοριστεί επαρκής ποσότητα, μπορούν να τύχουν αυτής της θεραπείας.

Πρόσθετες προσεγγίσεις στην ανοσοθεραπεία για καρκίνο του πνεύμονα έχουν δείξει υπόσχεση στις πρώτες κλινικές δοκιμές και τώρα βρίσκονται σε ανάπτυξη αργότερα. Οι θεραπείες για ΜΜΚΠ έχουν προχωρήσει όσο το δυνατόν περισσότερο. Ωστόσο, μια σειρά νέων θεραπειών που βασίζονται

σε ανοσία για ΜΚΠ βρίσκονται επίσης στην κλινική ανάπτυξη. Αυτές οι θεραπείες εμπίπτουν σε τέσσερις κύριες κατηγορίες :

- Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι μόρια που παράγονται από εργαστήρια τα οποία στοχεύουν συγκεκριμένα αντιγόνα όγκου (μια ουσία που το ανοσοποιητικό σύστημα βλέπει ως ξένη ή επικίνδυνη).
- Οι αναστολείς του σημείου ελέγχου ανιχνεύουν τα μόρια που χρησιμεύουν ως ελεγκτές και ισορροπιστές στη ρύθμιση των ανοσοαποκρίσεων.
- Τα θεραπευτικά εμβόλια στοχεύουν κοινά ή ειδικά για τον όγκο αντιγόνα.
- Η υιοθετική μεταφορά Τ-κυττάρων είναι μια προσέγγιση στην οποία τα Τ-κύτταρα (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων) απομακρύνονται από τον ασθενή, τροποποιούνται γενετικά ή υποβάλλονται σε επεξεργασία με χημικές ουσίες για την ενίσχυση της δραστηριότητάς τους και επανεισάγονται στον ασθενή με στόχο τη βελτίωση την αντικαρκινική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος.

5. Pembrolizumab

Το KEYTRUDA είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και παρεμποδίζει την αλληλεπίδρασή του με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Ο υποδοχέας PD-1 είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της δραστηριότητας των Τ-κυττάρων, που έχει απόδειξη ότι εμπλέκεται στον έλεγχο των ανοσολογικών ανταποκρίσεων των Τ-κυττάρων. Το KEYTRUDA ενισχύει τις ανταποκρίσεις των Τ-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ανταποκρίσεων κατά του όγκου, μέσω του αποκλεισμού της σύνδεσης του PD-1 με τους PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και μπορούν να εκφραστούν από όγκους ή άλλα κύτταρα μέσα στο μικροπεριβάλλον του όγκου.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4^ο

Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

4.1 Σκοπός

Ο ΜΜΚΠ αντιπροσωπεύει το 80 με 85% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα. Ο Μη Πλακώδης Μικροκυτταρικός Καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί περίπου τα δύο τρίτα των ΜΜΚΠ με το ποσοστό να είναι χαμηλό και να φτάνει μόλις τα πέντε χρόνια ζωής. Οι επιλογές σε περίπτωση που ο καρκίνος έχει περάσει τα πρώτα στάδια είναι περιορισμένες, όπως γνωρίζουμε οι χημειοθεραπείες δεν είναι «ανεκτές» από τον ανθρώπινο οργανισμό γιατί πέρα από την αντιμετώπιση των κυττάρων που έχουν την ιδιότητα να πολλαπλασιάζονται γρήγορα (κακοήθη) πολλές φορές αντιμετωπίζουν και άλλα κύτταρα του οργανισμού που έχουν παρόμοιες ιδιότητες και κάπως έτσι δημιουργούνται οι παρενέργειες. Ως εκ τούτου, η θεραπεία είναι μία από τις ελάχιστες επιλογές ώστε να υπάρχει επιμήκυνση της ζωής των ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ και νέες θεραπείες μελετώνται με απώτερο στόχο την ασφάλεια και τις λιγότερες δυνατές παρενέργειες που θα οδηγήσουν και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να η αξιολόγηση της αποδοτικότητας του Pembrolizumab (Keytruda®) της Merck & Co ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με πλακώδη ή μη πλακώδη προχωρημένο μεταστατικό ΜΜΚΠ οι οποίοι έχουν υψηλή έκφραση του PD-L1 ($\geq 50\%$) χωρίς ταυτόχρονα να παρουσιάζουν EGFR ή ALK μεταλλάξεις και θα πραγματοποιηθεί ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με μια καθιερωμένη θεραπεία που περιείχε πλατίνα.

4.2 Δεδομένα και μέθοδος

Τα δεδομένα για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των εκάστοτε θεραπειών συλλέχθηκαν από διαθέσιμες τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs) ενώ τα στοιχεία για την εκτίμηση του κόστους αντλήθηκαν από την διαθέσιμη βιβλιογραφία. Η κλινική μελέτη που χρησιμοποιήθηκε διεξήχθη από τους Min Huang, Yanyan Lou, James Pellissier, Thomas

Burke, Frank Xiaqing Liu, Ruifeng Xu, Vamsidhar Velcheti. Οι ασθενείς που συμμετέχουν στη μελέτη δεν έχουν ξαναδεχθεί κάποια θεραπεία.

4.2.1 Περιγραφή και αποτελέσματα κλινικής μελέτης Keynote -024

Η μελέτη που βρέθηκε και από την οποία έλαβα πολλά δεδομένα σχετικά με τη σύγκριση του pembrolizumab και μιας συνηθισμένης θεραπείας σαν θεραπεία πρώτης γραμμής για τον μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα όταν εκφράζονται υψηλά επίπεδα PD-L1 είναι η Keynote-024.

Μια μικρή σύνοψη γίνεται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 4.1):

*Πίνακας 4.1
Σύντομη Περιγραφή Keynote-024*

KEYNOTE -024	
Φάση	IV
Θεραπεία	Pembrolizumab 200mg κάθε 3 εβδομάδες για πάνω από 35 κύκλους
Συγκρινόμενη θεραπεία	Υπάρχουσες θεραπείες με πλατίνα (συμπεριλαμβανομένων πεμετρεξίδη+καρβοπλατίνη. πεμετρεξίδη+σισπλατίνη. γεμισιταβίνη+σισπλατίνη. γεμισιταβίνη+καρβοπλατίνη ή πακλιταξέλη+καρβοπλατίνη)200 mg κάθε 3 εβδομάδες για 4 με 5 κύκλους
Πληθυσμός	305 ασθενείς με μεγαλύτεροι των 18 και διάμεση ηλικία τα 65 χρόνια που δεν είχαν λάβει θεραπεία νωρίτερα. σταδίου IV και κατάσταση υγείας TPS \geq 50% χωρίς

	ταυτόχρονα να παρουσιάζουν EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	PFS όπως εκτιμήθηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο	OS και το ORR(όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BIC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1)
Πηγές	PharmacoEconomics (2017) 35:831–844 DOI 10.1007/s40273-017-0527-z

Πίνακας 4.2
Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

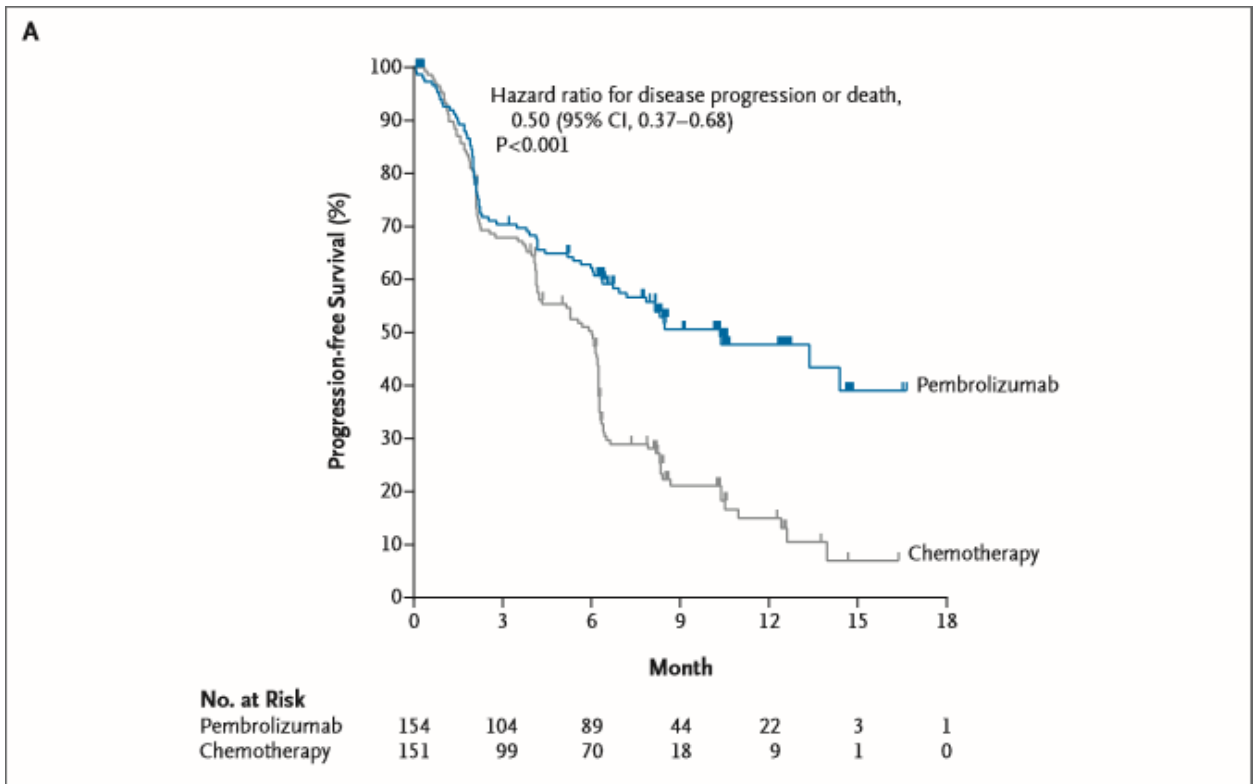
Baseline Characteristics

	Pembrolizumab N = 154	Chemotherapy N = 151
Median age (range), years	64.5 (33-90)	66.0 (38-85)
Men, n (%)	92 (60)	95 (63)
→ Enrolled in east Asia	21 (14)	19 (13)
→ ECOG PS 1, n (%)	99 (64)	98 (65)
→ Squamous histology, n (%)	29 (19)	27 (18)
Smoking status, ^a n (%)		
Current	34 (22)	31 (21)
Former	115 (75)	101 (67)
Never	5 (3)	19 (13)
Brain metastases, n (%)	18 (12)	10 (7)

^aAs defined and reported by the patient
Data cut-off: May 9, 2016

Οι 305 ασθενείς ανατέθηκαν τυχαία, σε αναλογία 1: 1, για να λάβουν θεραπεία είτε με pembrolizumab (χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε δόση 200 mg κάθε 3 εβδομάδες) για 35 κύκλους για μία από τις ακόλουθες πέντε δοσολογίες χημειοθεραπείας με πλατινισώματα

για 4 έως 6 κύκλοι: καρβοπλατίνη συν πεμετρεξίδη, σισπλατίνη συν πεμετρεξίδη, καρβοπλατίνη συν γεμισιταβίνη, σισπλατίνη συν γεμισιταβίνη ή καρβοπλατίνη συν πακλιταξέλη. Μεταξύ των 305 ασθενών στην KEYNOTE-024, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 65έτη (το 54% είχε ηλικία 65έτη ή μεγαλύτερη), το 61% ήταν άνδρες, το 82% ήταν λευκοί, το 15% ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 35% και 65% με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS όπως εκτιμήθηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και το ORR (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1).

