

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ
ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ “ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ”

«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Pembrolizumab σε σύγκριση με το Ipilimumab στο προχωρημένο μελάνωμα»

ΠΑΠΠΑ ΜΑΡΙΑ (ΟΔΥ/1637)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΡΑΪΚΟΥ ΜΑΡΙΑ

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

ΠΕΙΡΑΙΑΣ

2020

Department of Economics



M.Sc. in Health Economics and Management

“Cost effectiveness analysis of Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma”

Pappa Maria

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

2020

Αφιερωμένο στην οικογένειά μου

Ευχαριστίες

Για την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος του Πανεπιστημίου Πειραιά, “Οικονομικά και διοίκηση της υγείας”, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Ράϊκου Μαρία, για την εξαιρετική συνεργασία και την επιστημονική καθοδήγησή της.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη στήριξη, την κατανόησή και τη βοήθειά τους καθ’όλη τη διάρκεια περάτωσης των μεταπτυχιακών μου σπουδών και ειδικά το τελευταίο απαιτητικό διάστημα.

Περίληψη

Το μελάνωμα είναι ένας τύπος καρκίνου του δέρματος που προέρχεται από τα μελανοκύτταρα που παράγουν χρωστική ουσία, τα οποία βρίσκονται μεταξύ του εξωτερικού στρώματος του δέρματος (της επιδερμίδας) και του στρώματος κάτω από το δέρμα. Τα μελανοκύτταρα παράγουν μελανίνη, μια χρωστική που βοηθά στην προστασία του δέρματος από βλάβες που προκαλούνται από υπεριώδεις (UV) φως, από τον ήλιο (Cancer Research UK, 2014b).

Σύμφωνα με την εγκριτική μελέτη Keynote 006, τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου 6 μηνών ήταν 47,3% για το pembrolizumab κάθε 2 εβδομάδες, 46,4% για το pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες και 26,5% για το ipilimumab. Τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης 12 μηνών ήταν 74,1%, 68,4% και 58,2%, αντίστοιχα. Το ποσοστό ανταπόκρισης βελτιώθηκε με το pembrolizumab να χορηγείται κάθε 2 εβδομάδες (33,7%) και κάθε 3 εβδομάδες (32,9%), σε σύγκριση με το ipilimumab (11,9%). Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 έως 5 βαθμού που σχετίζονται με τη θεραπεία, ήταν χαμηλότερα για τις ομάδες πεμπρολιζουμάμπης (13,3% και 10,1%) από ό,τι στην ομάδα του ipilimumab (19,9%).

Το Pembrolizumab (Keytruda) είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1), το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωθήκης Κινεζικού κρικτητού (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA αντίστοιχα (www.ema.europa.eu_Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος). Η ημερομηνία πρώτης έγκρισής του από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, ήταν στις 17 Ιουλίου 2015.

Σκοπός. Η ανάλυση αυτή σκοπό έχει την εκτίμηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας του Pembrolizumab(Keytruda) σε σύγκριση με την εγκατεστημένη θεραπεία Ipilimumab(Yervoy) σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα στην Ελλάδα, από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας.

Μέθοδος. Για την ανάλυση έγινε χρήση του μοντέλου Markov. Το μοντέλο επιβίωσης εμπεριέχει τρεις καταστάσεις υγείας: χωρίς εξέλιξη της νόσου PFS, με πρόοδο της νόσου PD και θάνατο. Ο πληθυσμός είναι κοινός με την εγκριτική μελέτη Keynote 006 για ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, ενώ τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν, αντλήθηκαν από την ελληνική και ξένη βιβλιογραφία.

Το μοντέλο επιβίωσης αφορούσε κύκλους διάρκειας ενός μηνός και αφορούσε μια υποθετική ομάδα ασθενών από την αρχή λήψης της θεραπείας έως το θάνατο. Οι πιθανότητες και τα δεδομένα για την OS και για την PFS αντλήθηκαν από την κλινική μελέτη αναφοράς KEYNOTE 006 και στη συνέχεια ακολούθησε γενίκευση των αποτελεσμάτων για περίοδο 120 μηνών, η οποία καλύπτει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών (lifetime analysis). Η κλινική

αποτελεσματικότητα του νέου σκευάσματος συνδυάστηκε και με την ποιότητα ζωής και η εκτίμηση του αντίστοιχου κόστους έγινε με τον συνδυασμό χρήσης πόρων και μοναδιαίας τιμής σύμφωνα με τις κρατικές τιμές αποζημίωσης. Ο υπολογισμός του κόστους και της αποτελεσματικότητας έγινε για κάθε κατάσταση υγείας, ανά κύκλο και ανά ασθενή. Επιπρόσθετα, ακολούθησε ανάλυση ευαισθησίας λόγω των αβεβαιοτήτων που παρήγαγαν παράμετροι του μοντέλου.

Αποτελέσματα. Το σκευάσμα Pembrolizumab σε σύγκριση με το Ipilimumab, την εγκατεστημένη θεραπεία πρώτης γραμμής με προχωρημένο μελάνωμα, παρουσίασε μεγαλύτερο κόστος ανά ασθενή, ενώ ταυτόχρονα βελτίωσε το προσδόκιμο επιβίωσης (LYs) και τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Ο δείκτης ICER εκτιμήθηκε στα €18135.64/κερδισμένο QALY και στα €14701.52/κερδισμένο έτος ζωής (LYG) για το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενή. Η ανάλυση ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκε έδειξε ότι τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα στην τιμή των φαρμάκων ενώ δεν παρουσιάζουν ευαισθησία στο ποσοστό προεξόφλησης.

Συμπεράσματα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης το Pembrolizumab συγκρινόμενο με το Ipilimumab, ως θεραπεία για το προχωρημένο μελάνωμα, φαίνεται να αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή θεραπείας για το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Ελλάδας.

Λέξεις κλειδιά. Μελάνωμα, προχωρημένο μελάνωμα, ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, οικονομική αξιολόγηση, Pembrolizumab, Ipilimumab, ICER, QALY.

Abstract

Melanoma is a type of skin cancer originating in the pigment-producing melanocytes, which are found between the outer layer of the skin (the epidermis) and the layer beneath (the dermis). Melanocytes produce melanin, a pigment that helps to protect the skin against damage caused by ultraviolet (UV) light from the sun (Cancer Research UK, 2014b).

Based on the results of the clinical study Keynote 006, the estimated 6-month progression-free-survival was 47.3% for pembrolizumab every 2 weeks, 46.4% for pembrolizumab every 3 weeks, and 26.5% for ipilimumab. Estimated 12-month survival was 74.1%, 68.4%, and 58.2%, respectively. The response rate was improved with pembrolizumab administered every 2 weeks (33.7%) and every 3 weeks (32.9%), as compared with ipilimumab (11.9%) ($P < 0.001$ for both comparisons). Rates of treatment-related adverse events of grade 3 to 5 severity were lower in the pembrolizumab group (13.3% and 10.1%) than in the ipilimumab group (19.9%).

Pembrolizumab is a humanized monoclonal anti-programmed cell death-1 (PD-1) antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. Official Date for first approval by European Medicine Agency was on 17th of July 2015.

Objective: The purpose of this analysis is to assess the cost-effectiveness of Pembrolizumab compared to Ipilimumab (standard of care) as a treatment option for patients with advanced melanoma in Greece from the perspective of the Greek National Health System.

Method: The analysis uses a Markov model. The model includes three health states: Progression Free (PFS), Progressed Disease (PD) and death. The population was assumed identical to the

population enrolled in the clinical trial KEYNOTE 006 and the data used to populate the model were drawn from international and Greek published sources.

The model follows patients over time from the start of therapy till death using monthly cycles. The probabilities for OS and PFS were extracted by the reference clinical trial KEYNOTE006 and were extrapolated to a period of 120 months thus covering the life expectancy of these patients (lifetime analysis). Clinical effectiveness was combined with quality adjusted life expectancy and the corresponding cost was estimated by combining the volume of resources used with their unit costs based on current Greek reimbursement prices. In addition, sensitivity analysis was performed due to the uncertainties introduced by some of the model parameters.

Result: Pembrolizumab compared with Ipilimumab, the standard of care for advanced melanoma, showed higher cost per patient, while at the same time LYs and QALYs were improved. The ICER was estimated at €18135.64/QALY and €14701.52/LYG for the life expectancy of these patients. The sensitivity analysis showed that the results are sensitive to the cost of Pembrolizumab.

Conclusion: Based on the results of this analysis, Pembrolizumab compared to Ipilimumab as a treatment for advanced melanoma seems to be a cost-effective treatment option for the Greek Health System.

Key Words: Melanoma, advanced melanoma, Pembrolizumab, Ipilimumab, Health technology assessment, cost-effectiveness, Markov model, QALY.

Συντομογραφίες

1L	first line
2L	second line
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CEA	Cost Effectiveness Analysis
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CUA	Cost Utility Analysis
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé [French National Authority for Health]
HTA	health technology assessment
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
HTAi	Health Technology Assessment International
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
LDH	lactate dehydrogenase
LY	Life Years
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVD	Left Ventricular Dysfunction
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service

NICE	National Institute for health and Care Excellence
OS	Overall Survival
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-1	programmed death 1 protein
PD-L1	programmed death 1 protein ligand
PD	Progressed Disease
PIF	Pharma Innovation Forum
PFS	Progression-Free Survival
QALY	Quality Adjusted Life Years
RnD	Research and Development
SMC	Scottish Medicines Consortium
WHO	World Health Organization
ΑΕΠ	Ακαθάριστο Εθνικό Προϊόν
ΑΤΥ	Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας
ΕΟΠΥΥ	Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας
ΟΟΣΑ	Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη.....	5
Abstract	6
Συνοτομογραφίες	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	12
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	13
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	15
Εισαγωγή στα Οικονομικά της Υγείας.....	15
Κατάσταση Υγείας των Ευρωπαίων Πολιτών και σύγκριση με την Ελλάδα	15
Το προσδόκιμο ζωής στην Ελλάδα υψηλότερο από τον μέσο όρο της ΕΕ	16
Κύριες αιτίες θανάτου.....	16
Το Σύστημα Υγείας στην Ελλάδα.....	18
Συνεχείς Μεταρρυθμίσεις στην Υγεία.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	22
Η Ευρωπαϊκή πολιτική υγείας και οι προτεραιότητές της.....	22
Ο ρόλος της Οικονομικής Αξιολόγησης	23
Η οικονομική αξιολόγηση στα συστήματα των χωρών	23
Οι αρχές της Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας.....	25
Σύστημα Αξιολόγησης Φαρμάκων στην Ελλάδα	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	30
Περιγραφή της Νόσου.....	30
Ταξινόμηση ασθενειών	31
Σταδιοποίηση της ασθένειας	32
Κλινική Εικόνα	38
Παθοφυσιολογία.....	38
Πρόγνωση.....	40
Επίδραση της κατάστασης του έλκους και των μικρο- και μακρομεταστάσεων στην πρόγνωση	40
Αιτιολογικοί Παράγοντες	41
Επίδραση της ηλικίας στην πρόγνωση.....	41
Επίδραση του φύλου στην πρόγνωση	42

Επίδραση των μεταλλάξεων BRAF ή NRAS στην πρόγνωση	44
Επίδραση των επιπέδων έκφρασης PD-L1 στην πρόγνωση	45
Πρόγνωση για ασθενείς με μεταστάσεις εγκεφάλου	46
Επιδημιολογία	46
Τύποι ατόμων που επηρεάζονται από το μελάνωμα	46
Διάγνωση	47
Περιφερειακές και εθνικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης μελανώματος	48
Θεραπευτική αντιμετώπιση και επιλογές για το προχωρημένο μελάνωμα	52
Επιλογές θεραπείας για προχωρημένο μελάνωμα	52
Εγκεκριμένα Φάρμακα για τη θεραπεία του Προχωρημένου Μελανώματος	55
Συνολική Επιβίωση με τις εγκεκριμένες θεραπείες στο Προχωρημένο Μελάνωμα	67
Ευρωπαϊκές και Καναδικές Κατευθυντήριες Οδηγίες	69
Περίληψη των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων	70
Ελληνικά Θεραπευτικά Πρωτόκολλα	76
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	78
Ανάλυση Κόστους – Αποτελεσματικότητας	78
Σκοπός	78
Στοιχεία Εγκριτικής Μελέτης	79
Μέθοδος	79
Συμμετέχοντες	80
Κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία	80
Αποτελεσματικότητα και τελική ανάλυση	80
Μεθοδολογία Μελέτης Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας	82
Μοντέλο Ανάλυσης	83
Καταστάσεις υγείας μοντέλου Markov	83
Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και ποιότητας ζωής	84
Εκτίμηση του κόστους	87
Κόστος Θεραπείας	89
Κόστος διαχείρισης της νόσου στα στάδια PF και PD	90
Κόστος διαχείρισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών	92
Εκτίμηση του δείκτη ICER	93
Ανάλυση ευαισθησίας	95
Πρόσβαση στις διαθέσιμες θεραπείες	96

Περίληψη των αποτελεσμάτων της Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας σε χώρες του εξωτερικού για τις θεραπευτικές επιλογές του μελανώματος.....	97
Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας για το pembrolizumab στην Ελλάδα.....	100
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	102
Συζήτηση	102
Συμπεράσματα	103
Βιβλιογραφία	104
Ξένη Βιβλιογραφία.....	104
Ελληνική Βιβλιογραφία.....	117
Επίσημες Ιστοσελίδες.....	117

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1: Προσδόκιμο ζωής σε έτη.....	16
Διάγραμμα 2: Το προσδόκιμο ζωής αυξήθηκε με βραδύτερο ρυθμό σε σύγκριση με πολλές χώρες της ΕΕ.....	16
Διάγραμμα 3: Ενώ η θνησιμότητα από τις κυριότερες αιτίες θανάτου μειώνεται, η θνησιμότητα από διαβήτη και ορισμένες μορφές καρκίνου αυξάνεται.....	17
Διάγραμμα 4: Μεταβολή στην επίπτωση και την επιβίωση (2004-2013).....	18
Διάγραμμα 5: Αριθμός ατόμων που αποβιώνουν από καρκίνο.....	18
Διάγραμμα 6: Δείκτης θνησιμότητας και μη καλυπτόμενες ιατρικές ανάγκες.....	19
Διάγραμμα 7: Το Ευρωπαϊκό Υγειονομικό Μοντέλο	22
Διάγραμμα 8 : Πενταετείς ρυθμοί επιβίωσης για ασθενείς με μελάνωμα σταδίου III ανά αριθμό μεταστατικών κόμβων, πρωτογενούς ελκώματος όγκων και κομβικό φορτίο όγκου (μικρομεταστάσεις έναντι μακρομεταστάσεων)	41
Διάγραμμα 9 : Καμπύλες Επιβίωσης ανά ηλικία ασθενών για ασθενείς με Μελάνωμα σταδίου I/II και Μελάνωμα σταδίου III.....	42
Διάγραμμα 10: Ηνωμένο Βασίλειο: Πενταετής σχετική επιβίωση ανά στάδιο Μελανώματος ...	43
Διάγραμμα 11: Ηνωμένες Πολιτείες: Σχετική πενταετής επιβίωση ανά στάδιο Μελανώματος, ανά φύλλο και στάδιο διάγνωσης	44
Διάγραμμα 12 : Ποσοστά νέων διαγνώσεων ανά ηλικιακή ομάδα.....	47
Διάγραμμα 13: Εκτιμώμενη συχνότητα και θνησιμότητα από κακοήθες μελάνωμα δέρματος και στα δύο φύλα στην Ευρώπη, 2012	51
Διάγραμμα 14: Δεδομένα και σχήμα για την συνολική επιβίωση (OS) σύμφωνα με την μελέτη KN 006	80

Διάγραμμα 15: Δεδομένα και σχήμα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) σύμφωνα με την μελέτη KN 006..... 81

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 8: Περίληψη των διαφόρων τύπων μελανώματος	31
Πίνακας 9: Εκτιμώμενη παγκόσμια και ειδική ανά χώρα επίπτωση, θνησιμότητα και 5 ετής επίπτωση μελανώματος του δέρματος (και στα δύο φύλλα σε όλα τα στάδια)	48
Πίνακας 10: Χρόνια ζωής που χάθηκαν ανά ασθενή λόγω προχωρημένου μελανώματος σε 12 χώρες, 2014	52
Πίνακας 11: Θεραπευτικές Επιλογές για προχωρημένο Μελάνωμα	53
Πίνακας 12: Εγκεκριμένες θεραπείες για το προχωρημένο μελάνωμα	55
Πίνακας 13: Κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες για το προχωρημένο Μελάνωμα	70
Πίνακας 14: Αθροιστικές πιθανότητες σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά μήνα παρακολούθησης (OS)	84
Πίνακας 15: Αθροιστικές πιθανότητες σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά μήνα παρακολούθησης (PFS).....	85
Πίνακας 16: Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα ελέγχου	86
Πίνακας 17: Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα παρέμβασης	86
Πίνακας 18: Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας.....	87
Πίνακας 19: Σύνοψη των μελετών κόστους που εντοπίστηκαν κατά τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.....	88
Πίνακας 20: Κόστος απόκτησης φαρμάκου	89
Πίνακας 21: Κόστος έγχυσης/χορήγησης.....	90
Πίνακας 22: Κόστος Διαχείρισης σε κατάσταση υγείας χωρίς εξέλιξη νόσου.....	90
Πίνακας 23: Κόστος Διαχείρισης σε κατάσταση υγείας με εξέλιξη νόσου	91
Πίνακας 24: Κόστος διαχείρισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών.....	92
Πίνακας 25: Επιμέρους δαπάνες και συνολικό κόστος/ασθενή για καταστάσεις υγείας PF και PD, για κάθε μήνα	93
Πίνακας 26: Αποτελέσματα Βασικής Ανάλυσης	94
Πίνακας 27: Ανάλυση Ευαισθησίας_ Σενάριο 1	95
Πίνακας 28: Ανάλυση Ευαισθησίας_ Σενάριο 2	95
Πίνακας 29: Ανάλυση Ευαισθησίας_ Σενάριο 3	95
Πίνακας 30: Ανασκόπηση της Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας από τους αρμόδιους φορείς ..	97

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Η δομή του δέρματος.....	30
Εικόνα 2: Μελάνωμα Στάδιο 0.....	33

Εικόνα 3: Μελάνωμα Στάδιο 1	33
Εικόνα 4: Μελάνωμα Στάδιο 2	34
Εικόνα 5: Μελάνωμα Στάδιο 3	35
Εικόνα 6: Μελάνωμα Στάδιο 4	36
Εικόνα 7: Σχεδιασμός της μελέτης	79

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή στα Οικονομικά της Υγείας

Κάνοντας τον απολογισμό της τελευταίας δεκαετίας, διαπιστώνεται ότι έχουν συμβεί πολύ ριζικές αλλαγές στο Ελληνικό Σύστημα Υγείας. Ο σκοπός αυτών των μεταρρυθμίσεων είναι ο εκσυγχρονισμός του Συστήματος Υγείας, ώστε να καταστεί λειτουργικό και βιώσιμο. Οι περιορισμένοι οικονομικοί πόροι και οι ολοένα αυξανόμενες ανάγκες, που οφείλονται στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής και στη γήρανση του πληθυσμού, προστάζουν για αποτελεσματικότερη χρήση των πόρων στα υγειονομικά συστήματα.

Βασικός πυλώνας αλλαγών είναι η δημιουργία νέων θεραπειών και τεχνολογιών υγείας που έχει συμβάλει στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής, δεσμεύοντας σαφώς μεγάλο μερίδιο των πόρων. Οι διαρθρωτικές μεταρρυθμίσεις υποστηρίχθηκαν από νέους μηχανισμούς επιστροφών, κλειστούς προϋπολογισμούς, και από αξιολόγηση των νέων τεχνολογιών υγείας, οι οποίοι όπως αναμενόταν έφεραν ακόμα καλύτερα αποτελέσματα, καθώς ενίσχυσαν την αποτελεσματικότητα και την ανθεκτικότητα του Συστήματος Υγείας και της Οικονομίας, μέσα από τον εξορθολογισμό του κόστους και των δαπανών.

Σημαντικό ρόλο στην επιτυχία της «εν εξελίξει» μεταρρύθμισης του συστήματος, θα διαδραματίσει η ενίσχυση της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας με την δημιουργία μηχανισμών και δομών που θα βοηθούν στην πρόληψη. Ο σκοπός αυτού, είναι να μην καταλήγουν οι ασθενείς στη δευτεροβάθμια φροντίδα, έχοντας προχωρημένα προβλήματα υγείας, που απαιτούν θεραπείες υψηλού κόστους και νοσήλια, επιβαρύνοντας με αυτόν τον τρόπο, περισσότερο το Σύστημα Υγείας.

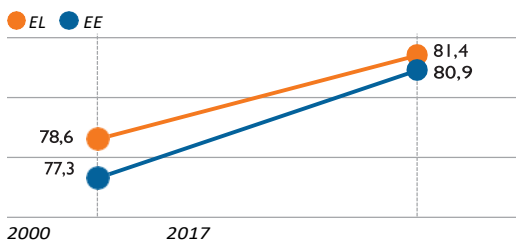
Συνεπώς για τη δημιουργία ενός τέτοιου πλαισίου απαιτείται η συνεργασία, της πολιτείας, του κράτους, της ιατρικής/επιστημονικής κοινότητας, αλλά σαφώς και η ιδιωτική πρωτοβουλία των εταιρειών, που χρειάζεται να χρηματοδοτήσουν την έρευνα, την ανάπτυξη και την διάθεση των καινοτομιών αυτών.

Στα πλαίσια αυτά θα εξετάσουμε την κλινική και οικονομική αξιολόγηση της πεμπρολιζουμάμπης, ενός καινοτόμου σκευάσματος ανοσοθεραπείας, σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, συγκρίνοντας την με τη μέχρι πρόσφατα εγκατεστημένη θεραπεία της ιπιλιμουμάμπης.

Κατάσταση Υγείας των Ευρωπαίων Πολιτών και σύγκριση με την Ελλάδα

Το προσδόκιμο ζωής, είναι ένας δείκτης που απαντάται συχνά στη βιβλιογραφία και αποτελεί δείκτη σύγκρισης μεταξύ χωρών. Στην Ελλάδα κυμαίνεται στα 81,4 έτη, αριθμός λίγο υψηλότερος από τον μέσο όρο της ΕΕ· ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν ανισότητες όσον αφορά την υγεία, ανάλογα με το φύλο καθώς και την κοινωνική θέση. Η θνησιμότητα από παθολογικά αίτια, όπως η ισχαιμική καρδιοπάθεια και το εγκεφαλικό επεισόδιο, έχουν μειωθεί, όμως τα ποσοστά ορισμένων μορφών καρκίνου, του διαβήτη και, πιο πρόσφατα, της βρεφικής θνησιμότητας έχουν αυξηθεί. Σύμφωνα με τα δεδομένα του OECD τα άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω μπορούν να αναμένουν ότι θα ζήσουν περίπου 40 % της ζωής τους χωρίς αναπηρίες (OECD, 2019).

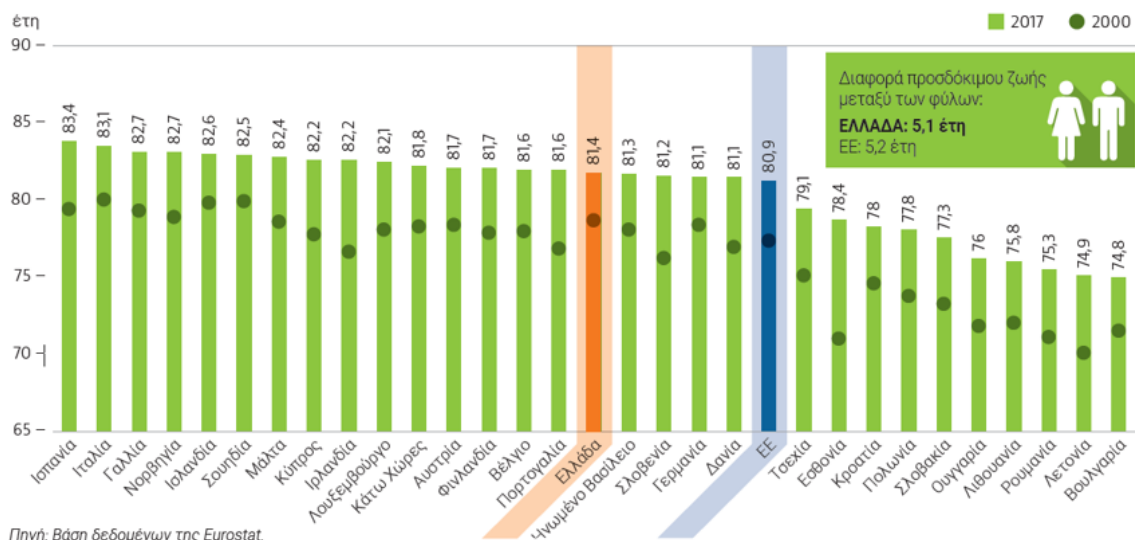
Διάγραμμα 1: Προσδόκιμο ζωής σε έτη



Το προσδόκιμο ζωής στην Ελλάδα υψηλότερο από τον μέσο όρο της ΕΕ

Το προσδόκιμο ζωής στην Ελλάδα έφτασε τα 81,4 έτη το 2017, μισό έτος υψηλότερο από τον μέσο όρο της ΕΕ. Από το 2000, οπότε συγκαταλεγόταν μεταξύ των υψηλότερων στην ΕΕ, έχει αυξηθεί κατά 2,8 έτη, και με βραδύτερο ρυθμό απ’ αυτόν που παρατηρείται στην ΕΕ συνολικά. Οι άνδρες βρίσκονται σε καλύτερη θέση ως προς το προσδόκιμο ζωής, καθώς έχει αυξηθεί με ελαφρώς ταχύτερους ρυθμούς για εκείνους, ενώ παρέμεινε στάσιμο για τις γυναίκες κατά τα τελευταία έτη. Το αποτέλεσμα αυτού είναι να παρατηρείται διαφορά περίπου πέντε ετών μεταξύ των φύλων, παρεμφερής με τον μέσο όρο της ΕΕ (OECD, 2019).

Διάγραμμα 2: Το προσδόκιμο ζωής αυξήθηκε με βραδύτερο ρυθμό σε σύγκριση με πολλές χώρες της ΕΕ

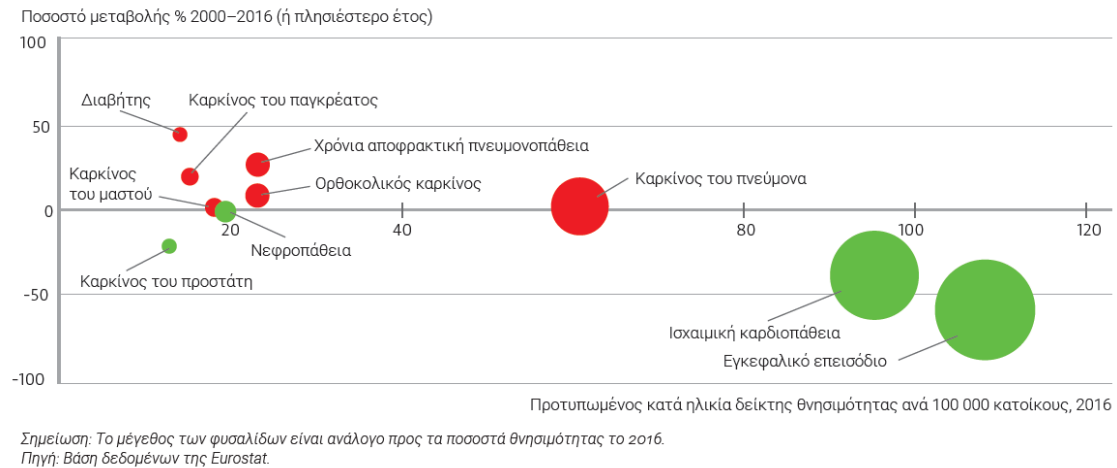


Κύριες αιτίες θανάτου

Οι κύριες αιτίες θανάτου εξακολουθούν να παραμένουν, τα εγκεφαλικά επεισόδια και η ισχαιμική καρδιοπάθεια, από το 2000 και μετά. Ενώ η θνησιμότητα από τις κυριότερες αιτίες

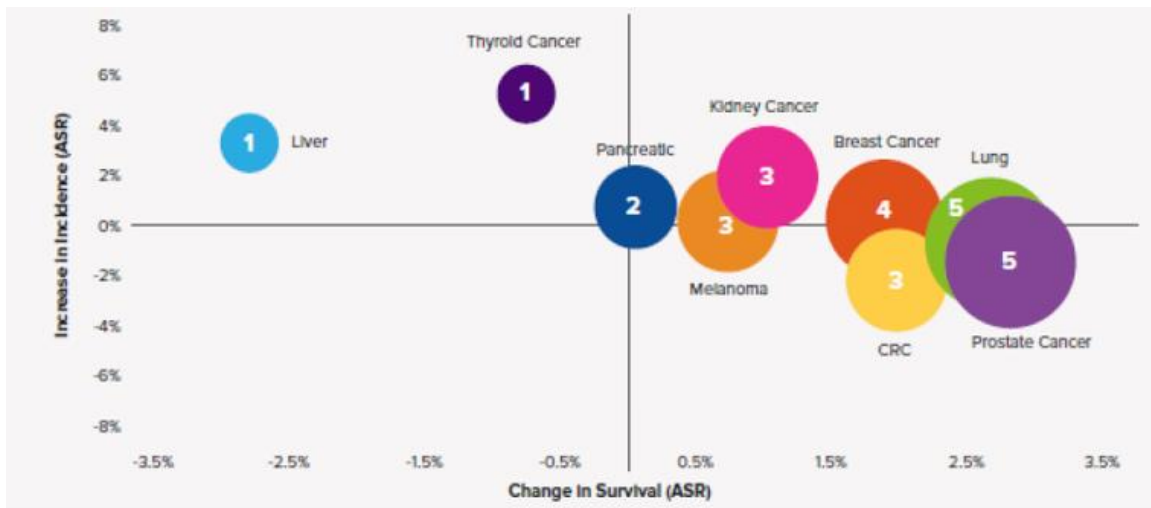
Θανάτου μειώνεται, η θνησιμότητα από διαβήτη και ορισμένες μορφές καρκίνου αυξάνεται. Σε αυτό το πλαίσιο μπορούμε να πούμε ότι η πρωτοβάθμια φροντίδα, θα βοηθούσε ενδεχομένως την πρόληψη αλλά και σε δεύτερο επίπεδο χρειάζεται σαφώς και η πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες, ώστε να επιτευχθεί ένα καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης αλλά και βελτιωμένη ποιότητα ζωής, για ασθενείς με τέτοιες παθήσεις.

Διάγραμμα 3: Ενώ η θνησιμότητα από τις κυριότερες αιτίες θανάτου μειώνεται, η θνησιμότητα από διαβήτη και ορισμένες μορφές καρκίνου αυξάνεται



Σύμφωνα με τα δεδομένα της ογκολογίας των τελευταίων χρόνων, είναι σαφές ότι σε αρκετές μορφές καρκίνου όπως συκωτιού, στήθους, μελάνωμα και πνεύμονα, τα ποσοστά επιβίωσης έχουν αυξηθεί σημαντικά, παρά την αύξηση της επίπτωσης στον πληθυσμό. Το γεγονός αυτό οφείλεται σίγουρα στην πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση, αλλά μεγάλο μέρος οφείλεται και στις καινοτόμες θεραπείες (όπως οι ανοσοθεραπείες) που είναι έχουν εισαχθεί πλέον στον θεραπευτικό αλγόριθμο, και έχουν επιτύχει θεαματικά αποτελέσματα τα οποία θα θεωρούνταν ασύλληπτα 10 χρόνια πριν.