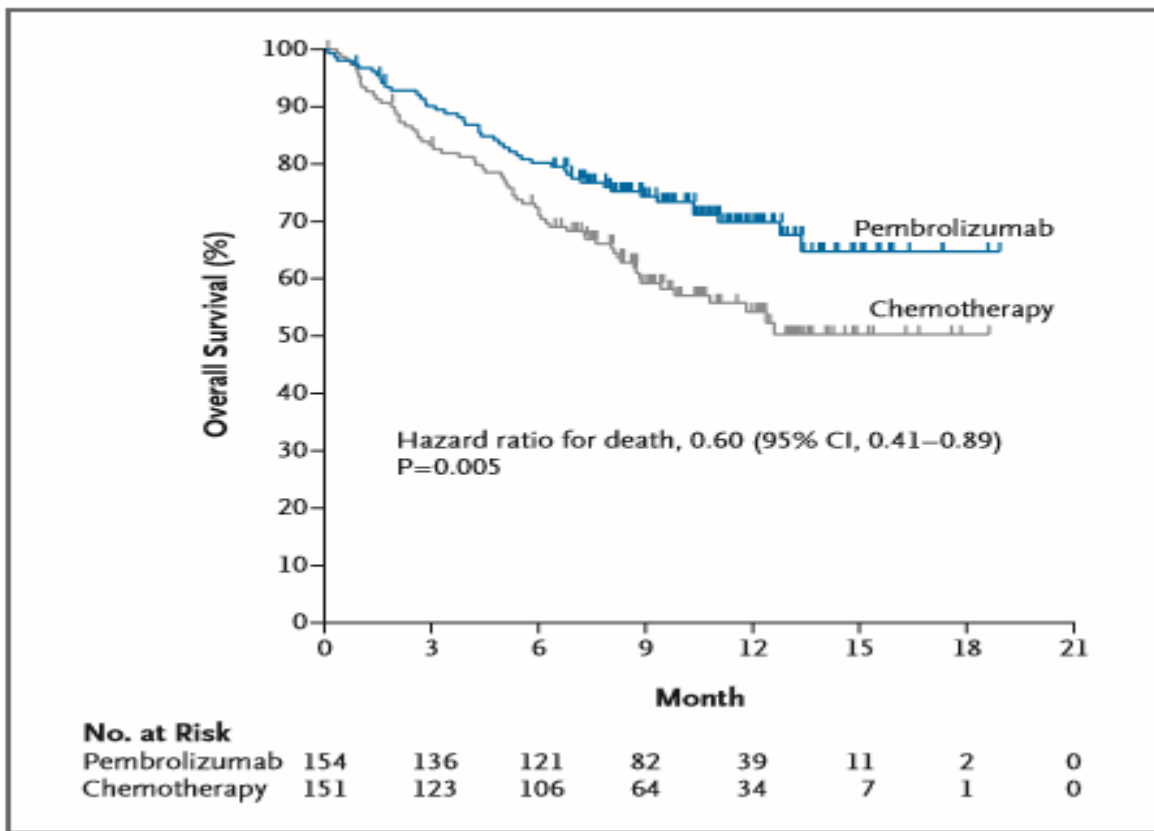


Διάγραμμα 4.1

Kaplan-Meier PFS μεταξύ Pembrolizumab και SoC

Στον πληθυσμό πρόθεσης για θεραπεία με βάση τα 189 συνολικά συμβάντα εξέλιξης ή θανάτου, η μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 10.3 μήνες (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]. 6,7) στην ομάδα pembrolizumab και 6.0 μήνες (95% CI. 4,2 έως 6,2) στην ομάδα χημειοθεραπείας.

Το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών που ήταν ζωντανό και δεν είχαν εξέλιξη της νόσου τους 6 μήνες ήταν 62,1% (95% CI. 53,8 έως 69,4) στην ομάδα pembrolizumab και 50.3% (CI 95%. 41,9 έως 58,2) στην ομάδα χημειοθεραπείας. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της pembrolizumab από ό,τι στην ομάδα χημειοθεραπείας (λόγος κινδύνου για πρόοδο ή θάνατο της νόσου, 0,50, 95% CI 0,37 έως 0.68. $P < 0.001$). Το όφελος της pembrolizumab σε σχέση με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν εμφανές σε όλες τις εξεταζόμενες υποομάδες.

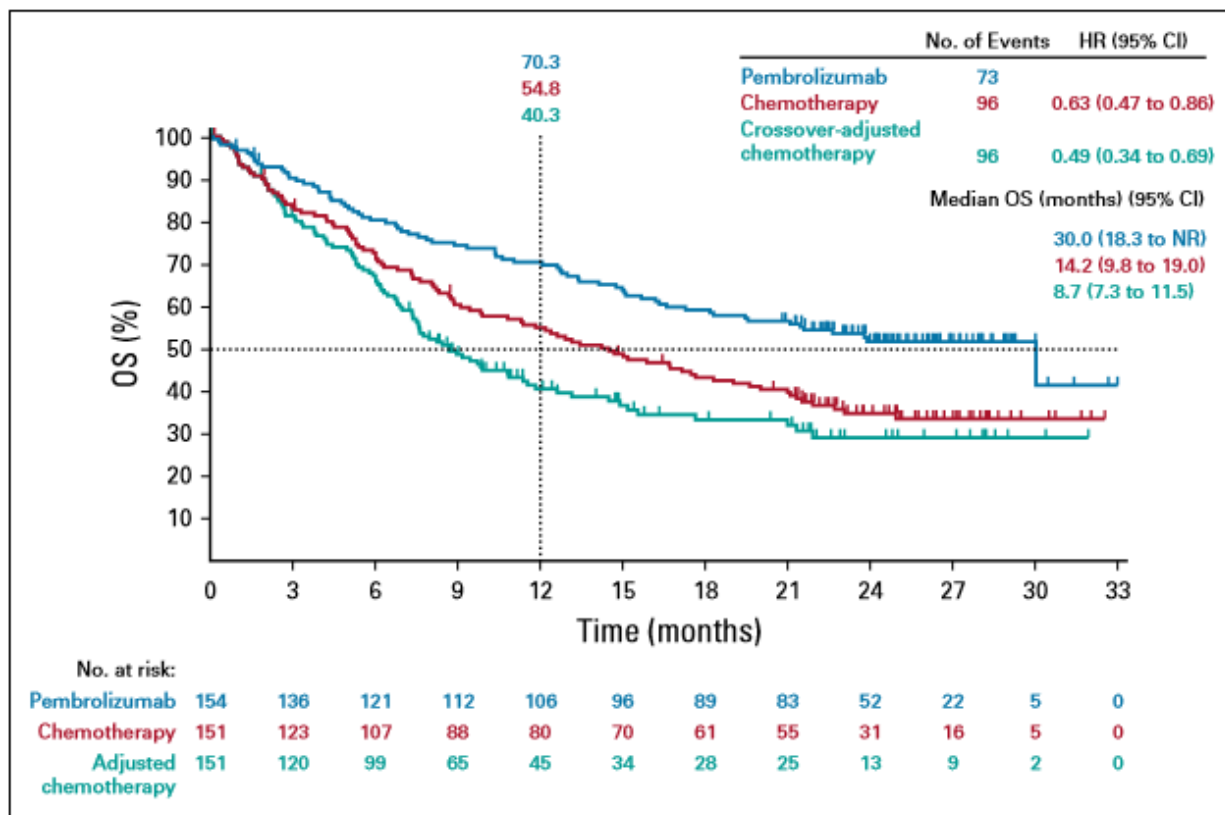


Διάγραμμα 4.2

Kaplan-Meier OS μεταξύ Pembrolizumab και SoC

Τη στιγμή της δεύτερης ενδιάμεσης ανάλυσης, σημειώθηκαν 108 θάνατοι. Το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών που ζούσαν σε 6 μήνες ήταν 80,2% (95% CI 72,9 έως 85,7) στην ομάδα pembrolizumab και 70,5% (95% CI, 64,5 έως 78,9) στην ομάδα χημειοθεραπείας. Η μέση συνολική επιβίωση δεν επιτεύχθηκε σε καμία από τις δύο ομάδες. Η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του pembrolizumab από ότι στην ομάδα χημειοθεραπείας (αναλογία κινδύνου για θάνατο, 0,60, 95% CI, 0,41 έως 0,89, P = 0,005).

Κατά την διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας δημοσιεύτηκε νέα «ανανεωμένη» έρευνα όπου παρουσιάζονταν τα αποτελέσματα των δύο θεραπειών για την συνολική επιβίωση για μεγαλύτερο διάστημα από το αρχικό (όπου γινόταν αναφορά μόνο για τους δεκαεννέα πρώτους μήνες). Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να μπορούμε να συγκρίνουμε τις δύο θεραπείες για διάστημα τριάντα τριών μηνών όπου και πάλι το pembrolizumab είχε σημαντική διαφορά από την χημειοθεραπεία όσον αφορά την συνολική επιβίωση. Παρακάτω φαίνονται αναλυτικά τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης του pembrolizumab και της χημειοθεραπείας.



Διάγραμμα 4.3

Kaplan-Meier OS μεταξύ Pembrolizumab και SoC (updated)

4.2.2 Ασφάλεια φαρμάκου και παρενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (adverse events) χωρίζονται σε βαθμούς ανάλογα και με τη σοβαρότητά τους, στον βαθμό 1 είναι ήπιες και δεν είναι απαραίτητη η χρήση φαρμακευτικής αγωγής, στον βαθμό 2 απαιτείται παρέμβαση σε μικρό βαθμό, στον βαθμό 3 είναι σοβαρές και μπορεί να χρειαστεί μέχρι και η εισαγωγή του ασθενή στο νοσοκομείο, στον βαθμό 4 όπου απειλείται η ζωή του ασθενή και τέλος στον βαθμό 5 όπου εξαιτίας αυτών των ενεργειών προκαλείται θάνατος. Στην κλινική μελέτη Keynote 024 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η συχνότητα αυτών από την χορήγηση αυτών των δύο θεραπειών.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την αρχικά χορηγηθείσα θεραπεία, ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία εμφανίστηκαν στο 73,4% των ασθενών στην ομάδα

του pembrolizumab και στο 90,0% των ασθενών στην ομάδα χημειοθεραπείας. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη θεραπεία βαθμού 3, 4 ή 5 εμφανίστηκαν σε διπλάσιο αριθμό ασθενών στην ομάδα χημειοθεραπείας όπως στην ομάδα του pembrolizumab (53,3% έναντι 26,6%). Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη θεραπεία εμφανίστηκαν σε παρόμοιο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του pembrolizumab και στην ομάδα χημειοθεραπείας (21,4% και 20,7% αντίστοιχα). Η διακοπή της θεραπείας λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το pembrolizumab εμφανίστηκε στο 7,1% των ασθενών και στο 10,7% των ασθενών στην ομάδα χημειοθεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία εμφανίστηκαν σε έναν ασθενή στην ομάδα της pembrolizumab (ξαφνικός θάνατος άγνωστης αιτιολογίας την ημέρα 2) και τρεις ασθενείς στην ομάδα χημειοθεραπείας (ένας θάνατος οφειλόμενος σε πνευμονική σήψη την 25η ημέρα, ένας θάνατος οφειλόμενος σε πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία την ημέρα 112 και ένα θάνατο άγνωστης αιτίας την ημέρα 8). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία ήταν η διάρροια (14,3% των ασθενών), η κόπωση (10,4%) και η πυρεξία (10,4%) στην ομάδα της pembrolizumab και η αναιμία (44,0%), η ναυτία (43,3%) και η κόπωση (28,7%) στην ομάδα χημειοθεραπείας. Βαθμός 3, 4 ή 5 ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που εμφανίστηκαν σε τέσσερις ή περισσότερους ασθενείς ήταν διάρροια (στο 3,9% των ασθενών) και πνευμονίτιδα (2,6%) στην ομάδα pembrolizumab και αναιμία (19,3%), ουδετεροπενία (13,3%), μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων (6,0%), θρομβοπενία (5,3%).