Διάγραμμα 4: Μεταβολή στην επίπτωση και την επιβίωση (2004-2013)

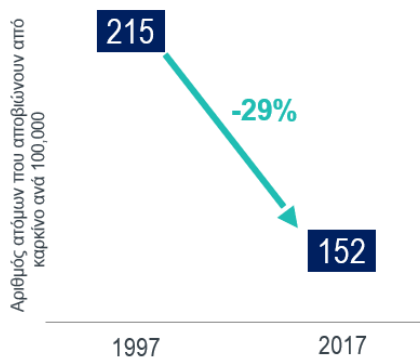


QuintilesIMS Institute, "Global Oncology Trends 2017," June 2017

Cancer Medicines: Value in Context May 2018 PhRMA

Σύμφωνα με τα δεδομένα, της Αμερικάνικης Εταιρίας Καρκίνου, όπως δημοσιεύθηκαν το 2020 (ACS,2020). Ο αριθμός θανάτων από καρκίνο μειώθηκε μέσα σε 20 χρόνια, κατά 29%. Αυτό αποτελεί μια ακόμα επιβεβαίωση του σπουδαίου ρόλου που διαδραματίζει η επιστήμη, η οποία μέσω της καινοτομίας, παρέχει σε ασθενείς με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης, περισσότερες θεραπευτικές επιλογές και πιθανά καλύτερη ποιότητα ζωής.

Διάγραμμα 5: Αριθμός ατόμων που αποβιώνουν από καρκίνο



Το Σύστημα Υγείας στην Ελλάδα

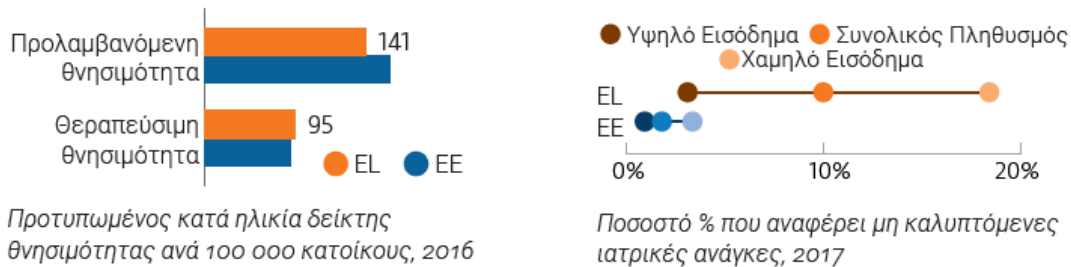
Τα τελευταία έξι χρόνια έχουν συμβεί πολλές αλλαγές στα Σύστημα Υγείας που αποσκοπούν στον εξορθολογισμό των δημόσιων δαπανών για ιατροφαρμακευτική περίθαλψη. Ο βαθύτερο στόχος ήταν η αύξηση της αποδοτικότητας του συστήματος με περιορισμό των δαπανών υγείας κατά την οικονομική κρίση, και με σταθεροποίηση των δαπανών από το 2015 και μετά.

Σύμφωνα με τα πρόσφατα δημοσιευμένα οικονομικά στοιχεία του OECD, το 2017 η Ελλάδα δαπάνησε 1.623 ΕΥΡΩ κατ' άτομο για υγειονομική περίθαλψη, ποσό πολύ χαμηλότερο από τον μέσο όρο στην ΕΕ (2.884 ΕΥΡΩ). Το ποσό αυτό αντιστοιχεί στο 8 % του ΑΕΠ, επίσης κάτω από τον μέσο όρο της ΕΕ (9,8 %). Οι αριθμοί αυτοί μας κατατάσσουν χαμηλότερα από άλλα ευρωπαϊκά κράτη και δείχνουν ότι υπάρχει χώρος για βελτίωση στον τρόπο διανομής των δαπανών στο ελληνικό σύστημα υγείας.

Η προσβασιμότητα στις θεραπείες και στις υπηρεσίες υγείας είναι το κύριο μέλημα και το κόστος αποτελεί το κυριότερο εμπόδιο στην πρόσβαση στην περίθαλψη. Σχεδόν όλες οι πολιτικές υγείας, έχουν δομηθεί πάνω σε αυτή την ανάγκη και με αυτούς τους περιορισμούς. Παρότι με βάση τη νομοθεσία, όλοι οι πολίτες (ασφαλισμένοι ακόμη και οι ανασφάλιστοι) έχουν πρόσβαση στην ιατροφαρμακευτική περίθαλψη, οι υψηλές συμμετοχές των ασθενών, η επιβολή ορίων σε ορισμένες αποζημιούμενες ιατρικές επισκέψεις και η απουσία πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, δεν εξασφαλίζουν καθολική προσβασιμότητα.

Η Αποτελεσματικότητα και Αποδοτικότητα του συστήματος υγείας δεν έχει βελτιωθεί σημαντικά, παρά την πληθώρα μέτρων που έχουν ληφθεί. Με βάση τα δημοσιευμένα στοιχεία του OECD κατά τη διάρκεια της κρίσης, η θνησιμότητα από θεραπεύσιμες αιτίες παρουσίασε ενδείξεις επιδείνωσης. Το στοιχείο αυτό μας δείχνει ότι ενώ υπάρχουν δυνατότητες πρόληψης κάποιων παθήσεων (όπως εμβολιασμός και προληπτικές ιατρικές εξετάσεις), όπως επίσης και ενδεδειγμένες θεραπείες, πολλές φορές λόγω έλλειψης ενημέρωσης και πολιτικών πρόληψης, οι ασθενείς φτάνουν απευθείας στη δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια φροντίδα. Σαν αποτέλεσμα αυτού, η προλαμβανόμενη θνησιμότητα είναι χαμηλότερη από τον μέσο όρο της ΕΕ. Τα σχετικά αποτελέσματα απεικονίζονται στο ακόλουθο σχήμα:

Διάγραμμα 6: Δείκτης θνησιμότητας και μη καλυπτόμενες ιατρικές ανάγκες



Στα περισσότερα υγειονομικά συστήματα, το κόστος είναι το κυριότερο εμπόδιο στην πρόσβαση στις υπηρεσίες. Στην Ελλάδα, στα πρόσφατα οικονομικά δεδομένα για την υγεία, από το 10 % των νοικοκυριών με μη καλυπτόμενες ανάγκες, τέσσερα στα πέντε αναφέρουν το κόστος ως το κυριότερο εμπόδιο στην πρόσβαση στην περίθαλψη (OECD, 2019).

Η Ελλάδα έχει πολύ υψηλά ποσοστά άμεσων ιδιωτικών πληρωμών, που ανέρχονται στο 35 % των δαπανών υγείας, ποσοστό διπλάσιο από τον μέσο όρο της ΕΕ. Τα νούμερα αυτά μπορεί να αποδοθούν στην προκλητή ζήτηση ως τρόπο λειτουργίας του συστήματος υγείας.

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η περίθαλψη στην Ελλάδα είναι δωρεάν, δεν θα έπρεπε ούτε οι πληρωμές για φάρμακα θα αποτελούν το 13%, ως άμεσες ιδιωτικές πληρωμές, αλλά ούτε και οι

πληρωμές για ενδονοσοκομειακές υπηρεσίες να είναι στο 11% (OECD, 2019). Τα ποσοστά αυτά δείχνουν ότι οι δημόσιοι πόροι δεν επαρκούν για να καλύψουν τις υπάρχουσες ανάγκες και το αποτέλεσμα αυτού είναι ότι η δωρεάν υγειονομική περίθαλψη, δεν είναι ακριβώς δωρεάν, επιβαρύνοντας έτσι τις ασθενέστερες οικονομικά κοινωνικές ομάδες. Οι δυσκολίες διαχείρισης του κόστους και της ίσης πρόσβασης σε υπάρχουσες και νέες θεραπείες, οδήγησαν στην ανάγκη για μεταρρυθμίσεις.

Συνεχείς Μεταρρυθμίσεις στην Υγεία

Ως αποτέλεσμα της οικονομικής κρίσης, ήταν μια σειρά από προγράμματα οικονομικής προσαρμογής (ΠΟΠ) στον χώρο της υγείας, κατά την περίοδο 2010–2018, τα οποία οδήγησαν σε διαρθρωτικές μεταρρυθμίσεις προσανατολισμένες στην αποδοτικότητα.

- Η ίδρυση του ΕΟΠΥΥ ως ενιαίου ασφαλιστικού φορέα και αγοραστή, ήταν μια πραγματική καινοτομία και οδήγησε στην οργάνωση των δεδομένων και τον έλεγχο της συνταγογράφησης. Ο Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας, ξεκίνησε να λειτουργεί την 1η Ιανουαρίου 2012, με σκοπό την παροχή υπηρεσιών Υγείας από έναν ενιαίο εθνικό φορέα. Στον Οργανισμό συμμετέχουν τα ασφαλιστικά Ταμεία ΙΚΑ, ΟΓΑ, ΟΑΕΕ, ΟΠΑΔ, ΤΥΔΚΥ, Οίκος Ναύτου, ΤΑΥΤΕΚΩ, ΕΤΑΑ, ΕΤΑΠ – ΜΜΕ και το Λιμενικό.
- Θεσπίστηκαν δημοσιονομικά μέτρα επιστροφών για το φαρμακευτικό κλάδο, όπως rebate και clawback, τα οποία αρχικά ήρθαν ως προσωρινά μέτρα, αλλά τελικά παρέμειναν.
 - a) Clawback: Αυτόματος μηχανισμός επιστροφής υπερβάσεων στον προϋπολογισμό του ΕΟΠΥΥ. Αφορά τους παρόχους του Οργανισμού, οι οποίοι επιστρέφουν κάθε χρόνο αναλογικά το μερίδιο της υπέρβασης.
 - b) Rebate: Η υποχρεωτική έκπτωση την οποία καλούνται να κάνουν στον ΕΟΠΥΥ οι ιδιώτες πάροχοι (γιατροί, φαρμακοποιοί, φαρμακευτικές εταιρείες, διαγνωστικά κέντρα) ανάλογα με τον τζίρο τους προς τον Οργανισμό.
- Επίσης θεσπίστηκαν κλειστοί προϋπολογισμοί, τιμολόγηση και ανατιμολόγηση φαρμάκων, ηλεκτρονική συνταγογράφηση, πλαφόν ιατρών, Θεραπευτικά Συνταγογραφικά Πρωτόκολλα, κ.α. με στόχο την εξοικονόμηση και τη διαχείριση των δαπανών
- Τέλος, η δημιουργία ενός νέου μηχανισμού Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας (ΗΤΑ) που θεσμοθετήθηκε πρόσφατα αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα μέτρα που θα ενισχύσουν την αποδοτικότητα και την εξοικονόμηση αλλά θα προάγουν και την καινοτομία. Μέσα από την αξιολόγηση ενός νέου σκευάσματος, και τη διαπραγμάτευση τιμών κυκλοφορόντων σκευασμάτων θα εξοικονομηθούν πόροι για την εισαγωγή καινοτόμων θεραπειών για σοβαρές ασθένειες, για τις οποίες πιθανώς δεν υπάρχει ήδη θεραπευτική επιλογή (ΦΕΚ 161/Β/16.10.2019).

Επιπλέον, τέθηκαν σε εφαρμογή ποικίλα μέτρα στον φαρμακευτικό τομέα, για την τροποποίηση των μεθόδων και των κατευθυντήριων γραμμών που αφορούν την αγορά, την τιμολόγηση και την αποζημίωση των εξόδων, καθώς και τη συνταγογράφηση.

Το σύνολο των μέτρων που ελήφθησαν αλλά και όσα μέτρα σχεδιάστηκαν και δεν κατάφεραν να υλοποιηθούν, είχαν ως αποστολή τους, την σωστή διαχείριση των περιορισμένων πόρων. Η εξέλιξη της επιστήμης με καινοτόμες θεραπείες και τεχνολογίες, προσφέρει ολοένα και περισσότερες θεραπευτικές επιλογές, με βασικό τίμημα το κόστος, που απαιτείται για την έρευνα και ανάπτυξη και μετακυλίεται στα συστήματα υγείας των χωρών.

Από την άλλη πλευρά, οι περιορισμένοι πόροι (που εξαιτίας της οικονομικής κρίσης των τελευταίων χρόνων έχουν περιοριστεί ακόμα περισσότερο) προστάζουν για έξυπνη και αποτελεσματική διαχείρισή τους, ώστε να επιτυγχάνεται το βέλτιστο αποτέλεσμα με το μικρότερο δυνατό κόστος, δίνοντας την ελπίδα σε πληθώρα ασθενών που μέχρι πρόσφατα δεν είχαν (αποτελεσματική) θεραπευτική επιλογή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

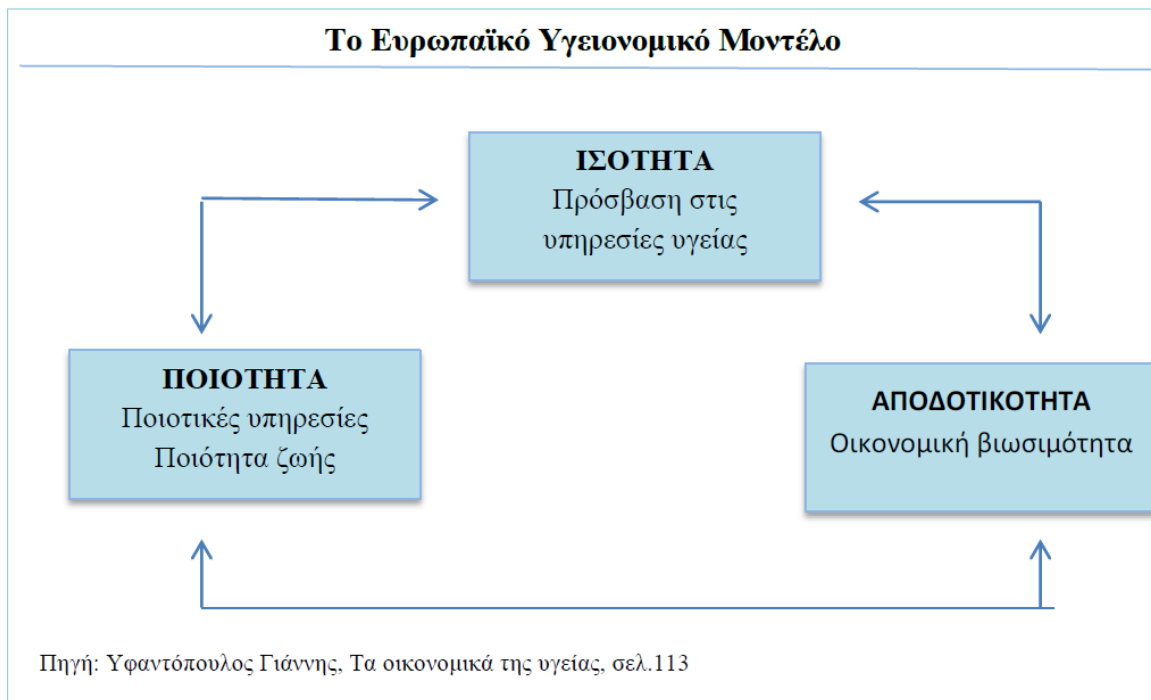
Η Ευρωπαϊκή πολιτική υγείας και οι προτεραιότητές της

Καθώς τις τελευταίες δεκαετίες έχουν ενταθεί οι συζητήσεις και οι προτάσεις για μεταρρυθμίσεις στο χώρο της υγείας, είναι αργοί οι ρυθμοί που υλοποιούνται αυτές οι αλλαγές. Λαμβάνοντας υπόψη ως δεδομένη την κατανομή των περιορισμένων πόρων στο Σύστημα Υγείας, είναι απαραίτητη η αξιολόγηση τους, ώστε να υπάρχει ένα βελτιωμένο επίπεδο υγείας στον πληθυσμό (Υφαντόπουλος, 2007).

Το 2001 προτάθηκε ένα ευρωπαϊκό υγειονομικό μοντέλο με τα εξής χαρακτηριστικά στο Γκέτεμπεργκ, τα οποία φαίνονται μέσα από τους στόχους του:

- ισότητα στην προσπέλαση σε υπηρεσίες υγείας,
- αναβάθμιση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας και
- αποδοτικότητα των συστημάτων υγείας

Διάγραμμα 7: Το Ευρωπαϊκό Υγειονομικό Μοντέλο



Ο συνδυασμός των παραπάνω αρχών καθιστά αναγκαία την καθιέρωση της αξιολόγησης νέων τεχνολογιών. Ο στόχος της αποδοτικότητας, είναι να κατανεύονται οι πόροι (ανθρώπινοι και υλικοί) με ευελιξία. Συνεπώς θα πρέπει, κύριος στόχος να είναι ο αποδοτικότερος καταμερισμός των πόρων, ώστε να λάβει ο κάθε πολίτης τους πόρους υγείας τη στιγμή που τους χρειάζεται και στο κατάλληλο κόστος (Μπουρσανίδης, 2003).

Συνεπώς, το κόστος των πόρων θα πρέπει να μελετηθεί και να τεκμηριωθεί, ώστε να προκύψει το βέλτιστο αποτέλεσμα. Καθώς φαίνεται, η ανάγκη για περισσότερους πόρους ολοένα αυξάνει, όμως οι οικονομικοί πόροι που υπάρχουν για να καλύψουν τις ανάγκες αυτές είναι συγκεκριμένοι και πεπερασμένοι. Στο σημείο αυτό τίθεται το θέμα της λήψης απόφασης η οποία

θα καλύπτει και τις ανάγκες της ιατρικής κοινότητας αλλά ταυτόχρονα να είναι εφικτό από οικονομικής πλευράς. Δυστυχώς όμως, ο περιορισμός λήψης ιατρικής απόφασης λόγω περιορισμένων οικονομικών, είναι κάτι που αντιβαίνει στη νοοτροπία και την ηθική της ιατρικής επιστήμης.

Η αξιολόγηση της τεχνολογίας υγείας (HTA ή ATY) αναφέρεται στη συστηματική αξιολόγηση των ιδιοτήτων, των επιδράσεων ή / και των επιπτώσεων της τεχνολογίας υγείας. Είναι μια διεπιστημονική διαδικασία για την αξιολόγηση των κοινωνικών, οικονομικών, οργανωτικών και ηθικών θεμάτων μιας υγειονομικής παρέμβασης ή τεχνολογίας υγείας. Ο κύριος σκοπός της διεξαγωγής μιας αξιολόγησης είναι να ενημερωθεί η λήψη αποφάσεων πολιτικής. (WHO)

Λαμβάνοντας υπόψη τον ορισμό της τεχνολογίας υγείας, ως εφαρμογή οργανωμένων γνώσεων και δεξιοτήτων με τη μορφή φαρμάκων, ιατρικών συσκευών, εμβολίων, διαδικασιών και συστημάτων που αναπτύχθηκαν για την επίλυση ενός προβλήματος υγείας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και όλα αυτά, ώστε να εγκριθεί η θεραπεία που θα προσφέρει το μέγιστο δυνατό όφελος με το μικρότερο δυνατό κόστος.

Ο ρόλος της Οικονομικής Αξιολόγησης

Σε αρκετές χώρες, οι Κυβερνήσεις και οι ασφαλιστικοί φορείς, λαμβάνουν πρωτοβουλίες για να επηρεάσουν τις τιμές και της χρήση των φαρμάκων. Σημαντικός πυλώνας αυτών των πρωτοβουλιών, είναι η οικονομική αξιολόγηση, η οποία αφορά την τιμολόγηση και την αποζημίωση όχι μόνο των φαρμακευτικών σκευασμάτων αλλά και τεχνολογιών υγείας, με στόχο να εισαχθούν νέες τεχνολογίες στην αγορά, προσθέτοντας επιπλέον αξία και θεραπευτικές επιλογές στους ασθενείς και στην κοινωνία.

Με την εισαγωγή της οικονομικής αξιολόγησης, εισάγεται επίσης και η έννοια της αξίας, ξεχωριστά από την έννοια της τιμής. Η αξιολόγηση, δεν, μπορεί να θέσει μια τιμή για ένα φάρμακο, αν δεν λάβει υπ' όψιν την αξία αυτού του φαρμάκου στην κάθε κοινωνία, ώστε η εταιρίες να λαμβάνουν ένα ποσοστό ως ανταμοιβή για την καινοτομία. (Drummond et al., 1997)

Σε γενικές γραμμές, η τιμολόγηση και η αποζημίωση των φαρμάκων, αποτελεί ένα θέμα debate. Στην μία όχθη είναι οι κυβερνήσεις οι οποίες ανησυχούν για τις δαπάνες και την αύξηση του κόστους με την εισαγωγή νέων σκευασμάτων και από την άλλη πλευρά είναι η φαρμακευτική βιομηχανία, η οποία υποστηρίζει ότι οι επενδύσεις στην έρευνα και στην ανάπτυξη θα πρέπει να ανταμειφθούν και όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ίση πρόσβαση στις θεραπείες.

Όσον αφορά στον έλεγχο που υπάρχει στην λήψη απόφασης που αφορά τα φάρμακα, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η αγορά αυτή δεν είναι τέλεια. Ο κύριος λόγος είναι ότι ο καταναλωτής, δεν επωμίζεται το κόστος του σκευάσματος που αγοράζει, συνεπώς δεν έχει κίνητρο να αγοράσει ένα πιο οικονομικό φάρμακο ή αν μη τι άλλο να διερευνήσει ώστε να βρει μια «value for money» επιλογή. Επιπρόσθετα, στα περισσότερα συστήματα υγείας, την επιλογή του φαρμάκου την κάνει ο γιατρός, ο οποίος δεν έχει επίσης εμπλοκή στα κόστη που προκύπτουν, αλλά αποφασίζει εκπροσωπώντας τον ασθενή, καθιστώντας τον σημαντικό πόλο λήψης απόφασης.

Η οικονομική αξιολόγηση στα συστήματα των χωρών

Η οικονομική αξιολόγηση, εισήχθη αρκετά παλιά σε κάποιες πολιτείες, με σκοπό να υπολογίζονται τα κόστη και οι συνέπειες στην κοινωνία από κάθε νέα παρέμβαση.

Χώρες όπως η Αυστραλία, όχι μόνο εισήγαγαν τη διαδικασία της αξιολόγηση φαρμάκων το 1993, αλλά την έκαναν απαραίτητη ώστε να εισαχθούν τα φάρμακα στη θετική λίστα αποζημίωσης, καθώς κατατίθονταν η αξιολόγηση του σκευάσματος σε σύγκριση με το ανταγωνιστικό μαζί με την αίτηση τιμής. Το σύστημα αυτό ακολουθήθηκε και από την πολιτεία Οντάριο του Καναδά και κάποιες πολιτείες της Αγγλίας.

Η οικονομική αξιολόγηση θα έπρεπε να σχετίζεται με την τιμολόγηση και τις αποφάσεις αποζημίωσης σε ένα περιβάλλον όπου οι σημαντικές αποφάσεις λαμβάνονται με βάση την αξία “value-for-money”. Ουσιαστικά αναδεικνύεται η έννοια της προστιθέμενης αξίας που προσδίδει στους ασθενείς το νέο σκεύασμα σε σύγκριση με το ήδη υπάρχον. Με τον τρόπο αυτό παρέχεται μία εκτίμηση του μέγιστου ποσού που η κοινωνία είναι πρόθυμη να πληρώσει για να αποκτήσει το νέο αυτό φάρμακο έναντι του κυκλοφορόντος.

Το σημαντικό ζήτημα που έχει προβληματίσει τους τομείς υγείας τα τελευταία χρόνια, είναι η σχέση τιμής-αξίας για ένα καινοτόμο προϊόν. Στην προσπάθεια προσέγγισης και υπολογισμού αυτών των όρων, κάθε χώρα έχει εφαρμόσει διαφορετική πολιτική υγείας ώστε να το πλαισιώσει.

Σύμφωνα με τον Drummond et al. Η τιμολόγηση και η αποζημίωση των φαρμάκων θα έπρεπε να είναι και είναι αλληλένδετες διαδικασίες, εφόσον σχετίζονται άμεσα με την αξιολόγηση του σκευάσματος. Κάθε Σύστημα Υγείας, στηριζόμενο στη φιλοσοφία του δίνει, εν δυνάμει, το δικό του χώρο στην διαδικασία της αξιολόγησης.

Για παράδειγμα, στα συστήματα που θεωρούνται «ελεύθερης τιμολόγησης και αποζημίωσης», όπως της Αμερικής, όπου δίδεται μια ανεξάρτητη τιμή από τον παραγωγό, λαμβάνονται μέτρα που κατά κάποιο τρόπο μετριάζουν την επιβάρυνση του Συστήματος. Τέτοια μέτρα εφαρμόζονται επίσης στο Ηνωμένο Βασίλειο, και είναι η λίστα με φάρμακα που δεν αποζημιώνονται, οι κλειστοί προϋπολογισμοί, και τα μέτρα επιστροφών (rebate και clawback).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν διττά συστήματα τα οποία δεν αποφασίζουν απλά αν θα αποζημιωθεί το σκεύασμα ή όχι, αλλά αποφασίζουν και το ποσοστό αποζημίωσης. Ένα τέτοιο σύστημα είναι της Γαλλίας, στο οποίο η κυβέρνηση σε συνεργασία με την εταιρεία που παράγει το σκεύασμα, διαπραγματεύονται, αρχικά την αποζημίωση του στην Επιτροπή Διαφάνειας και στη συνέχεια την τιμή/ποσοστό αποζημίωσής του στην επιτροπή Διαπραγμάτευσης.

Επιπλέον υπάρχουν τα συστήματα αναφοράς τα οποία εφαρμόζονται σε διάφορες παραλλαγές, στις ευρωπαϊκές χώρες. Η πρώτη χώρα που εφάρμοσε το σύστημα αυτό, ήταν η Γερμανία το 1989. Η κατηγοριοποίηση των φαρμάκων γινόταν με βάση την κατηγορία τους και τη δραστική τους ουσία, και χωρίζονταν σε clusters. Η μέθοδος αυτή οδήγησε σε μείωση τιμών για τα φάρμακα που ήταν μέσα στο σύστημα και σε αύξηση για φάρμακα που ήταν εκτός λίστας.

Αντίστοιχα στη Σουηδία, το 1993 θεσπίστηκε ένα σύστημα αναφοράς όπου τα σκευάσματα ίδιας δραστικής, περιεκτικότητας και συσκευασίας αποζημιώνονταν με την τιμή του χαμηλότερου γενοσήμου. Για όσα σκευάσματα ήταν ακριβότερα, πλήρωνε ο ασθενής τη διαφορά, αν τα επέλεγε. Το αποτέλεσμα αυτής της πολιτικής, ήταν μέσα σε μικρό διάστημα να μειωθούν οι τιμές των περισσότερων φαρμάκων και να αυξηθούν οι τιμές μόνο λίγων εξ αυτών, γεγονός που έφερε εξοικονόμηση. (Drummond et al., 1997).

Η Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας, είναι μια συνεχώς εξελισσόμενη διαδικασία, η οποία αναδιαμόρφωνεται ανάλογα με τις πολιτικές και τις αποφάσεις που ισχύουν σε κάθε χώρα. Εδώ και αρκετά χρόνια πολλά κράτη, με τη σύσταση αρμόδιων οργανισμών έχουν αποπειραθεί να καθιερώσουν τον ρόλο της αξιολόγησης νέων τεχνολογιών με σκοπό την διαχείριση του κόστους για την εισαγωγή νέων φαρμάκων και τεχνολογιών στο σύστημα υγείας. Σύμφωνα με το Drummond et al., 2008, είναι απαραίτητη η ανακατανομή των πόρων και θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν τα κόστη και τα οφέλη από την οικονομική αξιολόγηση.

Στη διαδικασία της συνολικής αξιολόγησης, χρειάζεται η επιστημονικά τεκμηριωμένη ιατρική «Evidence Based Medicine», η συγκριτική αποτελεσματικότητα μεταξύ των θεραπειών «Comparative Effectiveness Research» και η αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας «Health Technology Assessment».

Οι αρχές της Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας

Η οργάνωση και η καθιέρωση της Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας, σύμφωνα με τον Drummond et al., 2008, χρειάζεται οργάνωση και σταθερές αποφάσεις και βήματα, ώστε να οργανωθεί και να γίνει αποδεκτή από όλες τις εμπλεκόμενες πλευρές και να εφαρμοστεί.

Οι αρχές που διέπουν τη «**Δομή της Αξιολόγησης**» είναι οι εξής:

- Ο σκοπός της ΑΤΥ (ΗΤΑ) θα πρέπει να είναι ξεκάθαρος και σχετικός με τη χρήση του φαρμάκου, επομένως είναι απαραίτητο να υπάρχει ένα καταστατικό που θα περιγράφει ξεκάθαρα το σκοπό της διαδικασίας ΗΤΑ και την πολύπλευρη ανάμειξη όλων των συμμετεχόντων καθώς και την μεταξύ τους αλληλεπίδραση.
- Η Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας(ΑΤΥ) θα πρέπει να είναι αμερόληπτη και διαφανής διαδικασία. Η φύση της αξιολόγησης είναι περίπλοκη και αντιφατική καθώς περικλείει πολλούς συμμετέχοντες σε αυτήν. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να γίνεται από μια ανεξάρτητη επιτροπή, η οποία θα είναι εξολοκλήρου υπεύθυνη για την σύσταση αλλά και την εφαρμογή της απόφασής της Επιτροπής. Οι αποφάσεις και οι συστάσεις θα πρέπει να διέπονται από πλήρη διαφάνεια.
- Η ΑΤΥ θα πρέπει να περιλαμβάνει όλες τις σχετικές τεχνολογίες. Καθώς η τεχνολογία προοδεύει, θα πρέπει όλες οι μορφές του συστήματος υγείας να είναι υποψήφιος προς αξιολόγηση.
- Ένα ξεκάθαρο σύστημα που θα θέτει τις προτεραιότητες για την ΑΤΥ θα πρέπει να ισχύει. Είναι σαφές ότι οι ανάγκες είναι πολλές και οι νέες τεχνολογίες ακόμη περισσότερες. Προφανώς με κάποια κριτήρια που θα θέσει η επιτροπή, με βάση το σύστημα υγείας κάθε χώρας, θα γίνει η σωστή προτεραιοποίηση για τις τεχνολογίες που θα αξιολογηθούν.

Σύμφωνα με τις αρχές που διατυπώθηκαν από τους Drummond et al., 2008 ως προς τη δομή της αξιολόγησης, όσον αφορά στην χώρα μας, γίνεται προσπάθεια τα τελευταία χρόνια για τη σύσταση ενός τέτοιου ανεξάρτητου οργανισμού αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας. Αρχικά το 2018 (Ν. 4512_ ΦΕΚ/Α/17.01.18) συστάθηκε η επιτροπή ΑΤΥ ως προσωρινό μέτρο, μέχρι την ίδρυση του οργανισμού που αποτελούσε μνημονιακή υποχρέωση. Παρ' όλα αυτά διαχειριστικές δυσκολίες, όπως η ανεξαρτησία της λειτουργίας αλλά και το καταστατικό ενός τέτοιου οργανισμού, δεν κατέστησαν προς το παρόν δυνατή τη σύσταση, αν και είναι σε εξέλιξη οι διαδικασίες και ίσως ολοκληρωθεί τα προσεχή έτη.

Οι αρχές που θα διέπουν τη «**Μεθοδολογία του Οργανισμού**», σύμφωνα με τον Drummond et al., αφορούν στα εξής:

- Η ΑΤΥ θα πρέπει να ενσωματώνει μεθόδους που θα αξιολογούν τα κόστη και τα οφέλη. Θα χρειαστεί να αναπτυχθούν και να εφαρμοστούν αναλυτικές μέθοδοι με εμπιστοσύνη στα ευρήματα από όλες τις πλευρές, κάτι το οποίο προστάζει την εμπλοκή ειδικών με την απαραίτητη κατάρτιση σε κλινικούς και μεθοδολογικούς τομείς.
- Η ΑΤΥ θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη της μεγάλο εύρος στοιχείων και αποτελεσμάτων. Η ΑΤΥ απαιτεί τη χρήση περίπλοκων δεδομένων και μεθόδων, προκειμένου να αξιολογηθεί το επιπρόσθετο όφελος και η εναλλαγή μεταξύ πολλαπλών κλινικών, κοινωνικών και οικονομικών αποτελεσμάτων σε κλινικά σχετικούς πληθυσμούς.
- Πλήρης κοινωνική προοπτική, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αναλαμβάνει κανείς την ΑΤΥ.