Παρακάτω ο αναλυτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών των δύο θεραπειών που εξετάζουμε:

Πίνακας 4.3
A.E των πληθυσμών που έλαβαν τις δύο θεραπείες

Adverse Event	Pembrolizumab Group (N=154)		Chemotherapy Group (N=150)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
<i>number of patients (percent)</i>				
Treatment-related†				
Any	113 (73.4)	41 (26.6)	135 (90.0)	80 (53.3)
Serious	33 (21.4)	29 (18.8)	31 (20.7)	29 (19.3)
Led to discontinuation	11 (7.1)	8 (5.2)	16 (10.7)	9 (6.0)
Led to death	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.0)	3 (2.0)
Occurred in ≥10% of patients in either group‡				
Nausea	15 (9.7)	0	65 (43.3)	3 (2.0)
Anemia	8 (5.2)	3 (1.9)	66 (44.0)	29 (19.3)
Fatigue	16 (10.4)	2 (1.3)	43 (28.7)	5 (3.3)
Decreased appetite	14 (9.1)	0	39 (26.0)	4 (2.7)
Diarrhea	22 (14.3)	6 (3.9)	20 (13.3)	2 (1.3)
Neutropenia	1 (0.6)	0	34 (22.7)	20 (13.3)
Vomiting	4 (2.6)	1 (0.6)	30 (20.0)	1 (0.7)
Pyrexia	16 (10.4)	0	8 (5.3)	0
Constipation	6 (3.9)	0	17 (11.3)	0
Stomatitis	4 (2.6)	0	18 (12.0)	2 (1.3)
Decreased neutrophil count	0	0	20 (13.3)	6 (4.0)
Increased blood creatinine level	3 (1.9)	0	15 (10.0)	1 (0.7)
Decreased platelet count	0	0	18 (12.0)	9 (6.0)
Thrombocytopenia	0	0	17 (11.3)	8 (5.3)
Decreased white-cell count	1 (0.6)	0	16 (10.7)	3 (2.0)
Dysgeusia	1 (0.6)	0	15 (10.0)	0

4.3 Μεθοδολογία μελέτης

Στόχος της μελέτης είναι να γίνει οικονομική αξιολόγηση ώστε να αποδειχθεί πόσο αποδοτική είναι μια κίνηση υιοθέτησης της νέας ανοσοθεραπείας Pembrolizumab αντί μιας συνηθισμένης μέχρι σήμερα χημειοθεραπείας για ασθενείς IV σταδίου που έχουν μεταστατικό Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα. Σημαντικός παράγοντας που βοήθησε στην εκπόνηση της εργασίας είναι η χρήση του μοντέλου Markov από το οποίο

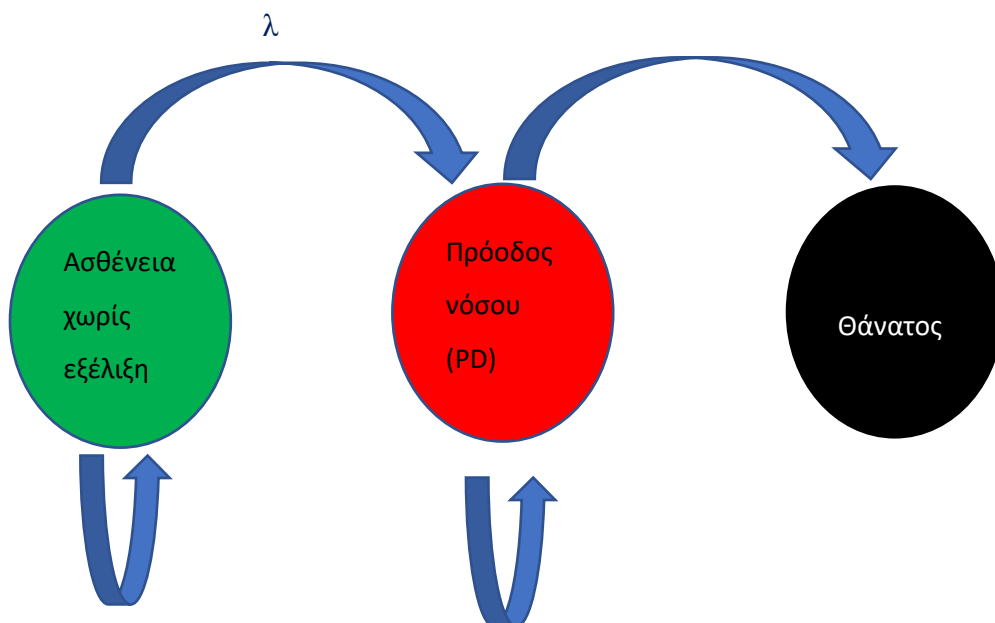
προσδιορίστηκαν οι τιμές για να γίνει η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας και τελικά να ευρεθεί το πρόσθετο κόστος ανά QALY της θεραπείας Pembrolizumab έναντι μιας κοινής χημειοθεραπείας.

Η ανάλυση εκπονήθηκε μέσα από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας και όλες οι ιατρικές πράξεις έλαβαν τόπο σε δημόσιες δομές και επιλέχθηκε ο διά βίου χρονικός ορίζοντας για να εκτιμηθεί το κόστος και η αποτελεσματικότητα στη σύγκριση αυτών των δύο θεραπειών.

Μοντέλο ανάλυσης

Στην μελέτη που ακολουθεί ο πληθυσμός που έχει χρησιμοποιηθεί παρουσιάζει το ίδιο πλήθος και τα ίδια χαρακτηριστικά με τον πληθυσμό της κλινικής μελέτης που αναλύθηκε σε προηγούμενο υποκεφάλαιο. Οι ασθενείς θεωρούνται ότι βρίσκονται στο IV στάδιο του ΜΜΚΠ και δεν έχουν λάβει μέχρι τώρα κάποια θεραπεία. Τον πληθυσμό αυτόν τον χωρίζουμε σε 2 ομάδες, αυτόν που λαμβάνει σαν πρώτη γραμμή θεραπείας το Pembrolizumab και αυτόν που λαμβάνει σαν πρώτη γραμμή θεραπείας μια συνηθισμένη χημειοθεραπεία (SoC). Για την ανάλυση χρησιμοποιείται το μοντέλο Markov. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 64 χρόνια η οποία ορίζεται και σαν ηλικία έναρξης του μοντέλου.

Για την ανάλυση φτιάχτηκε ένα μοντέλο Markov για κάθε μία από τις τρεις καταστάσεις υγείας. την «δίχως πρόοδο νόσο (PF)», την «εξέλιξη της νόσου (PD)» και τον «θάνατο».



Στην Μαρκοβιανή αλυσίδα θεωρούμε ότι όλοι οι ασθενείς ξεκινάνε από την κατάσταση υγείας «δίχως εξέλιξη της νόσου» όπου μπορούν είτε να παραμείνουν είτε να περάσουν στην επόμενη κατάσταση υγείας «πρόοδος νόσου» όπου και σε αυτή έχουν πιθανότητες είτε να μείνουν είτε να περάσουν στην επόμενη που είναι ο «θάνατος». Η περίπτωση κάποιος να περάσει από την «δίχως εξέλιξη νόσου» σε «θάνατο» έχει αποκλειστεί λόγω του προχωρημένου σταδίου που βρίσκεται ο ασθενής και της πρόγνωσης της ασθένειας.

Ο κάθε κύκλος θεραπείας προσαρμόστηκε σε διάστημα ενός μήνα και υπολογίστηκε η δια βίου συνολική δαπάνη σε περίοδο ανάλυσης που καλύπτει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών. Το ποσοστό προεξόφλησης που χρησιμοποιήθηκε είναι το 3,5% που προτείνεται από το NICE καθώς δεν υπάρχουν σχετικές οδηγίες στην Ελλάδα.

Για την αποτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας σταθμισμένης για ποιότητα ζωής των ασθενών, όπως αποτυπώνεται μία δεδομένη στιγμή από τους ίδιους τους ασθενείς, χρησιμοποιήθηκε η μονάδα QALY. Για τον υπολογισμό των ποιοτικώς σταθμισμένων ετών ζωής, των QALYs του μοντέλου, η κάθε χρονική διάρκεια διαβίωσης σε μία κατάσταση υγείας πολλαπλασιάστηκε με την ποιοτική στάθμισή της (χρησιμότητα) και το άθροισμα αυτών αποτέλεσε τα κερδισμένα QALYs.

Για να συγκρίνουμε τις δύο θεραπείες είναι απαραίτητη η χρήση του δείκτη κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) ο οποίος προκύπτει από τον λόγο της διαφοράς του κόστους C προς τη διαφορά του κλινικού σταθμισμένου οφέλους E, μετρούμενο σε QALYs.

$$ICER = \frac{C_{pemb} - C_{soc}}{E_{pemb} - E_{soc}}$$

4.4 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και QoL

Τα δεδομένα της κλινικής αποτελεσματικότητας αντλήθηκαν από τα αποτελέσματα της μελέτης keynote – 024 για επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου PFS και της συνολικής επιβίωσης OS. Τα ποσοστά των ασθενών για κάθε θεραπεία και για κάθε κατάσταση

(επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου και συνολική επιβίωση) αντλήθηκαν από τις καμπύλες Kaplan-Meier OS και PFS που φαίνονται στον στα σχήματα παραπάνω.

Πίνακας 4.4
Πιθανότητες OS ανά κύκλο και θεραπεία

Overall Survival		
μήνες/κύκλοι	SoC	Pembrolizumab
0	1	1
1	0,985	0,98
2	0,944	0,961
3	0,843	0,904
4	0,81	0,876
5	0,76	0,846
6	0,705	0,802
7	0,671	0,7604
8	0,662	0,754
9	0,589	0,749
10	0,577	0,748
11	0,557	0,719
12	0,546	0,71
13	0,512	0,672
14	0,509	0,67
15	0,495	0,623
16	0,491	0,611
17	0,462	0,609
18	0,438	0,59
19	0,412	0,574
20	0,407	0,571
21	0,399	0,562
22	0,388	0,556

23	0,375	0,55
24	0,345	0,515
25	0,345	0,515
26	0,335	0,515
27	0,335	0,515
28	0,335	0,515
29	0,335	0,515
30	0,335	0,41
31	0,335	0,41
32	0,335	0,41
33	0,335	0,41
34	0	0

Για την συνολική επιβίωση (OS) τα στοιχεία που έχουμε φτάνουν μέχρι τον 33^ο μήνα και αυτό καθώς προέκυψε μία ανανεωμένη έρευνα όπου είχαν συλλεχθεί στοιχεία για περισσότερους μήνες.

Πίνακας 4.5
Πιθανότητες PFS ανά κύκλο και θεραπεία

Progression free survival		
μήνες/κύκλοι	SoC	Pembrolizumab
0	1	1
1	0,952	0,95
2	0,85	0,875
3	0,685	0,705
4	0,651	0,693
5	0,558	0,647
6	0,5	0,625
7	0,292	0,57
8	0,282	0,553

9	0,203	0,51
10	0,203	0,51
11	0,152	0,461
12	0,152	0,461
13	0,114	0,461
14	0,114	0,436
15	0,059	0,388
16	0,059	0,388
17	0	0
18	0	0
19	0	0
20	0	0
21	0	0

Τα παραπάνω ποσοστά ήταν αυτά που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο Markov και με βάση αυτά προέκυψαν οι πιθανότητες που παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες για τη μετάβαση από τη μία κατάσταση υγείας στην άλλη. Οι πιθανότητες αυτές φτάνουν τους εξήντα μήνες/κύκλους σε αντίθεση με τα παραπάνω ποσοστά και αυτό γιατί υπήρχε η ανάγκη γενίκευσης των αποτελεσμάτων (extrapolation) πέρα των 33^{ων} και 16^{ων} μηνών.

Πίνακας 4.6
SoC πιθανότητες μετάβασης

SoC		
Πιθανότητα μετάβασης		
Μήνες/κύκλοι	από PF → PD	από PD → Θάνατο
0		
1	0.0480000	0.0150000
2	0.1071429	0.0416244
3	0.1941176	0.1069915
4	0.0496350	0.0391459
5	0.1428571	0.0617284
6	0.1039427	0.0723684

7	0.4160000	0.0482270
8	0.0342466	0.0134128
9	0.2801418	0.1102719
10	0.0147783	0.0203735
11	0.2400000	0.0346620
12	0.0131579	0.0197487
13	0.2400000	0.0622711
14	0.0350877	0.0058594
15	0.4636364	0.0275049
16	0.1588496	0.0080808
17	0.1588496	0.0590631
18	0.1588496	0.0519481
19	0.1588496	0.0593607
20	0.1588496	0.0486295
21	0.1588496	0.0486295
22	0.1588496	0.0486295
23	0.1588496	0.0486295
24	0.1588496	0.0486295
25	0.1588496	0.0486295
26	0.1588496	0.0486295
27	0.1588496	0.0486295
28	0.1588496	0.0486295
29	0.1588496	0.0486295
30	0.1588496	0.0486295
31	0.1588496	0.0486295
32	0.1588496	0.0486295
33	0.1588496	0.0486295
34	0.1588496	0.0486295
35	0.1588496	0.0486295
36	0.1588496	0.0486295
37	0.1588496	0.0486295
38	0.1588496	0.0486295

39	0.1588496	0.0486295
40	0.1588496	0.0486295
41	0.1588496	0.0486295
42	0.1588496	0.0486295
43	0.1588496	0.0486295
44	0.1588496	0.0486295
45	0.1588496	0.0486295
46	0.1588496	0.0486295
47	0.1588496	0.0486295
48	0.1588496	0.0486295
49	0.1588496	0.0486295
50	0.1588496	0.0486295
51	0.1588496	0.0486295
52	0.1588496	0.0486295
53	0.1588496	0.0486295
54	0.1588496	0.0486295
55	0.1588496	0.0486295
56	0.1588496	0.0486295
57	0.1588496	0.0486295
58	0.1588496	0.0486295
59	0.1588496	0.0486295
60	0.1588496	0.0486295

Πίνακας 4.7
Pembrolizumab πιθανότητες μετάβασης

Pembrolizumab		
Πιθανότητα μετάβασης		
Μήνες/κύκλοι	από PF → PD	από PD → Θάνατο
0		
1	0.0200000	0.0500000
2	0.0193878	0.0789474

3	0.0593132	0.1942857
4	0.0309735	0.0170213
5	0.0342466	0.0663781
6	0.0520095	0.0340031
7	0.0518703	0.0880000
8	0.0084166	0.0298246
9	0.0066313	0.0777577
10	0.0013351	0.0196078
11	0.0387701	0.0780000
12	0.0125174	0.0130152
13	0.0535211	0.0109890
14	0.0029762	0.0311111
15	0.0701493	0.1100917
16	0.0192616	0.0599355
17	0.0032733	0.0599355
18	0.0311987	0.0599355
19	0.0271186	0.0599355
20	0.0279559	0.0599355
21	0.0279559	0.0599355
22	0.0279559	0.0599355
23	0.0279559	0.0599355
24	0.0279559	0.0599355
25	0.0279559	0.0599355
26	0.0279559	0.0599355
27	0.0279559	0.0599355
28	0.0279559	0.0599355
29	0.0279559	0.0599355
30	0.0279559	0.0599355
31	0.0279559	0.0599355
32	0.0279559	0.0599355
33	0.0279559	0.0599355
34	0.0279559	0.0599355

35	0.0279559	0.0599355
36	0.0279559	0.0599355
37	0.0279559	0.0599355
38	0.0279559	0.0599355
39	0.0279559	0.0599355
40	0.0279559	0.0599355
41	0.0279559	0.0599355
42	0.0279559	0.0599355
43	0.0279559	0.0599355
44	0.0279559	0.0599355
45	0.0279559	0.0599355
46	0.0279559	0.0599355
47	0.0279559	0.0599355
48	0.0279559	0.0599355
49	0.0279559	0.0599355
50	0.0279559	0.0599355
51	0.0279559	0.0599355
52	0.0279559	0.0599355
53	0.0279559	0.0599355
54	0.0279559	0.0599355
55	0.0279559	0.0599355
56	0.0279559	0.0599355
57	0.0279559	0.0599355
58	0.0279559	0.0599355
59	0.0279559	0.0599355
60	0.0279559	0.0599355

Ο παράγοντας της ποιότητας ζωής ενσωματώνεται στο μοντέλο με την εφαρμογή των τιμών χρησιμότητας. Επειδή για την Ελλάδα δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την χρησιμότητα για κάθε κατάσταση υγείας, αντλήσαμε τα στοιχεία από τις τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας για το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Αγγλίας (Xiaohan Hu, Joel W. Hay, 2018) και είναι:

Πίνακας 4.8
Τιμές χρησιμότητας

Στάδιο	Χρησιμότητα	
	Pembrolizumab	SoC
Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PF)	0,71	0,68
Πρόοδος της Νόσου (PD)	0,67	0,67
Θάνατος	0	0

4.5 Εκτίμηση κόστους

Η ανάλυση διεξήχθη από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας για κάθε ιατρική πράξη που πραγματοποιήθηκε σε δημόσιες δομές και οι τιμές που θα χρησιμοποιήσουμε υπολογίστηκαν σύμφωνα με τις κρατικές τιμές αποζημίωσης. Στην ανάλυση περιλαμβάνονται τα άμεσα κόστη ενώ τα έμμεσα κόστη όπως οι μετακινήσεις οι οποίες επιβαρύνουν τους ίδιους τους ασθενείς δεν χρησιμοποιήθηκαν. Επίσης δεν χρησιμοποιήθηκαν κόστη από εξετάσεις που μπορεί να έγιναν σε ιδιωτικές κλινικές ή παροχές που καλύπτονται από τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ).

Ως άμεσο κόστος θεωρείται το κάθε κόστος που προκύπτει προκειμένου να επιτευχθεί η ομαλή λήψη της θεραπείας καθώς και η παρακολούθηση του ασθενή, η διαχείριση της νόσου και τέλος η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ). Τα άμεσα κόστη διακρίνονται σε σταθερά και μεταβλητά κόστη. Ως σταθερό, θεωρείται το κόστος που δεν μεταβάλλεται με τον αριθμό των κύκλων παρακολούθησης (π.χ. κτιριακές υποδομές, Ιατροτεχνολογικός εξοπλισμός, μισθοδοσία προσωπικού), ενώ το μεταβλητό κόστος είναι ανάλογο του αριθμού των πραγματοποιηθέντων επισκέψεων.

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν μελέτες όπου αναφέρεται η χρήση πόρων καθώς και οι δαπάνες για υγειονομική περίθαλψη χρησιμοποιώντας κριτήρια της οικονομικής αξιολόγησης του Pembrolizumab έναντι μιας συνηθισμένης θεραπείας. Η εύρεση των παραπάνω μελετών είναι αποτέλεσμα συστηματικής βιβλιογραφικής

ανασκόπησης και η σημασία τους είναι τεράστια αφού σε αυτές στηρίχτηκε ο σχεδιασμός της υπόθεσης εργασίας για την χρήση των πόρων. Ως έτος αναφοράς θεωρείται το 2019.

Χρησιμοποιώντας τα στοιχεία που μας δόθηκαν από την βιβλιογραφία μπορούμε να χωρίσουμε σε κατηγορίες τα κόστη που μπορεί να προκύψουν σε μια θεραπεία τα οποία είναι:

- Κόστος θεραπείας στην οποία περιλαμβάνεται πέρα από το κόστος απόκτησης της θεραπείας, το κόστος χορήγησής της
- Κόστος παρακολούθησης
- Κόστος διαχείρισης νόσου
- Κόστος διαχείρισης ΑΕ

Το κόστος όλων των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην εργασία αναζητήθηκε από τον ιστότοπο «Γαληνός» και η νοσοκομειακή τιμή που επιλέχθηκε ισχύει από τις 30/03/2020.

Μελέτη	Χώρα	Πληθυσμός ανάλυσης	Τύπος μελέτης	Χρήση πόρων και κόστους
Xiaohan Hu, Joel W. Hay (2018)	Ηνωμένο Βασίλειο	Ασθενείς θετικοί στον MMKP με έκφραση του PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS)≥50%	<p>Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας.</p> <p>Στη βασική περίπτωση, το pembrolizumab αναμένεται να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς κατά 1,32 έτη ζωής σε σχέση με τη χημειοθεραπεία (2,45 έναντι 1,13) και 0,83 QALYs (1,55 έναντι 0,71) με επιπλέον κόστος 72,465 £, αποδίδοντας έναν αυξητικό λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας από 86.913 £ / QALY. Όταν οι παράμετροι μεταβλήθηκαν στις αναλύσεις ντετερμινιστικής ευαισθησίας, τα αποτελέσματα είναι πιο ευαίσθητα στη διάρκεια της μέσης συνολικής επιβίωσης και στις δύο ομάδες. Οι αναλύσεις ευαισθησίας πιθανότητας έδειξαν ότι χρησιμοποιώντας ένα όριο προθυμίας-πληρωμών ύψους 50.000 £ ανά QALY, η πιθανότητα του pembrolizumab να είναι αποδοτικό είναι 29,4%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Κόστος χημειοθεραπείας (Φαρμακευτική δαπάνη) •Κόστος συγχρηματοδοτούμενων φαρμάκων •Κόστος εξετάσεων •Κόστος ακτινοθεραπείας •Κόστος νοσηλείας ΑΕ •Κόστος Φαρμακευτικής αγωγής 2ης γραμμής
ChristosChouaida, Lionel Bensimon,Emilie Clay, Aurélie Millier, Laurie Levy-Bachelot, Min Huang, Pierre Levy (2019)	Γαλλία	Ασθενείς θετικοί στον MMKP και MKP με έκφραση του PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS)≥50%	<p>Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας.</p> <p>Στην περίπτωση του MMKP πατατηρήθηκε ότι το Pembrolizumab αυξάνει το προσδόκιμο ζωής για 0,93 LY (11 μήνες) και 0,74 QALY (9 μήνες) για επιπλέον κόστος 62.032 € σε σύγκριση με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία που επιλέχθηκε.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Κόστος χημειοθεραπείας (Φαρμακευτική δαπάνη) •Κόστος συγχρηματοδοτούμενων φαρμάκων •Κόστος εξετάσεων •Κόστος ακτινοθεραπείας •Κόστος νοσηλείας ΑΕ •Κόστος Φαρμακευτικής αγωγής 2ης γραμμής