Είναι σημαντικό να υιοθετείται μια ευρεία οπτική για τη βελτίωση του κοινωνικού οφέλους και την αποφυγή πιθανώς λανθασμένων κλινικών αποφάσεων και πολιτικών που καταλήγουν στην υιοθέτηση στενόμυαλης προοπτικής, κάτι το οποίο συμβαίνει σε πολλά συστήματα υγείας.

- Να λαμβάνεται υπόψη η αβεβαιότητα που περιλαμβάνει τις υποθέσεις. Όλα τα δεδομένα είναι ατελείς υποθέσεις και περιλαμβάνουν μεγάλο εύρος σφαλμάτων. Για το λόγο αυτό οι αναλύσεις ευαισθησίας είναι απαραίτητες για να επιβεβαιώσουν την ευρωστία των ευρημάτων.
- Να αποφευχθούν φαινόμενα γενικευσιμότητας και μεταβιβασιμότητας.

Λαμβάνοντας υπόψη τις αξιολογήσεις ΑΤΥ όπως έχει διεξαχθεί έως σήμερα στη χώρα μας, έχουν παρατηρηθεί δυσκολίες στο μεθοδολογικό μέρος, καθώς δεν είναι πάντοτε διαθέσιμα τα απαιτούμενα στοιχεία, και τα εργαλεία που χρειάζονται, ώστε να προκύψουν τα σωστά και αμερόληπτα αποτελέσματα. Με τη δημιουργία, για παράδειγμα μιας βάσης με real-world evidence, θα είναι εφικτό η αρμόδια επιτροπή ΑΤΥ να αξιολογήσει μια καινοτομία και τη χρησιμότητα της στη συγκεκριμένη χώρα.

Επιπρόσθετα, είναι σημαντικό να τεθούν κάποιες αρχές στη «**Διεξαγωγή της ΑΤΥ**»:

- Οι αρμόδιοι που διεξάγουν ΑΤΥ θα πρέπει να εμπλέκουν όλους τους βασικούς συμμετέχοντες (Key Stakeholder Groups). Όταν όλοι οι αρμόδιοι και εμπλεκόμενοι συμφωνήσουν με τα κριτήρια και τα αποτελέσματα της αξιολόγησης είναι ευκολότερο να εφαρμοστεί η απόφαση της ΑΤΥ.
- Η ανάληψη μιας ΑΤΥ σημαίνει την διερεύνηση όλων των διαθέσιμων στοιχείων. Ο στόχος είναι η συγκέντρωση όλων των ενημερωμένων στοιχείων και η δημοσίευση των αποτελεσμάτων το συντομότερο με σκοπό να προαχθεί η διαφάνεια και η εμπιστοσύνη στις αποφάσεις που θα ακολουθήσουν.
- Η εφαρμογή των ευρημάτων της ΑΤΥ θα καταγραφεί.

Είναι σημαντικό τα αποτελέσματα να καταγράφονται και για να σημειωθεί η αξία και η σημασία της αρχικής επένδυσης αλλά και να βεβαιωθεί η εφαρμογή των αποτελεσμάτων με ένα δίκαιο τρόπο.

Η συνεργασία διαφορετικών φορέων αλλά και ειδικών από διαφορετικές ειδικότητες είναι απαραίτητη για να εφαρμοστούν με συνέπεια οι αποφάσεις της αξιολόγησης, καθώς έχουν προκύψει από την επιτροπή στην οποία θα πρέπει να συμμετέχουν και ειδήμονες της ιατρικής κοινότητας, οικονομολόγοι υγείας, ίσως και κοινωνιολόγοι και βιολόγοι.

Οι αρχές της «Λήψης Απόφασης» :

- Η λήψη απόφασης θα πρέπει να γίνεται εγκαίρως

Η ΑΤΥ έχει αξία όταν οι αποφάσεις της είναι ενημερωμένες και λαμβάνονται την κατάλληλη στιγμή. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, χρειάζεται η διεξαγωγή μελετών από την εταιρεία που είναι ο κάτοχος και ενδεχομένως χρειάζονται και κάποιοι περιορισμοί στην αποζημίωση, ώστε να διασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα.

- Τα αποτελέσματα της ΑΤΥ είναι σημαντικό να επικοινωνηθούν σε διαφορετικούς λήπτες απόφασης, ώστε να καλυφθούν οι ανάγκες όλων των διαφορετικών μελών
- Η συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της ΑΤΥ και της διαδικασίας λήψης απόφασης να είναι διαφανής και ξεκάθαρη

Η δημιουργία ενός ξεκάθਾਰου πλαισίου με συγκεκριμένα χρονικά όρια για την λήψη και την εφαρμογή των αποφάσεων της ΑΤΥ θα καταστήσουν το έργο της αρμόδιας επιτροπής πιο αποτελεσματικό. Για την λήψη των αποφάσεων λαμβάνονται υπόψιν οι υπάρχουσες συνθήκες, η ιατρική ανάγκη για μια νέα παρέμβαση, το θεσμικό πλαίσιο υλοποίησης της παρέμβασης και φυσικά η δυνατότητα παραγωγής/εφαρμογής της από την αρμόδια εταιρεία (Drummond et al., 2008).

Σύστημα Αξιολόγησης Φαρμάκων στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια για δημιουργία ενός Οργανισμού Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας. Έως σήμερα, αυτό που έχει κατακτηθεί είναι η σύσταση μιας επιτροπής, η επονομαζόμενη Επιτροπή Αξιολόγησης και Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (ΕΑΑΦΑΧ) και μιας Επιτροπής Διαπραγμάτευσης. Οι επιτροπές αυτές είναι αρμόδιες για την αξιολόγηση και την αποζημίωση των νέων φαρμάκων και των ήδη κυκλοφορούντων. (N.4633 ΦΕΚ 161/Α/16.10.2019).

Η Επιτροπή Αξιολόγησης απαρτίζεται από έντεκα μέλη μεταξύ των οποίων και ο Πρόεδρος, Αντιπρόεδρος και δύο τακτικά μέλη. Η επιστημονική κατάρτιση των μελών αυτών είναι σε τομείς φαρμακολογίας, κλινικής φαρμακολογίας, φαρμακοεπιδημιολογίας, αξιολόγησης κλινικών μελετών ή αναλύσεων κόστους/αποτελεσματικότητας στην Τεχνολογία της Υγείας, στατιστική/βιοστατιστική, φαρμακοοικονομία και κατάρτιση θεραπευτικών πρωτοκόλλων ή μητρώου παθήσεων.

Τα κριτήρια με τα οποία η επιτροπή αυτή αξιολογεί είναι τα εξής:

1. το κλινικό όφελος, όπως αυτό αποτιμάται λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα και το φορτίο της νόσου, την επίδραση πάνω στους δείκτες θνητότητας και νοσηρότητας, καθώς και τα δεδομένα ασφάλειας και ανεκτικότητας,
2. η σύγκριση με τις ήδη διαθέσιμες αποζημιούμενες θεραπείες φαρμάκων,
3. ο βαθμός αξιοπιστίας των δεδομένων των κλινικών μελετών,
4. ο λόγος κόστους/ αποτελεσματικότητας
5. η επίπτωση στον προϋπολογισμό

Λαμβάνοντας υπόψιν τους παράγοντες αυτούς, η επιτροπή θα εισηγηθεί τυχόν περιορισμούς στην εγκεκριμένη ένδειξη του φαρμάκου, ορίζοντας τον πληθυσμό για τον οποίο το φάρμακο θα απευθύνεται αλλά και τυχόν περιορισμούς που θα επιβληθούν.

Σαφώς υπάρχουν εξαιρέσεις φαρμάκων, τα οποία δεν υπόκεινται σε αυτή τη διαδικασία και είναι:

- φάρμακα με ένδειξη ως ορφανά (μόνο αν καλύπτονται από τα διεθνή πρωτόκολλα),

- φάρμακα της μεσογειακής αναιμίας,
- εμβόλια,
- φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα του αίματος,
- φάρμακα συνδυασμών γνωστών δραστικών ουσιών,
- φάρμακα-«κλώνοι» (φάρμακα με διαφορετική εμπορική ονομασία, ίδια φαρμακοτεχνική μορφή, ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, τόσο σε δραστική ουσία όσο και σε έκδοχα και τα οποία έλαβαν μορφή, ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, τόσο σε δραστική ουσία όσο και σε έκδοχα και τα οποία έλαβαν άδεια κυκλοφορίας με την ίδια φαρμακοχημική, προκλινική και κλινική τεκμηρίωση σε σχέση με φάρμακα τα οποία περιλαμβάνονται ήδη στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων),
- «βιο-ομοειδή» φάρμακα, και κάποιες άλλες ειδικές κατηγορίες φαρμάκων.

Η εκτίμηση της επίπτωσης στον προϋπολογισμό από την ένταξη ενός φαρμάκου στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων, γίνεται από την **Επιτροπή Διαπραγμάτευσης**.

Σε αυτή την επιτροπή, παραπέμπονται οι φάκελοι των φαρμάκων από την Επιτροπή Αξιολόγησης όταν:

- α) έχουν λάβει καταρχάς θετική αξιολόγηση βάσει των κριτηρίων που αφορούν το κλινικό μέρος της αξιολόγησης,
- β) ή έχουν λάβει θετική αξιολόγηση βάσει συνοπτικής διαδικασίας αξιολόγησης.

Η Επιτροπή Διαπραγμάτευσης είναι εκείνη που έχει αναλάβει να εκκινεί και ολοκληρώνει τη διαδικασία διαπραγμάτευσης του φαρμάκου. Ο βασικός της ρόλος είναι να γνωμοδοτεί αιτιολογημένα, βάσει του αποτελέσματος της διαδικασίας διαπραγμάτευσης, όσον αφορά την επίπτωση στον προϋπολογισμό από την ένταξη ή τη διατήρηση ενός φαρμάκου στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων.

Σε κάθε περίπτωση, η Επιτροπή Αξιολόγησης οφείλει να λαμβάνει υπόψη αιτιολογημένη εισήγηση της Επιτροπής Διαπραγμάτευσης, ως προς την επίπτωση στον προϋπολογισμό της αποζημίωσης των φαρμάκων, και να αποστέλλει την τελική αιτιολογημένη γνώμη της προς τον Υπουργό Υγείας, σχετικά με την ένταξη ή απένταξη φαρμάκων και την αναθεώρηση του Καταλόγου Αποζημιούμενων Φαρμάκων.

Η Επιτροπή Διαπραγμάτευσης είναι εννεαμελής, και συγκροτείται με απόφαση του Υπουργού Υγείας και αποτελείται από έξι (6) μέλη που ορίζονται από τον Υπουργό Υγείας, εκ των οποίων πέντε (5) με ειδικευση ή εμπειρία στη φαρμακοοικονομία ή φαρμακευτική αγορά ή φαρμακο2ευτική νομοθεσία ή διοίκηση υπηρεσιών υγείας και έναν (1) νοσοκομειακό φαρμακοποιό, δύο (2) μέλη που ορίζονται από τον Ε.Ο.Π.Υ.Υ. και ένα (1) μέλος που ορίζεται από τον Ε.Ο.Φ.. Τα μέλη ορίζονται με τριετή θητεία, η οποία μπορεί να ανανεωθεί μία φορά με απόφαση του Υπουργού Υγείας.

Το αντικείμενο της επιτροπής αυτής, είναι να εξετάζει κατά προτεραιότητα αιτήσεις που αφορούν σε φάρμακα ή σε επέκταση ενδείξεων φαρμάκων με επίδραση στον ετήσιο προϋπολογισμό άνω των τριών εκατομμυρίων (3.000.000) ευρώ ή με ετήσιο κόστος θεραπείας ανά ασθενή άνω των δώδεκα χιλιάδων (12.000) ευρώ.

Σαφώς βέβαια μια τέτοια διαδικασία αφορά όχι μόνο νέα σκευάσματα αλλά και ήδη κυκλοφορούντα/ αποζημιούμενα των οποίων η αποζημίωση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη

φαρμακευτική δαπάνη, αλλά και προϊόντα που απευθύνονται σε μια ακάλυπτη ιατρική ανάγκη και είναι απαραίτητο να είναι άμεσα διαθέσιμα. Επιπρόσθετα, φάρμακα που υπόκεινται ήδη σε συμφωνία ή/και χρήζουν ανανέωσης, θα περάσουν κι αυτά από την επιτροπή αυτή. (N.4633 ΦΕΚ 161/A/16.10.2019)

Περιγράφοντας πιο πάνω το πλαίσιο που ισχύει αυτή τη στιγμή για την αξιολόγηση των φαρμάκων στη χώρα μας, γίνεται αντιληπτό πόσο σημαντικό είναι να υπάρχει μια καλά καταρτισμένη άρτια επιτροπή ή επιτροπές, που να λαμβάνουν αποφάσεις τέτοιας φύσεως, να υπάρχει καταστατικό των αρμοδιοτήτων τους, και η αξιολόγηση να γίνεται με κάποια δομή και μεθοδολογία, ώστε να λαμβάνονται δίκαιες και τεκμηριωμένες αποφάσεις.

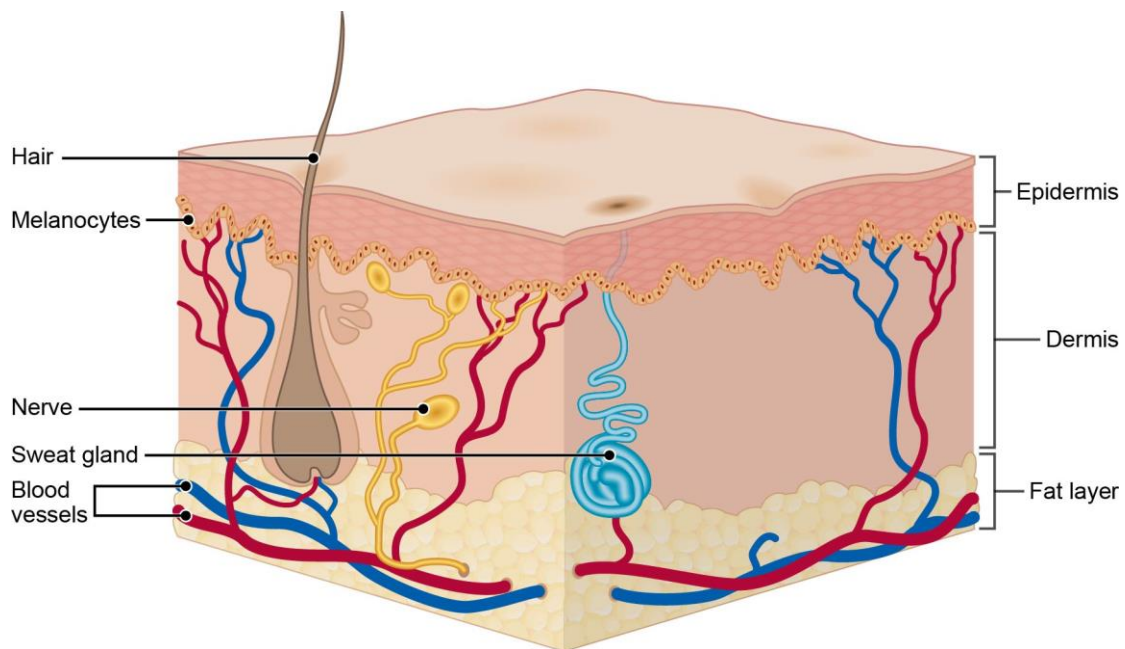
Στο φάσμα της αξιολόγησης ενός νέου, καινοτόμου φαρμακευτικού σκευάσματος για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που πάσχουν από προχωρημένο μελάνωμα, θα αναπτύξουμε παρακάτω το κλινικό και το οικονομικό κομμάτι με όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες κάνοντας τη σύγκριση και οικονομική αξιολόγηση, της νέας δραστικής ουσίας Pembrolizumab με την εγκατεστημένη θεραπεία Ipilimumab.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Περιγραφή της Νόσου

Το μελάνωμα είναι ένας τύπος καρκίνου του δέρματος που προέρχεται από τα μελανοκύτταρα που παράγουν χρωστική ουσία, τα οποία βρίσκονται μεταξύ του εξωτερικού στρώματος του δέρματος (της επιδερμίδας) και του στρώματος κάτω από το δέρμα. Τα μελανοκύτταρα παράγουν μελανίνη, μια χρωστική που βοηθά στην προστασία του δέρματος από βλάβες που προκαλούνται από υπεριώδες (UV) φως από τον ήλιο (Cancer Research UK, 2014b). Το σχήμα δείχνει τη δομή του δέρματος.