4.5.1 Κόστος θεραπείας

Η δόση του Pembrolizumab είναι σταθερή για κάθε ασθενή (200mg ανά 3 εβδομάδες) ενώ η δοσολογία των υπόλοιπων χημειοθεραπειών καθώς και του Docetaxel υπολογίστηκαν με βάση την επιφάνεια σώματος του κάθε ασθενή. Αναλογιζόμενοι ότι δεν υπήρχαν δεδομένα για την τυπική κατανομή του βάρους και του ύψους των ασθενών με προχωρημένο/μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα, χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία που μας δίνονται από την μελέτη που χρησιμοποιήσαμε σαν βάση για την εργασία, την Keynote-024. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα στοιχεία οι ασθενείς έχουν επιφάνεια σώματος $1,84m^2$. Τα στοιχεία για τα κόστη της κάθε θεραπείας τα συλλέχθηκαν από τον ιστότοπο Γαληνό και οι θεραπείες χορηγούνται ενδοφλέβια σύμφωνα με το SPC της κάθε μιας. Τέλος κατά την μελέτη οι δόσεις θεωρούνται σταθερές. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα κόστη κάθε θεραπείας ανά μήνα και ανά χρόνο. Εμείς θεωρούμε ότι το κόστος ενός κύκλου είναι ίσο με αυτό του ενός μήνα. Επίσης επειδή η σύσταση της SoC δεν είναι η ίδια κάθε φορά και η επιλογή της εξαρτάται από τον ιατρό που επιβλέπει τον ασθενή, υπολογίσαμε το κόστος λαμβάνοντας υπόψη το ποσοστό που χρησιμοποιείται η κάθε μία σύμφωνα και με την βιβλιογραφία και στο τέλος αθροίσαμε όλα τα κόστη για να βγάλουμε το ενδεικτικό κόστος της SoC.

Πίνακας 4.10
Κόστος θεραπείας

Θεραπεία	Συνολική δόση ανά χορήγηση	Αριθμός φιαλιδίων / χορήγηση	Τρόπος χορήγησης	Κόστος φαρμάκου ανά δόση (€)	Συχνότητα χορήγησης	Εκτιμώμενο κόστος ανά μήνα / ανά έτος (€)	Σύνολο κόστους ανά μήνα
----------	----------------------------	------------------------------	------------------	------------------------------	---------------------	---	-------------------------

Pembrolizumab(Keytruda)	200mg	2*100mg	ενδοφλέβια έγχυση	2*2.523,80 =5.047,60	κάθε 3 εβδομάδες	7.45 1,22 ανά μήνα 89.4 14,6 3 ανά έτος	7.4 51, 22
Gemcitabine + Cisplatin (SoC)	1250 mg/m ² x 1.84m ² = 2300mg +75 mg/m ² x 1.84m ² = 138 mg	2*1000mg +2*200mg + 1*100mg	ενδοφλέβια έγχυση	2*23,44+2 *5,98=58, 84 + 35,98	2 φορές στις 3 εβδομάδες + κάθε 3 εβδομάδες	143, 23 ανά μήνα 1.71 8,82 ανά έτος	143 ,23
Pemetrexed + Cisplatin (SoC)	500mg/m ² x 1.84m ² =920 mg + 75 mg/m ² x 1.84m ² = 138 mg	2*500mg + 1*100mg	ενδοφλέβια έγχυση	2*633,02= 1266,04 + 35,98	κάθε 3 εβδομάδες	1.50 1,36 ανά μήνα 18.0 16,3 1 ανά έτος	1.5 01, 36
Pemetrexed + Carboplatin (SoC)	500mg/m ² x 1.84m ² =920 mg + 400mg/m ² x 1.84m ² = 736 mg	2*500mg + 2*150mg + 1*450mg	ενδοφλέβια έγχυση	2*27,96=5 5,92 + 73,27	κάθε 3 εβδομάδες + κάθε 4 εβδομάδες	1.55 3,25 ανά μήνα 18.6 38,9 4	1.5 53, 25

						ανά έτος	
Gemcitabin e + Carboplatin (SoC)	1250 mg/m ² x 1.84m ² = 2300mg+ AUC = 5 mg•min/ml= 750mg	2*1000m g +2*200m g + 450mg+ 2*150mg	ενδοφλέ βια έγχυση	2*23,44+2 *5,98=58, 84 + 1*73,27+ 2*27,96= 219,81	2 φορές στις 3 εβδομά δες + 1 φορά κάθε 3 εβδομά δες	235, 79 ανά μήνα 2.82 9,5 ανά έτος	235 ,79
Paclitaxel + Carboplatin (SoC)	100mg/m ² * 1.84m ² = 184mg + AUC = 6 mg•min/ml= 800mg	2*100mg + 2*450mg	ενδοφλέ βια έγχυση	2*268,96= 537,92 + 2*73,27= 146,54	3 φορές στις 3 εβδομά δες + 1 φορά κάθε 3 εβδομά δες	1.95 2,06 ανά μήνα 2342 4,66 ανά έτος	1.9 52, 06
Docetaxel	75mg/m ² x1. 84m ² =138m g	2*80mg	ενδοφλέ βια έγχυση	2*67,13=1 34,26	κάθε 3 εβδομά δες	198, 19 ανά μήνα 2.37 8,12 ανά έτος	198 ,19

1. Η δόση έχει υπολογισθεί για ασθενή 69.9kg, με επιφάνεια σώματος 1.84m²

2. Πηγή: Γαλινός (<https://www.galinos.gr/web/drugs/main/home> (Πρόσβαση 30.03.2020))

Το κόστος της χημειοθεραπείας που αναφέρθηκε και παραπάνω προκύπτει λαμβάνοντας υπόψιν τα στοιχεία της βιβλιογραφίας:

Πίνακας 4.11
Ανάλυση κόστους SoC

Table S1: Estimation of cost per dose of chemotherapy in base-case analysis.

First-line chemotherapy regimen	Percentage of chemotherapy patients receiving regimen
Pemetrexed + carboplatin	44%
Pemetrexed + cisplatin	24%
Paclitaxel + carboplatin	11%
Gemcitabine + cisplatin	7%
Gemcitabine + carboplatin	13%
Weighted average cost of 3-week treatment cycle of chemotherapy (excluding pemetrexed maintenance)	
Average cost per dose of pemetrexed maintenance*	

Με την χρήση των ποσοστών των ασθενών που λαμβάνουν τις συγκεκριμένες χημειοθεραπείες και του κόστους της κάθε χημειοθεραπείας το συνολικό κόστος είναι:

Πίνακας 4.12
Κόστος SoC

	Σύνολο κόστους ανά μήνα	Ποσοστό χρήσης χημειοθεραπείας	Κόστος ανάλογα με το ποσοστό χρήσης της κάθε χημειοθεραπείας
Gemcitabine + Cisplatin (SoC)	7451,22	0,07	10,03
Pemetrexed + Cisplatin (SoC)	143,23	0,24	360,33
Pemetrexed+ Carboplatin (SoC)	1501,36	0,44	683,43
Gemcitabine + Carboplatin (SoC)	1553,25	0,13	30,65

Paclitaxel + Carboplatin (SoC)	235,79	0,11	214,73
Συνολικό κόστος			1.299,16

Επίσης, υπολογίζεται η δαπάνη χρήσης πόρων για την χορήγηση των θεραπειών Pembrolizumab, SoC και Docetaxel. Η δαπάνη που προκαλείται για την χορήγηση της κάθε θεραπείας είναι η ίδια. Καθώς δεν υπάρχει κάποιο ΚΕΝ ειδικό για τη χορήγηση χημειοθεραπείας καθώς και της ανοσοθεραπείας Pembrolizumab στην Ελλάδα, θεωρείται ότι ο ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο με ημερήσιο νοσήλιο (παραμονή - ημερήσια φροντίδα οκτώ ωρών) στο οποίο περιλαμβάνονται όλες οι ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις. Στη συνέχεια παρουσιάζεται η δαπάνη ανά επίσκεψη καθώς και μηνιαία δαπάνη σύμφωνα με το κρατικό τιμολόγιο (ΠΔ 187/05, ΦΕΚ 231/Α/05):

Πίνακας 4.13
Δαπάνη επίσκεψης

Φάρμακο	Τύπος χορήγησης	Κόστος χορήγησης ανά επίσκεψη (€)	Εκτιμώμενο κόστος ανά μήνα/ανά έτος (€)
Pembrolizumab(Keytruda)	Εξωτερικά ιατρεία	40	40 / 480
SoC	Εξωτερικά ιατρεία	40	80/ 960
Docetaxel	Εξωτερικά ιατρεία	40	40 / 480

4.5.2 Κόστος παρακολούθησης

Στην περίπτωση του κόστους παρακολούθησης σε κατάσταση υγείας PF και PD υπολογίζουμε την δαπάνη ανά 4 εβδομάδες και παραδεχόμαστε ότι είναι ίδια και στις δύο καταστάσεις υγείας. Με βάση την ανάλυση του NICE για το TA162 μια επίσκεψη

σε ογκολόγο περιλαμβάνει το κόστος που μπορεί να προκύψει από οποιαδήποτε ανάλυση αίματος και μεταβολικών εξετάσεων. Τα κόστη της επίσκεψης και των εξετάσεων είναι σύμφωνα με τα κρατικά τιμολόγια (ΠΔ 187/05, ΦΕΚ 231/Α/05). Για την SoC θεραπεία θεωρήσαμε ότι η παρακολούθηση γίνεται 2 φορές κάθε 3 εβδομάδες (2,7 φορές τον μήνα).

Πίνακας 4.14
Κόστος παρακολούθησης

Φάρμακο	Απαραίτητες εξετάσεις	Κόστος εξετάσεων (μοναδιαίο)	Συχνότητα ανά 4 εβδομάδες	Κόστος ανά 4 εβδομάδες
Pembrolizumab	Επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία (εξετάσεις αίματος και βιοχημικές)	75,73	1	75,73
Soc	Επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία (εξετάσεις αίματος και βιοχημικές)	75,73	2,7	204,47
Docetaxel	Επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία (εξετάσεις αίματος και βιοχημικές)	75,73	1	75,73

4.5.3 Κόστος διαχείρισης ασθένειας

Σε αυτή την κατηγορία κόστους το είδος των πόρων που χρησιμοποιούνται όπως και η συχνότητα έχουν ληφθεί από παλαιότερες οικονομικές αξιολογήσεις. Το κόστος υπολογίζεται ανάλογα με την κατάσταση της υγείας (PF ή PD).

Στις προαναφερθείσες οικονομικές μελέτες υπάρχει η δαπάνη για παρηγορητική φροντίδα και στις δύο καταστάσεις υγείας παρόλα αυτά επειδή στην Ελλάδα δεν υπάρχουν δεδομένα τόσο για την υπηρεσία όσο και για τον τρόπο εφαρμογής θεωρούμε

αυτή τη δαπάνη μηδενική. Επίσης μηδενική θεωρούμε και την δαπάνη για την παροχή οξυγόνου η οποία επιβαρύνει τον ΕΟΠΥΥ (ΦΕΚ 3054/Β',2012).

Στους παρακάτω πίνακες εμφανίζονται οι δαπάνες για διαχείριση της ασθένειας της ασθένειας στις καταστάσεις PF και PD. Αναλυτικά στον πίνακα εμφανίζονται πόσες φορές στις τέσσερις εβδομάδες παρέχεται η υγειονομική υπηρεσία, το μοναδιαίο κόστος καθώς και το κόστος που προκύπτει στις τέσσερις εβδομάδες (μηνιαίος κύκλος).

Πίνακας 4.15

Κόστος διαχείρισης ασθένειας σε κατάσταση PF

Χρήση πόρων για κατάσταση υγείας PF				
Υγειονομική Υπηρεσία	Αριθμός ανά 4 εβδομάδες	Μοναδιαίο Κόστος	Κόστος ανά 4 εβδομάδες	Πηγή
Επίσκεψη ρουτίνας στον γιατρό/ογκολόγο	0.92	60	55.20	Erlotinib and gefitinib (post- chemotherapy) MTA (rev TA162. TA175) [ID620] (NICE.2015g)
Ακτινοθεραπεία (οστό) ανά κλάσμα	0.31	69.01	21.39	Nintedanib NICE submission (NICE.2015f).
Παρηγορητική φροντίδα ανά μέρα	2	0	0.00	Nintedanib NICE submission (NICE.2015f).

Αξονική τομογραφία CT scan (θώρακος ή κοιλιακού ή εγκεφάλου)	0.31	71.11	22.04	Nintedanib NICE submission (NICE.2015f).
X-ray θώρακος	0.67	4.05	2.71	Nintedanib NICE submission (NICE.2015f).
Συνολική δαπάνη			101.35	

Πίνακας 4.16

Κόστος διαχείρισης ασθένειας σε κατάσταση PD

Χρήση πόρων για κατάσταση υγείας PD				
Υγειονομική Υπηρεσία	Αριθμός ανά 4 εβδομάδες	Μοναδιαίο Κόστος	Κόστος ανά 4 εβδομάδες	Πηγή
Επίσκεψη ρουτίνας στον γιατρό/ογκολόγο	1	60	60.00	Erlotinib and gefitinib (post- chemotherapy) MTA (rev TA162, TA175) [ID620] (NICE,2015g)

Παρηγορητική φροντίδα ανά μέρα	2	0	0.00	Nintedanib NICE submission (NICE.2015f).
Οξυγόνο	1.33	0	0.00	Nintedanib NICE submission (NICE.2015f).
Μετάγγιση αίματος	0.46	5.22	2.40	Nintedanib NICE submission (NICE,2015f).
Ακτινοθεραπεία (οστό) ανά κλάσμα	1	69.01	69.01	Nintedanib NICE submission (NICE,2015f).
Αξονική τομογραφία CT scan (θώρακος ή κοιλιακού ή εγκεφάλου)	0.31	71.11	22.04	Nintedanib NICE submission (NICE,2015f).
X-ray θώρακος	0.67	4.05	2.71	Nintedanib NICE submission (NICE,2015f).
Συνολική δαπάνη			156.17	

4.5.4 Κόστος διαχείρισης A.E

Για την εκτίμηση του κόστους διαχείρισης A.E, χρησιμοποιήθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού που ταυτόχρονα εμφανίζονταν σε ποσοστό άνω του 5% των ασθενών της μελέτης Keynote -024. Έτσι προέκυψαν οι τέσσερις ανεπιθύμητες ενέργειες που φαίνονται παρακάτω. Στην παρούσα εργασία θεωρήθηκε ότι η δαπάνη

διαχείρισης Α.Ε παραμένει η ίδια για κάθε κύκλο καθώς η συχνότητα εμφάνισης δεν ήταν διαθέσιμη από τα δεδομένα της μελέτης. Επειδή όπως αναφέρθηκε και παραπάνω οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού στο κόστος συμπεριλήφθηκε και το κόστος εισαγωγής και νοσηλείας. Επίσης στην περίπτωση της ουδετεροπενίας θεωρήθηκε ότι οι ασθενείς εισήχθησαν στο νοσοκομείο με ΚΕΝ Σ22Χ (ΦΕΚ 946/Β',2012).

Πίνακας 4.17
Κόστος διαχείρισης Α.Ε

Α.Ε από keynote 024	Κόστος ανά επεισόδιο (€)	Συχνότητα επεισοδίων ΑΕ σε Pembrolizumab	Συνολικό Κόστος ΑΕ Pembrolizumab(€)	Συχνότητα επεισοδίων ΑΕ σε SoC	Συνολικό Κόστος ΑΕ SoC(€)	Πηγή
Αναιμία	156.69	0.02	3.05	0.19	30.09	keynote 024 και Γαληνός
Ουδετεροπενία	683.28	0	0.00	0.13	90.50	keynote 024 και Γαληνός
Θρομβοπενία	71.98	0	0.00	0.05	3.81	keynote 024 και Γαληνός
Κόπωση	0.00	0	0.00	0.03	0.00	keynote 024 και Γαληνός
Συνολικό Κόστος			3.05		124.41	
Κόστος ανά κύκλο			0.08978		3.66	

4.5.5 Συνολικό κόστος

Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα κόστη που αναλύθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους και αθροίζοντάς τα με βάση την θεραπεία και την κατάσταση υγείας καταλήξαμε στον παρακάτω πίνακα όπου φαίνονται τα κόστη ανά ασθενή για κάθε μήνα.

Πίνακας 4.18
Συνολικό κόστος

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	PEMBROLIZUMAB			SoC		
ΣΥΝΟΛΙΚΕΣ ΔΑΠΑΝΕΣ	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη, PF (€)	Πρόοδος Νόσου, PD (€)	Θάνατος	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη, PF (€)	Πρόοδος Νόσου, PD (€)	Θάνατος
Δαπάνη Θεραπείας (απόκτησης και χορήγησης)	7491.22	238.19	0	1379.16	291.69	0
Δαπάνη Παρακολούθησης Νόσου	76.07	76.07	0	205.39	76.07	0
Δαπάνη Διαχείρισης Νόσου	101.35	156.17	0	101.35	156.17	0
Δαπάνη Διαχείρισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΑΕ)	0.09	0.09	0	3.66	3.66	0
Κόστος εξέτασης PD-L1	408.91	0	0	0	0	0
Δαπάνη ανά μήνα	8077.64	470.52	0	1689.56	527.59	0

Στην κατάσταση υγείας PF η συνολική δαπάνη για το Pembrolizumab είναι 8.077,64 € ενώ για την SoC είναι μόλις 1.689,56 €. Αντιθέτως στην κατάσταση PD η δαπάνη για το Pembrolizumab είναι 470,52 € ενώ για την SoC 527,59 €.

4.6 Υπολογισμός του δείκτη ICER: πρόσθετου κόστους ανά μονάδα αποτελεσματικότητας

Ο δείκτης ICER βοηθάει πολύ στις οικονομικές αξιολογήσεις, ειδικότερα αυτούς που λαμβάνουν τις αποφάσεις, καθώς δείχνει πόσο κοστίζει κάθε επιπλέον QALY που κερδίζουμε από μια νέα παρέμβαση.

Βασιζόμενοι στις παραδοχές του Μαρκοβιανού μοντέλου για περίοδο ανάλυσης 60 μηνών το ισόβιο μέσο κόστος για το Pembrolizumab είναι 123.050,489 € και για την ήδη υπάρχουσα θεραπεία (SoC) 20.011,70014 €.

Μεγάλη είναι η διαφορά που εμφανίζεται μεταξύ των δύο θεραπειών όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, με την θεραπεία παρέμβασης να φτάνει τα 2,095/QALY ενώ η SoC φτάνει τα 1,388/QALY.

Οι διαφορές που προκύπτουν είναι περίπου 103.038,789 € στο κόστος, 0,707 QALY στην αποτελεσματικότητα ή 0,993/LY.

Πίνακας 4.19
ICER με προξ. επιτόκιο 3,5%

Θεραπεία	Κόστος	QALYs	LYs
SoC	20011.70014	1.388549271	2.065035332
Pembrolizumab	123050.489	2.095261425	3.058072257
difference	103038.7889	0.706712154	0.993036926
ICER		145800.2219	103761.2864

Όπως φαίνεται και στον παραπάνω πίνακα, ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας είναι 145.800,22 € ανά κερδισμένο QALY και 103.761,29 € ανά κερδισμένο έτος ζωής καθ'όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και στο Ηνωμένο Βασίλειο υπάρχουν όρια για τον ICER από τα οποία καθορίζεται αν μια παρέμβαση είναι αποδοτική ή όχι. Για παράδειγμα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το όριο είναι 150.000\$/QALY (1\$ = 0,8861€ σύμφωνα με την European Central Bank στις 09.06.2020) ή 132.915€/QALY. Στον NICE, το όριο είναι πολύ πιο χαμηλό αφού αποδοτική θεωρείται μια παρέμβαση που ο ICER της είναι το πολύ 30.000€/QALY (1£ = 1,1214€ στις 09.06.2020) ή 33.642€/QALY. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι σε ειδικές περιπτώσεις όπως για θεραπείες που εφαρμόζονται στο τέλος της ζωής, αφορούν μικρές ομάδες και

βοηθούν στην επιμήκυνση της ζωής το όριο-κατώφλι ανέρχεται στο ποσό των 50.000€/QALY ή 56.070€/QALY. Να σημειωθεί ότι σε περιπτώσεις πολύ ακριβών θεραπειών, όπως και αυτής που εξετάζουμε στην εργασία, οι εταιρείες έχουν τη δυνατότητα να προτείνουν μία μειωμένη τιμή (σχήμα θεραπείας) ώστε οι ασθενείς να μπορούν να έχουν πρόσβαση. Σε μια τέτοια περίπτωση ο NICE είναι αυτός που επιβλέπει αν μια τέτοια πρόταση μπορεί να στηριχθεί από το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Αγγλίας.

4.7 Ανάλυση ευαισθησίας

Το μοντέλο πάνω στο οποίο στηρίχθηκε η εύρεση του ICER πάντοτε εμπεριέχει κάποιες αβεβαιότητες, για την εξέταση αυτών των αβεβαιοτήτων πραγματοποιήσαμε αναλύσεις ευαισθησίας (one way sensitivity analysis). Οι μεταβλητές που τέθηκαν σε δοκιμή είναι το προεξοφλητικό επιτόκιο (από 3,5 σε 5%) και οι μειώσεις της τιμής της θεραπείας-παρέμβασης κατά 70, 50 και 25%.

Στην βασική μας ανάλυση χρησιμοποιήσαμε τόσο στο κόστος όσο και στην χρησιμότητα προεξοφλητικό επιτόκιο 3,5%. Βλέπουμε ότι με την αλλαγή του προεξοφλητικού επιτοκίου σε 5% ο ICER παραμένει περίπου στα ίδια επίπεδα. Με βάση αυτή την σταθερότητα κρίνεται ότι δεν υπάρχει ευαισθησία με την μεταβολή του προαναφερθέντα παράγοντα.

*Πίνακας 4.20
ICER με προεξ. επιτόκιο 5%*

Θεραπεία	Κόστος	QALYs	LYs
Control	19681.49792	1.358585976	2.020364721
Treatment	120690.7929	2.036630699	2.971788353
difference	101009.295	0.678044723	0.951423632
ICER		148971.4344	106166.4768

Στο δεύτερο σενάριο εξετάστηκε τι μεταβολή μπορεί να προκληθεί στον ICER στην περίπτωση ενδεχόμενης μείωσης της τιμής του Pembrolizumab είτε στην κατάσταση υγείας PF είτε στην κατάσταση υγείας PD όπου χρησιμοποιήθηκε σαν μέρος της δεύτερης γραμμής θεραπείας της ήδη υπάρχουσας θεραπείας (SoC).