Εικόνα 1: Η δομή του δέρματος



Όσο πιο σκούρο είναι το δέρμα ενός ατόμου, τόσο πιο δραστικά είναι τα μελανοκύτταρά τους στην παραγωγή μελανίνης. Τα άτομα των οποίων οι πρόγονοι ζούσαν σε θερμότερα κλίματα τείνουν να έχουν φυσικά πιο σκούρο δέρμα, ενώ οι άνθρωποι που κατάγονται από εκείνους που ζουν σε ψυχρότερα κλίματα έχουν πιο ανοιχτόχρωμο δέρμα. Επίσης, η έκθεση του δέρματος στον ήλιο κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου προκαλεί τα μελανοκύτταρα να αυξήσουν την παραγωγή μελανίνης και στη συνέχεια η χρωστική μεταφέρεται σε άλλα κύτταρα του δέρματος για να τα προστατεύσει από την υπεριώδη βλάβη από τον ήλιο. Η μελανίνη όχι μόνο χρωματίζει (ή μαυρίζει) το δέρμα, αλλά επίσης παράγει κρεατοελιές (nevi) (Cancer Research UK, 2014b).

Τα μελανοκύτταρα μπορούν να γίνουν καρκινικά ως αποτέλεσμα της ανεπανόρθωτης βλάβης του DNA ή / και άλλων γενετικών αλλοιώσεων. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες κινδύνου για αυτό, όπως οι ακόλουθοι (Cancer Research UK, 2014a):

- **Έκθεση στο υπεριώδες φως (από τον ήλιο ή τις ξαπλώστρες):** Αυτός είναι ο βασικός περιβαλλοντικός παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος. Το έγκαυμα, δείκτης έντονης έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία, αυξάνει επίσης τον κίνδυνο μελανώματος.
- **Ελιές (nevii):** Τα άτομα που έχουν πολλά ασυνήθιστα διαμορφωμένες ή μεγάλες ελιές έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μελανώματος από τον γενικό πληθυσμό.
- **Φυλή / εθνικότητα:** Τα άτομα με ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα, ειδικά με ανοιχτά ή κόκκινα μαλλιά, κινδυνεύουν περισσότερο να αναπτύξουν μελάνωμα, όπως και τα άτομα με πολλές φακίδες. Τα άτομα με πιο σκούρα δέρματα εξακολουθούν να έχουν πιθανότητα για μελάνωμα, αλλά έχουν περισσότερη φυσική προστασία από αυτό.
- **Οικογενειακό ιστορικό και γενετική:** Άτομα που είχαν στενό συγγενή με μελάνωμα, κινδυνεύουν επίσης να αναπτύξουν μελάνωμα (πιθανώς εν μέρει λόγω του ίδιου τύπου χρωματισμού δέρματος). Επιπλέον, ορισμένες οικογένειες τείνουν να έχουν πολλούς ασυνήθιστα διαμορφωμένους ή μεγάλους σπήλους, γεγονός που τους θέτει σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος.
- **Μειωμένη ανοσία:** Άτομα με μειωμένη ανοσία (π.χ., λόγω του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας / AIDS ή λόγω μεταμόσχευσης οργάνων) είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν μελάνωμα.
- **Προηγούμενο μελάνωμα:** Τα άτομα που έχουν εμφανίσει στο παρελθόν μελάνωμα, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δεύτερου μελανώματος.
- **Ηλικία:** Η συχνότητα εμφάνισης μελανώματος αυξάνεται σταθερά με την ηλικία. Η υψηλότερη συχνότητα είναι σε άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών.

Άλλοι τύποι καρκίνου του δέρματος(εκτός του μελανώματος) περιλαμβάνουν καρκίνο δέρματος βασικών κυττάρων και καρκίνο δέρματος πλακωδών κυττάρων.

Ταξινόμηση ασθενειών

Υπάρχουν διάφοροι τύποι μελανώματος, όπως συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Το επιφανειακό μελάνωμα εξάπλωσης, το οζώδες μελάνωμα και τα κακοήθη μελανώματα lentigo αποτελούν το 90% όλων των διαγνωσμένων κακοήθων μελανωμάτων. Οι άλλοι τύποι είναι πιο σπάνιοι και μαζί αποτελούν το υπόλοιπο 10% (Cancer Research UK, 2014d).

Πίνακας 1: Περίληψη των διαφόρων τύπων μελανώματος

Type of Melanoma	Brief Description
Επιφανειακά εξαπλούμενο μελάνωμα	Ο πιο κοινός τύπος. Τείνει να μεγαλώνει προς τα έξω (ακτινωτή ανάπτυξη) παρά προς τα κάτω στο δέρμα. Το μελάνωμα συνήθως δεν κινδυνεύει να εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος έως ότου αρχίσει να αναπτύσσεται προς τα κάτω στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος και πέρα.
Οζώδες μελάνωμα	Ο πιο επιθετικός τύπος. Τείνει να αναπτύσσεται ταχύτερα σε πάχος (δηλ. Να διεισδύει στο δέρμα) παρά σε διάμετρο. Αντί να προέρχεται από έναν προϋπάρχοντα σπήλο, μπορεί να εμφανιστεί σε ένα σημείο όπου δεν υπήρχε προηγουμένως μια βλάβη.

Κακοήθες μελάνωμα επιφελίδων	Περίπου το 10% των μελανωμάτων είναι αυτού του τύπου. Αναπτύσσονται από αργά αναπτυσσόμενες περιοχές με χρωματισμένο δέρμα και είναι συχνές σε ηλικιωμένους. Εμφανίζονται σε περιοχές που παρουσιάζουν μεγάλη έκθεση στον ήλιο και, ως εκ τούτου, είναι πιο συχνές στο πρόσωπο.
Μελάνωμα επιφελίδων άκρων	Αυτός ο τύπος είναι σπάνιος και απαντάται συχνότερα στις παλάμες των χεριών και των πέλματος των ποδιών. Μπορεί επίσης να αναπτυχθεί κάτω από τα νύχια. Είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος μελανώματος σε άτομα με σκούρο δέρμα.
Αμελανωτικό μελάνωμα	Τα μελανώματα τείνουν να έχουν σκούρο χρώμα. Ωστόσο, τα αμελανωτικά μελανώματα συνήθως δεν έχουν ή έχουν πολύ λίγο χρώμα. Λιγότερο από το 5% των μελανωμάτων είναι αμελανωτικά. Είναι συχνά δύσκολο να διαγνωστούν λόγω της έλλειψης χρώματος.
Ενδοφθάλμιο Μελάνωμα	Μια σπάνια μορφή που εμφανίζεται στα κύτταρα που παράγουν χρωστική στην ίριδα ή στο χοριοειδές στρώμα του ματιού.

Πηγή: Cancer Research UK (2014d).

Σταδιοποίηση της ασθένειας

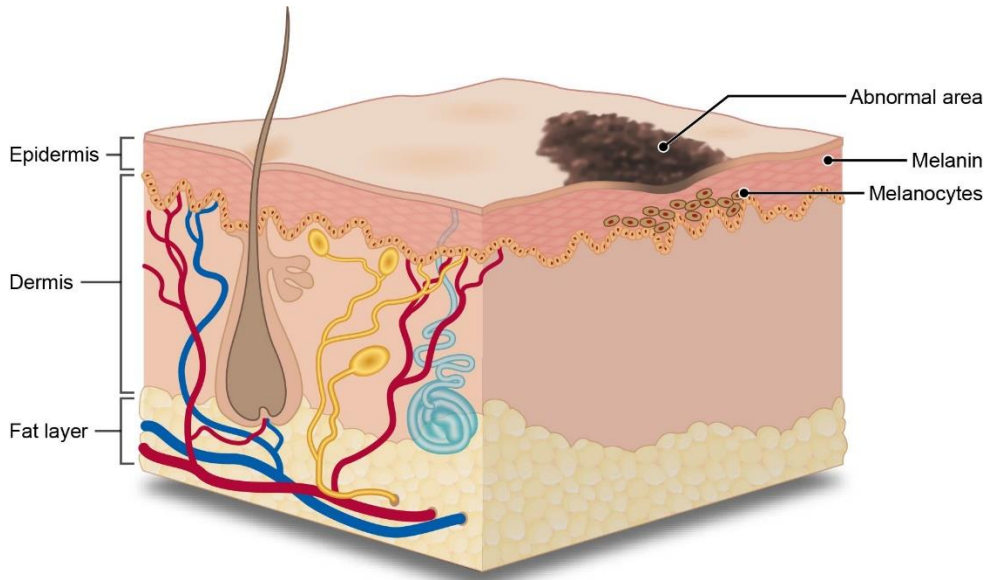
Είναι διαθέσιμες αρκετές ταξινομήσεις για να περιγράψουν πόσο βαθιά έχει αναπτυχθεί ένα μελάνωμα στο δέρμα και αν έχει εξαπλωθεί σε περιφερειακούς λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες (μεταστατικές) θέσεις κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης (Cancer Research UK, 2014c). Αυτά περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Η κλίμακα Clark, η οποία περιγράφει πόσο βαθιά έχει αναπτυχθεί το μελάνωμα στο δέρμα από την άποψη των οποίων επηρεάζονται τα ανατομικά επίπεδα του δέρματος. (Από το εξώτερο έως το βαθύτερο, τα ανατομικά επίπεδα είναι η επιδερμίδα, το θηλώδες χόριο και το δικτυωτό δέρμα.)
- Η κλίμακα Breslow, η οποία μετρά το πραγματικό πάχος του μελανώματος (σε χιλιοστά).
- Σταδιοποίηση όγκου, κόμβου και μεταστάσεων (TNM), η οποία συνοψίζει πληροφορίες σχετικά με το πάχος Breslow του μελανώματος και την έκταση τυχόν εξάπλωσης στους περιφερειακούς λεμφαδένες ή σε άλλα μέρη του σώματος. Η παρουσία έλκους του δέρματος είναι ένας πρόσθετος προγνωστικός παράγοντας που περιλαμβάνεται στην ταξινόμηση TNM, μια έκδοση της οποίας περιγράφεται με περισσότερες λεπτομέρειες ως εξής (NCI, 2014a).

Στάδιο 0 (In Situ Melanoma)

Στο στάδιο 0, τα ανώμαλα μελανοκύτταρα βρίσκονται μόνο στο ανώτερο επιφανειακό στρώμα των κυττάρων του δέρματος (η επιδερμίδα) και δεν έχουν αρχίσει να εξαπλώνονται σε βαθύτερα στρώματα

Εικόνα 2: Μελάνωμα Στάδιο 0

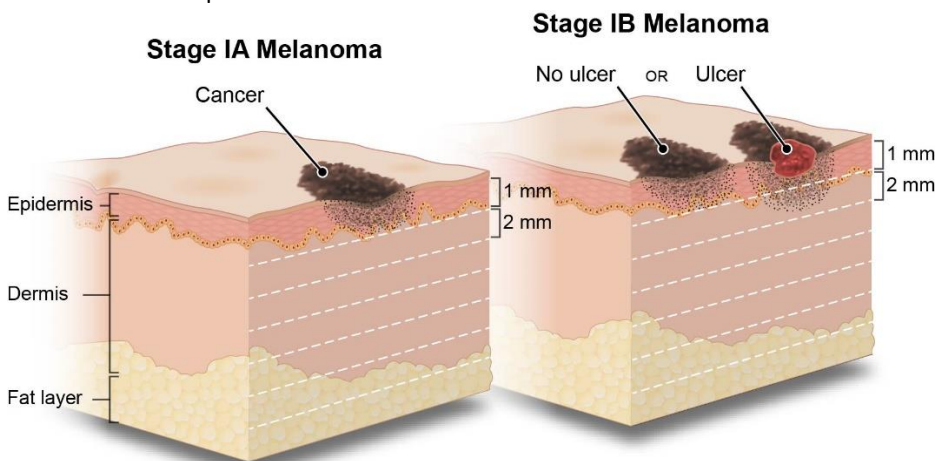


Στάδιο I μελάνωμα

Στο στάδιο I, έχει σχηματιστεί επεμβατικός καρκίνος, αλλά δεν υπάρχει εξάπλωση στους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες περιοχές. Αυτό χωρίζεται σε στάδια IA και IB (Cancer Research UK, 2014c; Gershenwald et al., 2017).

- ✓ **Στάδιο IA:** Το μελάνωμα έχει πάχος <1 mm, χωρίς εξέλκωμα.
- ✓ **Στάδιο IB:** Το μελάνωμα έχει πάχος <1 mm και έχει εξέλκωμα ή πάχος μεταξύ 1 mm και 2 mm και δεν έχει εξέλκωμα.

Εικόνα 3: Μελάνωμα Στάδιο 1

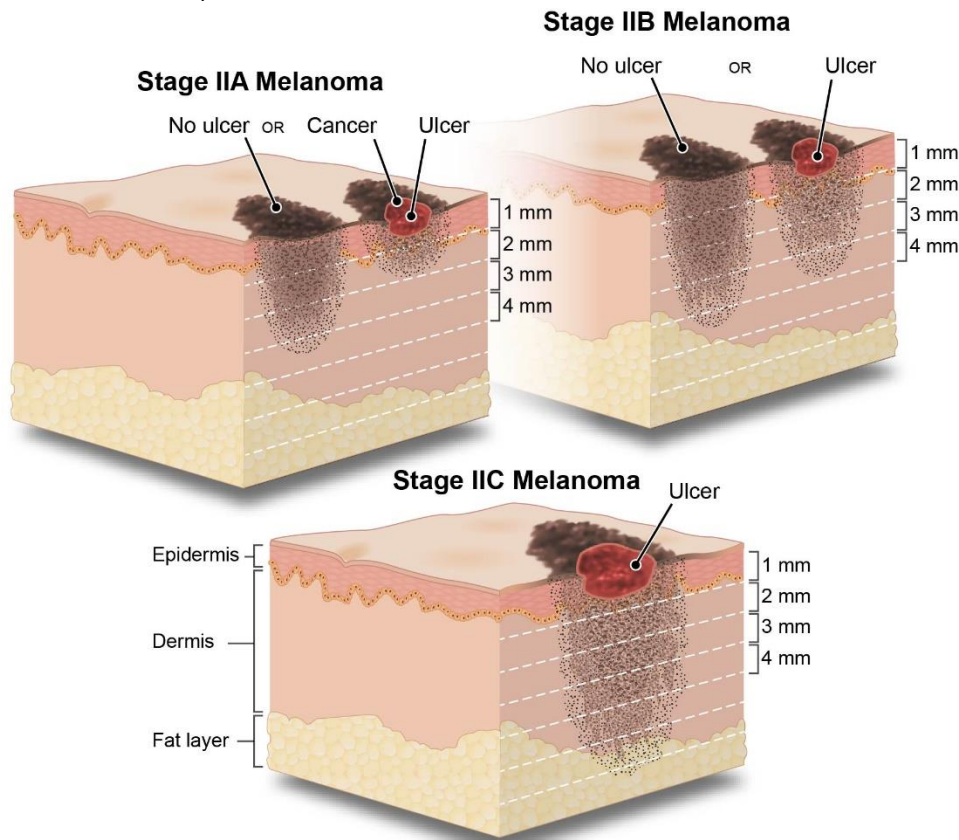


Στάδιο II μελάνωμα

Το στάδιο II χωρίζεται σε στάδια IIA, IIB και IIC (Σχήμα). Όπως στο στάδιο I, δεν υπάρχει εξάπλωση στους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες περιοχές στη νόσο του σταδίου II (American Cancer Society, 2017; Cancer Research UK, 2014c; Gershenwald et al., 2017).