Με 25% μείωση της τιμής του Pembrolizumab είναι εύκολο να παρατηρήσουμε ότι ο ICER μεταβάλλεται σε πολύ μεγάλο βαθμό κάτι που τονίζει την ευαισθησία που υπάρχει στον παράγοντα του κόστους του φαρμάκου.

Πίνακας 4.21
ICER με 25% μείωση τιμής του Pembrolizumab

Θεραπεία	Κόστος	QALYs	LYs
SoC	18640.09644	1.388549271	2.065035332
Pembrolizumab	97007.51231	2.095261425	3.058072257
Διαφορά	78367.41587	0.706712154	0.993036926
ICER		110890.1488	78916.92026

Με 50% όπως είναι λογικό υπάρχει ακόμα μεγαλύτερη μείωση του κόστους/QALY παρουσιάζοντας ακόμα μεγαλύτερη ευαισθησία.

Πίνακας 4.22
ICER με 50% μείωση τιμής του Pembrolizumab

Θεραπεία	Κόστος	QALYs	LYs
SoC	17268.49275	1.388549271	2.065035332
Pembrolizumab	70964.39657	2.095261425	3.058072257
Διαφορά	53695.90382	0.706712154	0.993036926
ICER		75979.87885	54072.41407

Τέλος με 70% μείωση του κόστους της θεραπείας παρέμβασης ο ICER φτάνει τα 48.051,93€/QALY που συγκριτικά με τα 145.800,22€/QALY της βασικής ανάλυσης είναι σχεδόν τρεις φορές μικρότερος.

Πίνακας 4.23
ICER με 70% μείωση τιμής του Pembrolizumab

Θεραπεία	Κόστος	QALYs	LYs
SoC	16171.13456	1.388549271	2.065035332
Pembrolizumab	50130.01523	2.095261425	3.058072257
Διαφορά	33958.88067	0.706712154	0.993036926

Συνοψίζοντας, ο δείκτης ICER δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την αύξηση του προεξοφλητικού επιτοκίου. Ωστόσο μια πιθανή μείωση του κόστους του Pembrolizumab θα επηρέαζε πολύ τον δείκτη αποδεικνύοντας πόσο ευαίσθητος είναι στην συγκεκριμένη παράμετρο.

Κεφάλαιο 5^ο

Συζήτηση και συμπεράσματα

5.1 Συζήτηση

Η παρούσα εργασία παρουσιάζει και στη συνέχεια χρησιμοποιεί την μελέτη Keynote-024 όπου συγκρίνονται δύο θεραπείες, μία η οποία αποτελεί την πιο συνηθισμένη θεραπεία για τον Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα και άλλη μία νέα και ανερχόμενη θεραπεία με την ονομασία Pembrolizumab. Βασικός στόχος είναι να γίνει αναλυτική αναφορά στα πλεονεκτήματα και στα μειονεκτήματα της καθεμιάς και στο τέλος να αναδειχθεί η πιο αποτελεσματική. Βέβαια, όπως είναι φυσικό πέρα από την αποτελεσματικότητα θα πρέπει να δοθεί έμφαση και στο κόστος της κάθε μιας και να αποφασιστεί ποιά θα επιλεγεί λαμβάνοντας υπόψη και τους δύο αυτούς παράγοντες.

Η ανάλυση, για ιατρικές πράξεις που πραγματοποιήθηκαν σε δημόσιες δομές, έγινε από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας. Είναι απαραίτητο να αναφερθεί ότι δεν ελήφθησαν υπόψη έμμεσες δαπάνες καθώς και δαπάνες από ιατρικές πράξεις σε ιδιωτικές δομές και αποζημιώνονται από τον ΕΟΠΥΥ. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα για την πραγματοποίηση της ανάλυσης ήταν αναγκαίο να γίνει συνδυασμός του κόστους και της αποτελεσματικότητας. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας υπολογίστηκαν τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) και το προσδόκιμο επιβίωσης (Lys) με τιμές χρησιμότητας οι οποίες αντλήθηκαν από αντίστοιχη μελέτη με την Keynote-024 που έγινε για την Αγγλία. Το μοντέλο Markov ήταν αυτό που μας βοήθησε στον υπολογισμό των πιθανοτήτων για κάθε κατάσταση υγείας και κατά συνέπεια στον υπολογισμό του ICER. Το ετήσιο προεξοφλητικό επιτόκιο που χρησιμοποιήθηκε ήταν το 3,5%.

Η δαπάνη της SoC θεραπείας ανήλθε στα 20.011,70€ με όφελος περίπου 1,39 QALYs ενώ η δαπάνη του Pembrolizumab ήταν 123.050,49€ με όφελος περίπου 2,10 QALYs. Η διαφορά των δαπανών των δύο θεραπειών είναι 103.038,79€ και η διαφορά οφέλους 0,71 QALYs ή 0,99 LYs. Ο ICER που προκύπτει από τα στοιχεία που παραθέσαμε είναι 145.800,22€ ανά κερδισμένο QALY για όλη τη ζωή του ασθενή. Η τιμή του ICER είναι αρκετά πάνω από το όριο που έχει τεθεί από χώρες που χρησιμοποιούν οικονομικές αξιολογήσεις όπως οι ΗΠΑ και η Αγγλία με αποτέλεσμα να μην θεωρείται οικονομικά αποδοτική η επιλογή του Pembrolizumab. Ωστόσο πρέπει

να αναφερθεί ότι η τιμή του δείκτη βελτιώνεται με τον περιορισμό του χρόνου θεραπείας, τη μείωση της τιμής καθώς και όταν στους ασθενείς εμφανίζονται καρκινικοί όγκοι ΜΜΚΠ με πολύ υψηλά ποσοστά PD-L1 (όπως οι ασθενείς της μελέτης).

Σύγκριση με άλλες μελέτες

Η παρούσα μελέτη, στα πλαίσια της γνώσης του συγγραφέα, είναι η πρώτη που εξετάζει το κόστος του Pembrolizumab ως πρώτη γραμμή θεραπείας για τον ΜΜΚΠ στην Ελλάδα. Παρόλα αυτά μέχρι και τη στιγμή που γραφόταν η εργασία υπήρχαν άλλες δύο μελέτες σε Ηνωμένο Βασίλειο και Γαλλία, πέρα από την βασική μελέτη που έλαβε χώρα στις ΗΠΑ. Βλέποντας τα αποτελέσματα των μελετών και χρησιμοποιώντας τα όρια του NICE για τη τιμή του ICER γίνεται κατανοητό ότι το Pembrolizumab δεν θεωρείται οικονομική επιλογή θεραπείας για το Ηνωμένο Βασίλειο (97464€/QALY) και την Γαλλία (83827€/QALY) χωρίς βέβαια να είναι απόλυτο αυτό από τη στιγμή που πολλοί παράγοντες που αναφέρθηκαν πιο πάνω θα μπορούσαν να μειώσουν αυτή τη τιμή με κάποια μεταβολή τους.

5.2 Συμπεράσματα

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτων στον κόσμο καθώς είναι και αυτός με τον μεγαλύτερο αριθμό θανάτων μεταξύ όλων των ειδών του καρκίνου. Αυτό το στοιχείο από μόνο του είναι αρκετό ώστε να δείξει ότι η θεραπεία για την συγκεκριμένη πάθηση καταλαμβάνει ένα σημαντικό μέρος του προϋπολογισμού για την Υγεία.

Όσον αφορά τις θεραπείες, μπορεί να παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ τους στην αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα όπως και στην τιμή κάτι που κάνει την ανάλυση κόστους ιδιαίτερα σημαντική. Παρόλα αυτά η τυφλή υπακοή σε αυτή την ανάλυση δεν σημαίνει ότι θα φέρει απαραίτητα τα επιθυμητά αποτελέσματα καθώς όπως φάνηκε και στον έλεγχο ευαισθησίας υπάρχουν παράγοντες που μπορούν με μια αλλαγή τους να αλλάξουν το πλάνο κάτι που σίγουρα απασχολεί του λήπτες αποφάσεων που συγκεκριμένα στην Ελλάδα διαθέτουν περιορισμένο προϋπολογισμό για την Υγεία και μια λανθασμένη επιλογή θα μπορούσε να τους επιβαρύνει πολύ εύκολα.

Σε μια περίπτωση όπως αυτή της θεραπείας για τον ΜΜΚΠ, που η είναι ιδιαίτερα υψηλού κόστους, οι λήπτες αποφάσεων μπορεί να θεωρήσουν ότι μια τέτοια επιλογή και με δεδομένη την οικονομική ύφεση που περνάει η χώρας μας μπορεί να είναι πολυτέλεια και να είναι σε δίλημμα αν πρέπει ή όχι να την επιλέξουν. Σε αυτό το

δίλημμα η ανάλυση των θεραπειών που αφορά τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας με το χαμηλότερο δυνατό κόστος κρίνεται επιβεβλημένη.

Τέλος, μπορεί οι οικονομικοί πόροι να παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην χάραξη μιας πολιτικής και στην λήψη σημαντικών αποφάσεων σχετικά με την επιλογή θεραπείας αλλά αυτό θα πρέπει να συνδυάζεται με την προσφορά μιας αξιοπρεπής ζωής για τα άτομα με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα διαφορετικά αποτυγχάνει η πολιτική καθώς χάνεται ένα πολύ σημαντικό δικαίωμα όπως αυτό της υγείας.

Βιβλιογραφία

Ξένη

- bernethy AP, Arunachalam A, Burke T, Mckay C, Cao X, Sorg R, Carbone D. (2017). Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting.
- row K. (1963), " Association Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care", The American Economic Review
- ollins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. (January 2007). «Lung cancer: diagnosis and management». American Family Physician (American Academy of Family Physicians) 75 (1): 56–63. PMID 17225705.
- avis KL, Goyal RK, Able SL, Brown J, Li L, Kaye JA. (2015) Realworld treatment patterns and costs in a US Medicare population with metastatic squamous non-small cell lung cancer. Lung Cancer;87(2):176–85.
- rummond Mf, Schwartz Js, Jonnsin B, Luce Br, Neumann Pj, Siebert U. (2015). Key principles for the improved conduct of health technology assessment for resource allocation decisions. Int J Technol Assess Health Care 2008, 24:244–258
- rummond Mf. (1987). Economic appraisal of health technology in the European Community. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1987:103–118
- uang M, Pellissier J, Kong F. A Trial-Based (2017). Euroqol Eq-5d Health Utility Analysis in Patients with Previously Untreated Metastatic NSCLC. In: ISPOR 22nd annual international meeting; Boston, MA; May 20–24.
- uang M, Pellissier J, Liao J. (2017). Cost-effectiveness of pembrolizumab vs. standard-of-care chemotherapy in 1st line treatment of PD-L1 positive metastatic NSCLC patients.
- nstitute for Clinical and Economic Review 2016, Final Evidence Report - Non-Small Cell Lung Cancer
- arcial Velasco Garrido Finn Børllum Kristensen Camilla Palmhøj Nielsen Reinhard Busse (2008). HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AND HEALTH POLICY-MAKING IN EUROPE Current status, challenges and potential

eumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. (2014) Updating cost-effectiveness—the curious resilience of the 50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med*;371(9):796–7.

eumann PJ. (2005) Using cost-effectiveness analysis to improve healthcare: Opportunities and barriers. Oxford University Press, Oxford 92–102

ICE (2018). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer

on-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (2010). Burdett, Sarah, επιμ. «Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer». *Cochrane Database of Systematic Reviews* (5): CD007309. doi:10.1002/14651858.CD007309.pub2. PMID 20464750

ECD (2018), Health at a Glance (2018). OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2018_health_glance_eur-2018-en

eck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-smallcell lung cancer. *375*(19):1823–33.

xford E. Santerre, Stephen P. Neun. (2010), *Health Economics: Theory, Insights and Industry Studies*, 5th Edition.

haw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Med Care*. 2005;43:203–20.

wedish Planning And Rationalisation Institute Of The Health Services. (Spring 1979). International workshop on evaluation of medical technology. 3089:1

S Department of Health Education and Welfare. (1964). «Smoking and health: report of the advisory committee to the Surgeon General of the Public Health Service» (PDF). Washington, DC: US Government Printing Office.

Ελληνική

- οζικής Αθανάσιος. (2016-2017), Health Economics Course: Οικονομική αξιολόγηση στο χώρο της Υγείας
- ούλγαρη Ιωάννα. (2017). «Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Nivolumab έναντι του Docetaxel σε προχωρημένο Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα»
- αράγιωργα Δ.Π. (1979), Δημόσια Οικονομική 1, Οικονομικές λειτουργίες του Κράτους, Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 1979.
- Λιαρόπουλος Ρ., Καϊτελίδου Δ. (2000). Health technology assessment in Greece. Int J Technol Assess Health Care 2000, 16:429–448
- άλλη Αναστασία (2018), «Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Nivolumab έναντι του Docetaxel σε προχωρημένο Μη Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα»
- ούλης, Σωτήρης. (1998) Οικονομική της υγείας. Επιμέλεια Γ. Δουμουλάκης. Αθήνα. Εκδόσεις Παπαζήση.
- ούντας, Γ., Οικονόμου Ν.Α. (2007), Υπηρεσίες υγείας και αξιολόγηση συστημάτων υγείας, Κέντρο Έρευνας Υπηρεσιών Υγείας, Τμήμα Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2007, 24 (1): 7-21
- φαντόπουλος Γ.Ν. (2003), Τα Οικονομικά της Υγείας. Θεωρία και Πολιτική, Αθήνα 2003
- Υπουργείο Υγείας, 2012. Υ4α/οικ.28884, s.l.: s.n.
- ΦΕΚ 1049/Β' /, 2013. ΚΥΑ Δ.ΥΓ3α/Γ.Π. 32221. Εναρμόνιση της ελληνικής νομοθεσίας προς την αντίστοιχη νομοθεσία της Ε.Ε. στον τομέα της παραγωγής και της κυκλοφορίας φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
- ΦΕΚ 115/ Α' /, 2017. Ν.4486. Μεταρρύθμιση της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, επείγουσες ρυθμίσεις αρμοδιότητας Υπουργείου Υγείας και άλλες διατάξεις.. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
- ΦΕΚ 1702/Β' /, 2012. Υ4α/οικ.85649. Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια και Ημερήσιο Νοσήλιο στο ΕΣΥ. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
- ΦΕΚ 222/Α' /, 2012. Ν.4093. ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΘΕΜΑΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΔΑΠΑΝΩΝ, ΣΥΜΨΗΦΙΣΜΟΥ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΚΚΑΘΑΡΙΣΜΕΝΩΝ ΟΦΕΙΛΩΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΩΝ. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 2243 /Α' /, 2014. 1. ΔΥΓ3/Γ.Π οικ.70519 Ρύθμιση επιστροφών rebate 2.οικ.70520Μηχανισμός αυτόματων επιστροφών (Claw back) φαρμακευτικής δαπάνης έτους 2014 και 2015.3.Βραχυπρόθεσμα και Μακροπρόθεσμα Μέτρα Ελέγχου της Συνταγογράφησης και Εκτέλεσης Εργαστηριακών Εξετάσεων. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 2408/Β' /, 2012. Υ4α/48545. Κοστολόγηση Ακτινοθεραπευτικών Πράξεων.. s.l.:Εθν.Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 2912/Β' /, 2012. ΔΥΓ3(α)/ΟΙΚ.104744. Διαδικασία εφαρμογής συστήματος τιμών αναφοράς για την κατάρτιση, αναθεώρηση και συμπλήρωση του καταλόγου συνταγογραφούμενων φαρμάκων.. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 3054/ Β' /, 2012. Αριθμ. ΕΜΠ5 Τροποποίηση της υπ' αριθ. Φ90380/25916/3294/2011 (ΦΕΚ 2456/Β') ΚΥΑ «Ενιαίος Κανονισμός Παροχών Υγείας (Ε.Κ.Π.Υ.). s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 31/Α' /, 2011. Ν.3918. Διαρθρωτικές αλλαγές στο σύστημα υγείας και άλλες διατάξεις.. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 3100/Β' /, 2011. Υ4α/οικ.138286. Κοστολόγηση Ιατρικών Πράξεων , s.l.: Εθν. Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 3458/Α' /, 2016. ΥΑ Α3(γ)/οικ.76492. Κοστολόγηση και ανακοστολόγηση ιατρικών πράξεων. , s.l.: Εθν. Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 38/Α' /, 2014. Ν. 4238. Πρωτοβάθμιο Εθνικό Δίκτυο Υγείας (Π.Ε.Δ.Υ.), αλλαγή σκοπού Ε.Ο.Π.Υ.Υ. και λοιπές διατάξεις. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 5/Α' /, 2018. Ν.4512. Ρυθμίσεις για την εφαρμογή των Διαρθρωτικών Μεταρρυθμίσεων του Προγράμματος Οικονομικής Προσαρμογής και άλλες διατάξεις.. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 6/Α' / , 2010. Ν. 3816. Ρύθμιση επιχειρηματικών και επαγγελματικών οφειλών προς τα πιστωτικά ιδρύματα, διατάξεις για την επεξεργασία δεδομένων οικονομικής συμπεριφοράς και άλλες διατάξεις. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 62/Α/, 1991. ΠΔ 157. Αύξηση αμοιβών ιατρικών επισκέψεων και ιατρικών και οδοντιατρικών πράξεων. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.

ΦΕΚ 64/Β' /, 2014. οικ.3457. Ρύθμιση θεμάτων τιμολόγησης φαρμάκων.. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.

Διαδίκτυο

<http://www.eopyy.gov.gr/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.galinos.gr/>

<http://www.sfee.gr/>

<http://www.who.int/en/>

<http://www.oecd.org/>

<http://www.eof.gr>

<http://www.mednet.gr/archives/2013-1/pdf/19.pdf>

https://www.hesmo.gr/images/%CE%98%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AC_%CE%A0%CF%81%CF%89%CF%84%CF%8C%CE%BA%CE%BF%CE%BB%CE%BB%CE%B1_%CE%95%CE%9F%CE%A0%CE%95_7%CE%B7_%CE%88%CE%BA%CE%B4%CE%BF%CF%83%CE%B7_%CE%A4%CE%B5%CE%BB%CE%B9%CE%BA%CF%8C-fA-.pdf

<https://www.genekor.com/el/services/pd-l1>

<http://www.pneumonologiko-kentro.com.cy/el/%CE%BC%CE%B7-%CE%BC%CE%B9%CE%BA%CF%81%CE%BF%CE%BA%CF%85%CF%84%CF%84%CE%B1%CF%81%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CF%82-%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%82-%CF%80%CE%BD%CE%B5%CF%8D%CE%BC%CE%BF%CE%BD/>

<https://ctep.cancer.gov/>

<https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/lung-cancer-statistics>

<https://canceratlas.cancer.org/the-burden/lung-cancer/>

<https://www.wcrj.net/wp-content/uploads/sites/5/2019/07/e1354-Geographical-distribution-global-incidence-and-mortality-of-lung-cancer-and-its-relationship-with-the-Human-Development-Index-HDI-an-ecology-study-in-2018.pdf>

<https://www.nature.com/articles/s41598-017-14513-7>

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1556086416304968?token=15CE4A1E8C13CB780AD8B4EB953CFA9407534E5F70E24136A357A6E54678209B226D7ADCE3451752A8886F02B D6BDC9F>

<https://lcfamerica.org/lung-cancer-info/types-lung-cancer/>

<https://metaxa-hospital.gr/wp-content/uploads/>

<https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/stages>

<https://doi.org/10.1002/ijc.29134>

Παραρτήματα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Αιματολογικές εξετάσεις	
Γενική εξέταση αίματος	2.88
Τ.Κ.Ε. (Εξέταση αίματος για ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών αιμοσφαιρίων ΤΚΕ)	1.76
ΔΕΚ - Δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ)	1.5
Βιοχημικές	
Γλυκόζη	2.26
Κρεατινίνη	4.05
γ-Gt	5.02
Αλκαλική Φωσφατάση ALP	5.02
Προσδιορισμός στο αίμα ολικών λευκωμάτων TP	5.22
Ουρία	2.26
Νάτριο	5.22
Κάλιο	5.22
τρανσαμινάση (AST/SGOT)	4.49
Ασβέστιο	4.05
Φώσφορος	5.22
Ολική Χολερυθρίνη	2.88
Μαγνήσιο	3
Ουρικό οξύ	2.88
SGPT (ALT)	4.49
LDH	3.43
Αλβουμίνη	5.22

Πηγή: 1.ΕΟΠΥΥ (www.eopyy.gov.gr) (Πρόσβαση 01.02.2020),

2. Maniadakis et al., 2007. Economic evaluation of docetaxel/gemcitabine versus docetaxel as frontline treatment of patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer in Greece

3. Maniadakis et al., 2010. Economic evaluation of docetaxel–gemcitabine versus vinorelbine–cisplatin combination as front-line treatment of patients with advanced/metastatic nonsmall-cell lung cancer in Greece: a cost-minimization analysis

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Ημερήσιο νοσήλιο	60
Ακτινοθεραπεία	
Απλή ακτινοθεραπεία σε γραμμικό επιταχυντή ανεξαρτήτως πεδίων σε 1 περιοχή θεραπείας	55
Ακτινοθεραπεία κόστος ανά συνεδρία	14.01
Αξονική τομογραφία (CT scan)	71.11
Χ ray θώρακος	4.05

Πηγή: 1.Maniadakis et al., 2007. Economic evaluation

2.Π.Δ187/05, ΦΕΚ231/Α/05

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

Π.Γ.1

Αναιμία

Παρεχόμενη Υπηρεσία	Δαπάνη
Βιοχημικές εξετάσεις	64.71
Αιματολογικές εξετάσεις	5.8

Μετάγγιση αίματος	5.22
Ασκός αίματος	20.96
ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΝΟΣΗΛΙΟ	60
Συνολική δαπάνη	156.69

Πηγή: ΕΟΠΥΥ (www.eopyy.gov.gr) (Πρόσβαση 01.02.2020)

Π.Γ.2

Θρομβοπενία

Παρεχόμενη Υπηρεσία	Δαπάνη
Αιματολογικές εξετάσεις	5.8
Μετάγγιση αίματος	5.22
Ασκός αίματος	20.96
ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΝΟΣΗΛΙΟ	40
Συνολική δαπάνη	71.98

Πηγή: ΕΟΠΥΥ (www.eopyy.gov.gr) (Πρόσβαση 01.02.2020)

Π.Γ.3

Ουδετεροπενία

Φαρμακευτική αγωγή	Δοσολογία	Δημοτική δόση /ημέρα	Δαπάνη ανά/ημέρα	Συνολική δαπάνη

Filgrastim (G-CSF, αυξητικός παράγοντας)*	48 mu/0,5 ml/ημέρα	1 φιαλίδιο	22.64	45.28
Σ22Χ Άλλες νεοπλασματικές διαταραχές χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές (ΜΔΝ 2)				638
Συνολική δαπάνη				683.28

Πηγή: Γαληνός (<https://www.galinos.gr/web/drugs/main/home>, Πρόσβαση 03.04.2020)