- ✓ Στάδιο IIA: Το μελάνωμα έχει πάχος μεταξύ 1 mm και 2 mm και εξέλκωμα ή πάχος μεταξύ 2 mm και 4 mm και δεν έχει εξέλκωμα.
- ✓ Στάδιο IIB: Το μελάνωμα έχει πάχος μεταξύ 2 mm και 4 mm και είναι ελκώδες, ή είναι παχύτερο από 4 mm και δεν έχει εξέλκωμα.
- ✓ Στάδιο IIC: Το μελάνωμα είναι παχύτερο από 4 mm και υπάρχει εξέλκωμα.

Εικόνα 4: Μελάνωμα Στάδιο 2



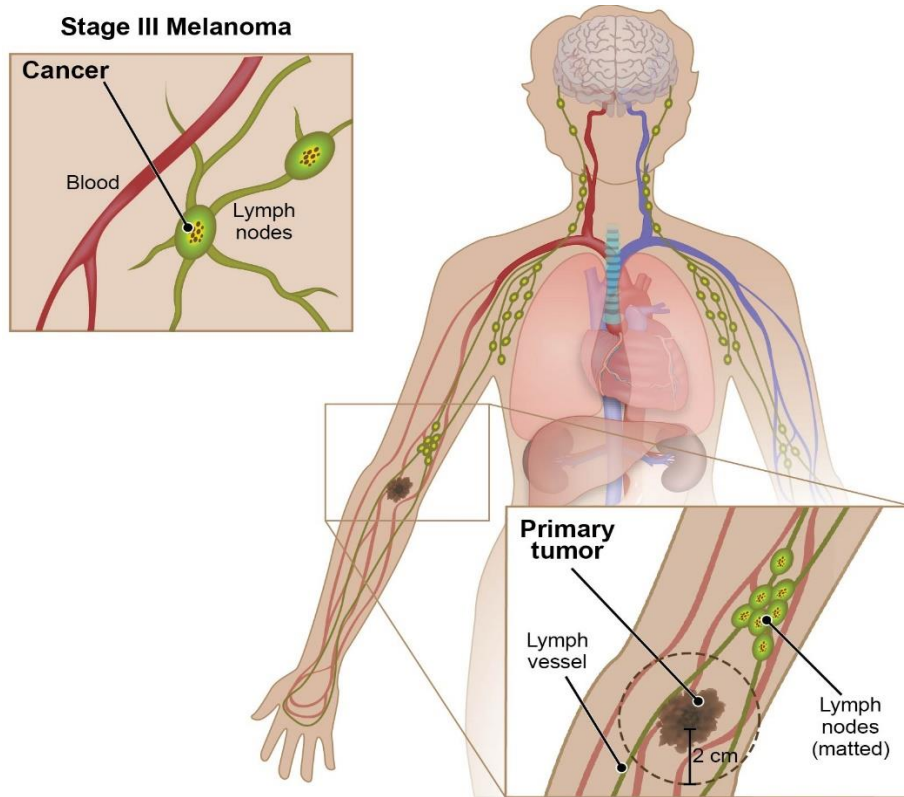
Στάδιο III μελάνωμα

Στο στάδιο III, το μελάνωμα μπορεί να έχει οποιοδήποτε πάχος, με ή χωρίς εξέλκωμα και έχει συμβεί ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα (Cancer Research UK, 2014c; Gershenwald et al., 2017):

- Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε έναν ή περισσότερους λεμφαδένες
- Οι λεμφαδένες μπορούν να ενώνονται μεταξύ τους (δηλαδή, μπερδεμένοι)
- Ο καρκίνος μπορεί να βρίσκεται σε ένα λεμφικό αγγείο μεταξύ του πρωτογενούς όγκου και των γειτονικών λεμφαδένων

- Πολύ μικροί όγκοι μπορεί να βρεθούν πάνω ή κάτω από το δέρμα, όχι περισσότερο από 2 εκατοστά μακριά από το σημείο έναρξης του καρκίνου

Εικόνα 5: Μελάνωμα Στάδιο 3



Το μελάνωμα του σταδίου III μπορεί περαιτέρω να χωριστεί σε στάδια IIIA, IIIB, IIIC και IIID (Gershenwald et al., 2017).

Στάδιο IIIA

Ο πρωτογενής όγκος έχει μέγεθος $\leq 1,0$ mm με ή χωρίς εξέλκωμα ή $> 1,0$ έως $2,0$ mm χωρίς εξέλκωμα και έχει εξαπλωθεί σε έως και τρεις λεμφαδένες κοντά στον πρωτογενή όγκο. Οι λεμφαδένες δεν είναι διογκωμένοι (δηλ. Κλινικά αποκρυμμένοι, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να φανούν μόνο κάτω από μικροσκόπιο). Το μελάνωμα δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλες περιοχές του σώματος.

Στάδιο IIIB

1. Ο πρωτογενής όγκος είτε είναι με εξέλκωμα ή χωρίς και $> 1,0$ έως $2,0$ mm σε μέγεθος ή δεν έχει εξέλκωμα και έχει μέγεθος $> 2,0$ έως $4,0$ mm και
 - Είτε στη μια περίπτωση έχει εξαπλωθεί σε μικρές περιοχές του δέρματος ή των λεμφικών καναλιών, αλλά οι γειτονικοί λεμφαδένες δεν περιέχουν κύτταρα μελανώματος ή

- Έχει εξαπλωθεί σε έως και τρεις λεμφαδένες κοντά στον πρωτογενή όγκο, οι οποίοι είναι κλινικά αποκρυμμένοι ή κλινικά ανιχνεύσιμοι.
2. Ο όγκος είναι ελκώδης και > 1,0 έως 2,0 mm σε μέγεθος ή δεν εξέλκωμα και έχει μέγεθος > 2,0 έως 4,0 mm και έχει εξαπλωθεί σε έναν κλινικά αποκρυφόμενο ή κλινικά ανιχνεύσιμο λεμφαδένα.
 3. Το μελάνωμα δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλες περιοχές του σώματος.

Στάδιο IIIC

1. Ο όγκος είναι έλκώδης ή όχι και σε μέγεθος έως 2,0 mm ή έλκώδης και έχει μέγεθος έως 4,0 mm και
 - Έχει εξαπλωθεί σε μικρές περιοχές κυττάρων μελανώματος στο δέρμα ή στους λεμφαδένες κοντά στο κύριο μελάνωμα και σε τουλάχιστον έναν κλινικά αποκρυφόμενο ή ανιχνεύσιμο λεμφαδένα ή
 - Έχει εξαπλωθεί σε τέσσερις ή περισσότερους κλινικά αποκρυφόμενους ή ανιχνεύσιμους κόμβους ή
 - Έχει εξαπλωθεί σε λεμφαδένες που έχουν ενωθεί (ματ).
2. Ο όγκος είναι ελκώδης και > 2,0 έως 4,0 mm σε μέγεθος ή δεν έχει εξέλκωμα και έχει μέγεθος > 4,0 mm και έχει εξαπλωθεί σε μικρές περιοχές κυττάρων μελανώματος στο δέρμα ή στους λεμφαδένες κοντά στο κύριο μελάνωμα ή σε οποιονδήποτε αριθμό λεμφαδένων κόμβους, με ή χωρίς ψάθα.
3. Το μελάνωμα δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλες περιοχές του σώματος.

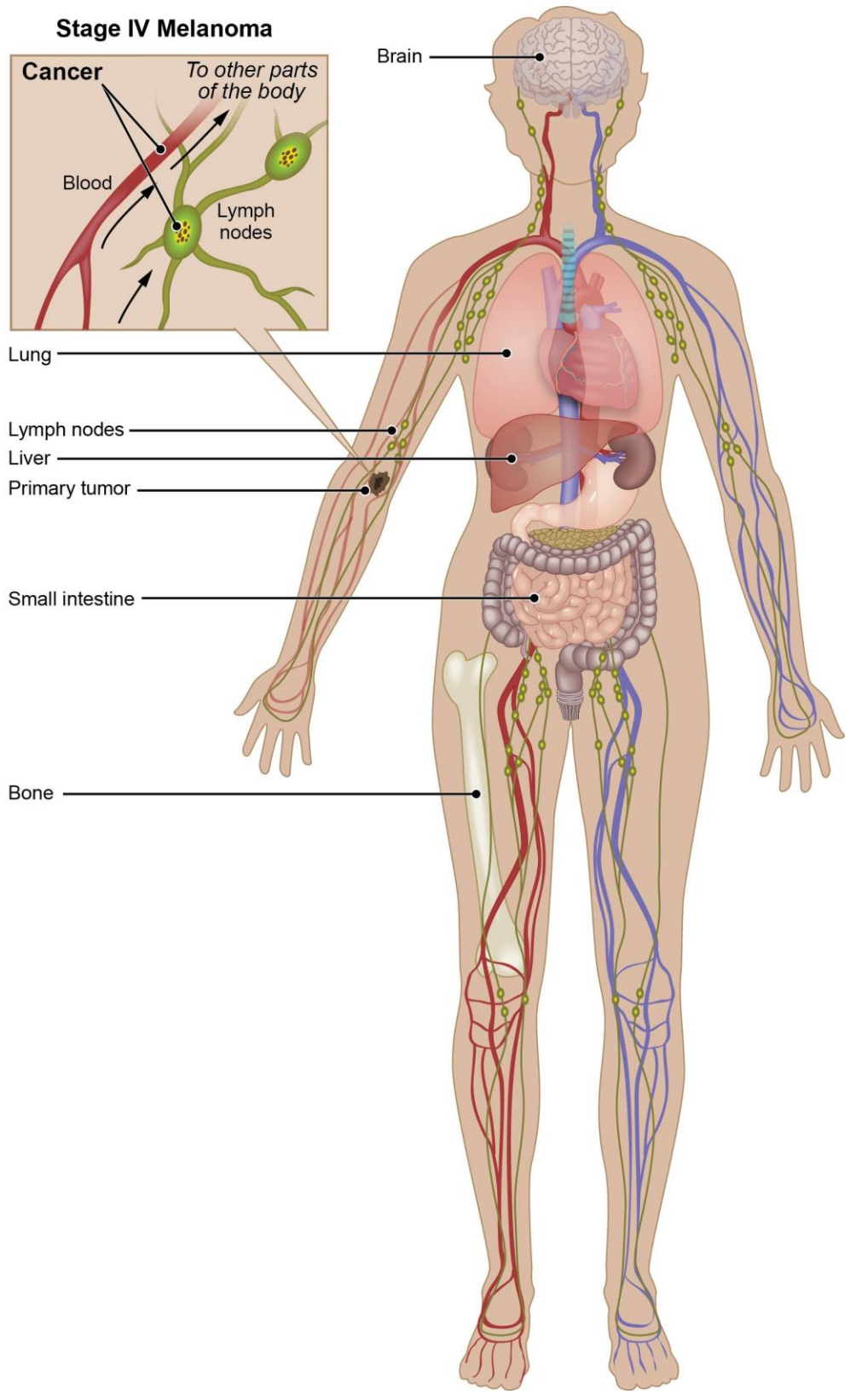
Στάδιο IIID

1. Ο πρωτογενής όγκος είναι παχύς (> 4 mm) και εξέλκωμα και έχει εξαπλωθεί σε
 - Τέσσερις ή περισσότεροι κοντινοί λεμφαδένες ή Δύο ή περισσότεροι κοντινοί λεμφαδένες και σε μικρές περιοχές κυττάρων μελανώματος στο δέρμα ή λεμφαδένων κοντά στο κύριο μελάνωμα.
2. Το μελάνωμα δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλες περιοχές του σώματος.

Στάδιο IV μελάνωμα

Στο μελάνωμα του σταδίου IV, ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί αλλού στο σώμα. Τα πιο συνηθισμένα μέρη είναι ο εγκέφαλος, ο πνεύμονας ή το συκώτι ή σε απομακρυσμένους λεμφαδένες ή περιοχές του δέρματος.

Εικόνα 6: Μελάνωμα Στάδιο 4



Κλινική Εικόνα

Τα πρώτα σημάδια μελανώματος μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στο χρώμα, το σχήμα, το μέγεθος ή την αίσθηση ενός υπάρχοντος σπήλου ή την εμφάνιση ενός νέου σβώλου ή σπήλου οπουδήποτε στο δέρμα. Τα πρώτα σημάδια μελανώματος συνοψίζονται από το μνημονικό «ABCDE» (NCI, 2011):

- **Ασυμμετρία:**
Το σχήμα του μισού δεν ταιριάζει με το άλλο μισό. Περιγράμματα (ακανόνιστα): Οι άκρες είναι συχνά κουρελιασμένες, χαραγμένες ή θολές στο περίγραμμα. Η χρωστική μπορεί να εξαπλωθεί στο περιβάλλον δέρμα.
- **Χρώμα (άνιση):**
Ενδέχεται να υπάρχουν αποχρώσεις του μαύρου, του καφέ και του μαύρου. Μπορούν επίσης να φανούν περιοχές λευκού, γκρι, κόκκινου, ροζ ή μπλε.
- **Διάμετρος:**
Υπάρχει αλλαγή στο μέγεθος, συνήθως αύξηση. Τα μελανώματα μπορεί να είναι μικροσκοπικά, αλλά τα περισσότερα είναι μεγαλύτερα από το μέγεθος ενός μπιζελιού (μεγαλύτερο από 6 mm).
- **Εξέλιξη:**
Η ελιά έχει αλλάξει τις τελευταίες εβδομάδες ή μήνες. Τα μελανώματα μπορούν να ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό από την εμφάνισή τους. Μερικοί μπορεί να εμφανίζουν όλα τα χαρακτηριστικά του ABCDE, ενώ άλλοι μπορεί να εμφανίζουν μόνο μερικά από τα χαρακτηριστικά.

Σε μεταγενέστερα στάδια, η υφή του σπήλου μπορεί να αλλάξει. Μπορεί να δίνει φαγούρα, εξέλκωμα ή αιμορραγία (NCI, 2011).

Το προχωρημένο μελάνωμα περιλαμβάνει το στάδιο IV κατά την αρχική διάγνωση, καθώς και το μελάνωμα που έχει υποτροπιάσει σε απομακρυσμένες περιοχές αφού ένας ασθενής έλαβε θεραπεία για πιο περιορισμένη ασθένεια κατά την αρχική διάγνωση. Το προχωρημένο μελάνωμα μπορεί να προκαλέσει μη ειδικά παρα-νεοπλασματικά συμπτώματα, όπως απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους, ναυτία, έμετο και κόπωση. Οι μεταστάσεις του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα συχνές σε ασθενείς με στάδιο IV ή υποτροπιάζουσα μεταστατική νόσο. Το μελάνωμα έχει την υψηλότερη τάση οποιουδήποτε όγκου να μετασταθεί στον εγκέφαλο (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Sloan et al., 2009).

Συνολικά 10% έως 40% των ασθενών με μελάνωμα διαγιγνώσκονται με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά τη διάρκεια της ζωής τους και εγκεφαλικές μεταστάσεις βρίσκονται σε έως και 75% των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτοψία (Davies et al., 2011; de la Monte et al., 1983; Liew et al., 2011; Lonser et al., 2011; Mathieu et al., 2007; Radbill et al., 2004; Raizer et al., 2008; Sampson et al., 1998; Skeie et al., 2011). Το μελάνωμα μπορεί επίσης να κάνει μετάσταση στο ήπαρ, στα οστά, στην κοιλιά ή στους απομακρυσμένους λεμφαδένες (NCI, 2014b).

Παθοφυσιολογία

Το μελάνωμα είναι μια ετερογενής ασθένεια που αντανακλάται από την περίπλοκη παθοβιολογία της. Η απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου στο μελάνωμα αντιπροσωπεύει έναν από τους σημαντικότερους παθογενετικούς μηχανισμούς για την ογκογένεση του, με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Chakraborty et al., 2013).

Ο πιο σημαντικός μοριακός στόχος είναι το γονίδιο CDKN2A που δρα ως κατασταλτικός όγκος στο μελάνωμα. Οι μεταλλάξεις στο CDKN2A αντιπροσωπεύουν το 10% έως 40% του οικογενειακού μελανώματος (Goldstein et al., 2007) και το 10% όλων των μελανωμάτων είναι οικογενειακής προέλευσης (Meyer and Zone, 1994). Το CDKN2A κωδικοποιεί δύο ξεχωριστές πρωτεΐνες, τα p16INK4A και p14ARF, οι οποίες και οι δύο δρουν ως καταστολείς όγκων αναστέλλοντας την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου μέσω αρνητικής ρύθμισης των οδών RB1 και p53, αντίστοιχα. Επομένως, οι γενετικές μεταλλάξεις που οδηγούν σε λειτουργική απώλεια οποιασδήποτε από αυτές τις πρωτεΐνες, τελικά θα οδηγήσουν σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Chakraborty et al., 2013).

Η απορρύθμιση της οδού μεταγωγής σήματος για ενεργοποιημένη με μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK_ mitogen-activated protein kinase), επίσης γνωστή ως RAS / RAF / MEK, παίζει βασικό ρόλο σε πολλούς καρκίνους του ανθρώπου, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος. Η ενεργοποίηση της σηματοδότησης MAPK με μεταλλάξεις εμπλέκεται στο 90% των μελανωμάτων (Nikolaou et al., 2012). Η σηματοδότηση μέσω της οδού MAPK πραγματοποιείται μέσω εξωκυτταρικών σημάτων που οδηγούν στη δέσμευση μιας ευρείας σειράς κινασών τυροσίνης υποδοχέα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του Ras, μιας μικρής πρωτεΐνης G με τρεις ισομορφές, HRAS, KRAS και NRAS, με επακόλουθα μεταγενέστερα αποτελέσματα κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επιβίωσης.

Η δέσμευση αυξητικών παραγόντων σε κινάσες τυροσίνης υποδοχέα οδηγεί σε ενεργοποίηση του Ras, με αποτέλεσμα σχηματισμό ενός συμπλόκου μεταξύ του Ras και ενός από τα ισόμορφα της RAF σερίνης / θρεονίνης κινάσης (δηλαδή, ARAF, BRAF ή RAF1 [CRAF]). Ο σχηματισμός του συμπλόκου Ras-RAF οδηγεί σε ενεργοποίηση του RAF και φωσφορυλίωσης και ενεργοποίηση της ενεργοποιημένης με μιτογόνο εξωκυτταρικής κινάσης ρυθμιζόμενης σήματος (MEK) που, με τη σειρά της, ενεργοποιεί τις ισόμορφές MAPK (επίσης γνωστές ως εξωκυτταρική κινάση που σχετίζεται με το σήμα [ERK]), συμπεριλαμβανομένων των MAPK3 και MAPK1. Η ενεργοποίηση των MAPK3 και MAPK1 οδηγεί σε μια σειρά από μεταγενέστερες επιδράσεις, που περιλαμβάνουν αυξημένο πολλαπλασιασμό, προστασία από απόπτωση και αυξημένη επιβίωση μέσω επαγωγής παραγόντων μεταγραφής και πρωτεϊνών κυτταρικού κύκλου στον πυρήνα (Fecher et al., 2008; Sekulic et al., 2008)

Μεταλλάξεις BRAF

Οι κυρίαρχες μεταλλάξεις στο μονοπάτι MAPK που οδηγεί στη συστατική ενεργοποίησή του είναι μεταλλάξεις στο BRAF. Ο προσδιορισμός της κατάστασης μετάλλαξης BRAF είναι πλέον ένα τυπικό μέρος της επεξεργασίας του προχωρημένου/μεταστατικού μελανώματος (Charman et al., 2014). Από όλες τις κακοήθειες, οι μεταλλάξεις ενεργοποίησης στο BRAF υπάρχουν στην υψηλότερη συχνότητα (27%-68%) στα μελάνωμα (Davies et al., 2002; Houben et al., 2004). Η μετάλλαξη που αντιπροσωπεύει τις περισσότερες (60% 100%) μεταλλάξεις BRAF στο μελάνωμα περιλαμβάνει την αντικατάσταση ενός γλουταμινικού στη θέση 600 (V600E) (Platz et al., 2008; Scialfani et al., 2013). Μια πολυκεντρική, διατμηματική μελέτη που εκτίμησε τον επιπολασμό της μετάλλαξης BRAF V600 σε Ισπανούς ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα σταδίου III C / IV (N = 264) διαπίστωσε ποσοστό επιπολασμού 41% (Fernández et al., 2015). Η γενική συναίνεση είναι ότι περίπου το 50% των ασθενών με μελάνωμα έχουν μετάλλαξη V600E. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του MAPK και τελικά τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση του μελανώματος. Τα φάρμακα μελανώματος vemurafenib και dabrafenib αναστέλλουν επιλεκτικά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων με μη ρυθμιζόμενο BRAF.

Μόλις ένας ασθενής έχει αποδειχθεί ότι έχει προχωρημένο μελάνωμα που φέρει μετάλλαξη BRAF V600, μια κατάλληλη πρώτη πορεία θεραπείας μπορεί να είναι ανοσοθεραπεία (π.χ.

ipilimumab ή pembrolizumab) ή θεραπεία αναστολέα κινάσης (π.χ. βεμουραφενίμπη ή νταφραφενίμπη) (Charman et al., 2014).

Μεταλλάξεις NRAS

Οι μεταλλάξεις στις πρωτεΐνες Ras, NRAS, HRAS και KRAS, είναι λιγότερο συχνές εκδηλώσεις στο μελάνωμα, που αντιπροσωπεύουν το 20%, το 2% και το 1% όλων των μελανωμάτων, αντίστοιχα. Αυτές οι μεταλλάξεις Ras φαίνεται να αντιπροσωπεύουν πρώιμα γεγονότα στην ογκογένεση του μελανώματος, με πρόσθετα μεταλλακτικά γεγονότα απαραίτητα για την έναρξη ογκογόνου μετασχηματισμού (Mooi and Peerep, 2006). Η πιο κοινή (> 80%) μετάλλαξη στο NRAS είναι μια σημειακή μετάλλαξη που έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της γλουταμίνης για τη λευκίνη στη θέση 61 (Fedorenko et al., 2013). Αυτή η σημειακή μετάλλαξη οδηγεί σε δυσλειτουργική δραστηριότητα τριφωσφορικής γουανωσίνης (GTPase) που διατηρεί την πρωτεΐνη Ras σε ενεργοποιημένη κατάσταση (συνδεδεμένη με GTP). Τα μελανώματα που έχουν μεταλλαχθεί από το NRAS φαίνεται να έχουν διακριτικά κλινικά, ιστοπαθολογικά και προγνωστικά χαρακτηριστικά. Η τυπική κλινική παρουσίαση είναι σε ηλικιωμένα άτομα (> 55 ετών) σε χρόνια φωτο-εκτεθειμένη επιδερμίδα των άκρων. Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν παχύτερους όγκους χωρίς εξέλκωμα και υψηλότερους μιτωτικούς ρυθμούς σε σύγκριση με τα μελανώματα μετάλλαξης BRAF. Το μεταλλαγμένο μελάνωμα NRAS έχει χειρότερη συνολική επιβίωση (OS) από το μελάνωμα NRAS άγριου τύπου (Jakob et al., 2012).

Αντιγόνο 4 που σχετίζεται με κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CTLA-4)

Οι φυσικές ανοσολογικές αποκρίσεις παίζουν βασικό ρόλο στην πρόληψη του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Το αντιγόνο 4 που σχετίζεται με κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CTLA-4) είναι ένα μόριο που εκφράζεται σε T κύτταρα και παίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση των φυσικών ανοσολογικών αποκρίσεων. Το Ipilimumab είναι ένα αντίσωμα που αποκλείει συγκεκριμένα το ανασταλτικό σήμα του CTLA-4, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των T-κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό και τη διήθηση των λεμφοκυττάρων σε όγκους, οδηγώντας σε θάνατο κυττάρων όγκου. Ο μηχανισμός δράσης του ipilimumab είναι έμμεσος, ενισχύοντας την ανοσοαπόκριση που προκαλείται από τα T κύτταρα (EMA, 2011; EMA, 2018d).

Πρόγνωση

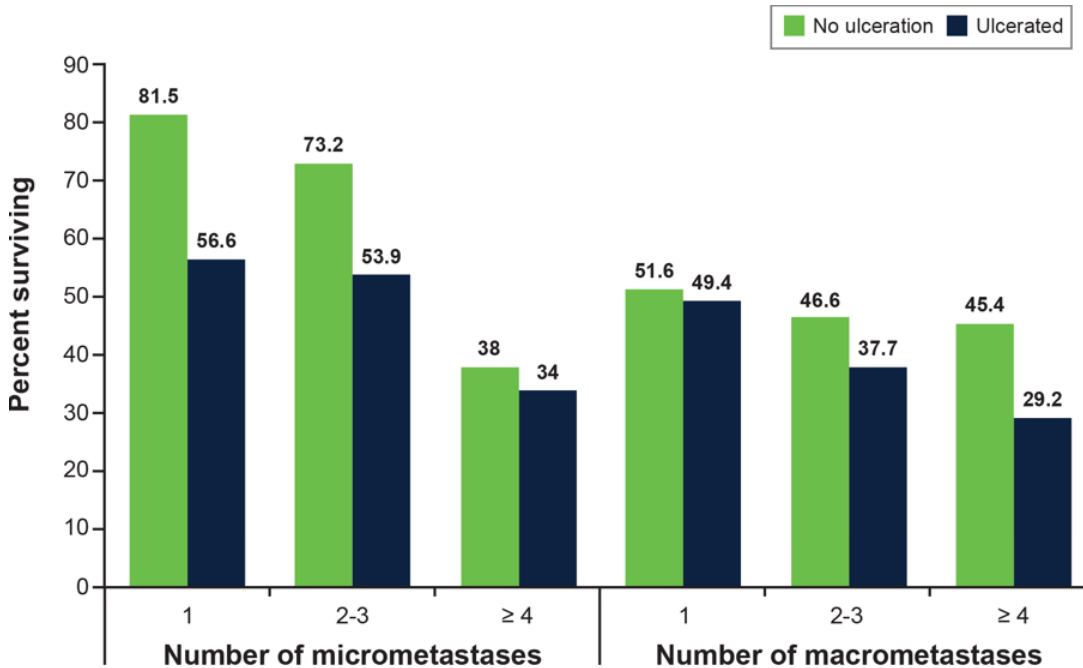
Επίδραση της κατάστασης του έλκους και των μικρο- και μακρομεταστάσεων στην πρόγνωση

Οι σχετικοί λόγοι επιβίωσης (RSRs) (παρατηρούμενη επιβίωση διαιρεμένη με την αναμενόμενη επιβίωση) επηρεάζονται από την κατάσταση έλκους του όγκου σε μεταγενέστερα στάδια μελανώματος. Σε μια σουηδική μελέτη ασθενών με νόσο σταδίου III ή IV, οι ασθενείς με μη ελκώδη νόσο του σταδίου III είχαν ακατέργαστη RSR 1 έτους πιο κοντά στο 1 από τους ασθενείς με ελκώδη νόσο του σταδίου III: μη ελκώδη, 0,92 (95% CI, 0,88-0,94). εξέλκωμα στάδιο III, 0,75 (95% CI, 0,69-0,79). Οι ασθενείς με νόσο του σταδίου IV είχαν το χαμηλότερο ακατέργαστο RSR: 0,51 (95% CI, 0,43-0,59). Τα RSR 5-, 10- και 15 ετών συνέχισαν να διαφέρουν ανάλογα με την κατάσταση έλκους της νόσου του σταδίου III και από τη νόσο του σταδίου IV (Eriksson et al., 2016).

Εκτός από το εξέλκωμα, ο τύπος των περιφερειακών μεταστάσεων επηρεάζει επίσης το ποσοστό επιβίωσης. Οι μικρομεταστάσεις δεν είναι κλινικά εμφανείς και διαγιγνώσκονται μόνο μετά από βιοψία λεμφαδένων φρουρού, ενώ οι μακρομεταστάσεις είναι κλινικά εμφανείς (Balch et al.,

2009; Gershenwald et al., 2017). Τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης 5 ετών είναι χαμηλότερα για ασθενείς με μακρομεταστάσεις (43%) από ό, τι για ασθενείς με μόνο μικρομεταστάσεις (67%). Όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα, τα ποσοστά επιβίωσης 5 ετών σε ασθενείς με μελάνωμα σταδίου III μειώνονται με την έκταση του φορτίου του όγκου και τα ποσοστά επιβίωσης 5 ετών είναι χαμηλότερα όταν οι ασθενείς με μικρομεταστάσεις έχουν ελκώδη πρωτογενή όγκο (Balch et al., 2010) .

Διάγραμμα 8 : Πενταετείς ρυθμοί επιβίωσης για ασθενείς με μελάνωμα σταδίου III ανά αριθμό μεταστατικών κόμβων, πρωτογενούς ελκώματος όγκων και κομβικό φορτίο όγκου (μικρομεταστάσεις έναντι μακρομεταστάσεων)

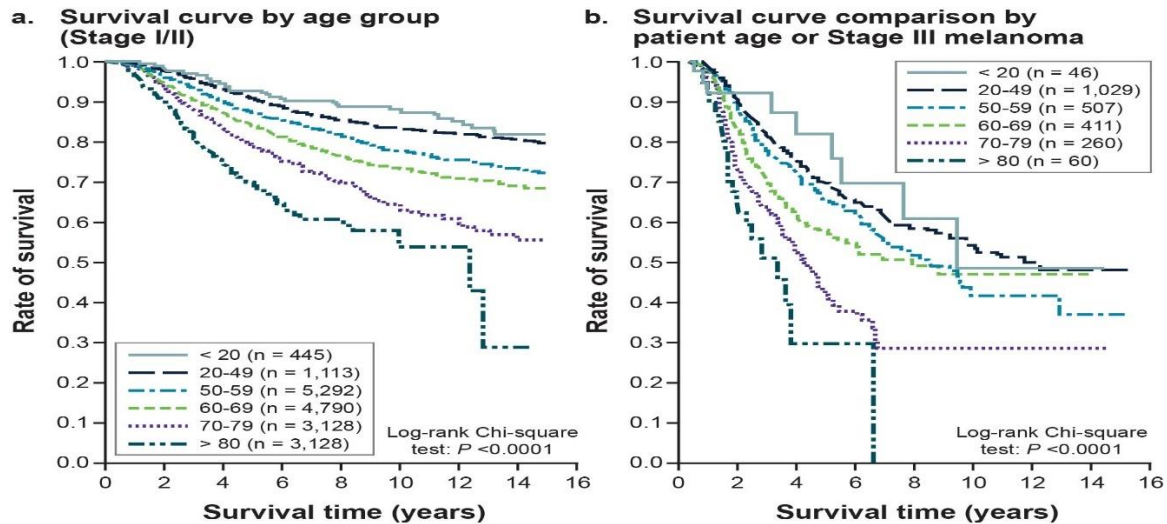


Αιτιολογικοί Παράγοντες

Επίδραση της ηλικίας στην πρόγνωση

Η ηλικία του ασθενούς είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στο μελάνωμα. Στο Balch et al. 2013, διερευνήθηκε την πρόγνωση ανάλογα με την ηλικία των ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ανέλυσαν δεδομένα από τη διευρυμένη βάση δεδομένων μελανώματος AJCC για 11.088 ασθενείς. Τα ευρήματά τους έδειξαν ότι με την αύξηση της ηλικίας, τα πρωτογενή μελανώματα ήταν παχύτερα, εμφάνισαν υψηλότερα μιτωτικά ποσοστά και ήταν πιο πιθανό να δημιουργούνται έλκη. Οι συγγραφείς παρουσίασαν καμπύλες επιβίωσης ανά ηλικία ασθενών. Τα αποτελέσματα έδειξαν σταδιακή μείωση στα ποσοστά επιβίωσης για ασθενείς με μελάνωμα σταδίου I / II όταν ταξινομούνται ανά ηλικία (το ακόλουθο σχήμα). Παρομοίως, σημειώθηκε σταδιακή μείωση των ποσοστών επιβίωσης για ασθενείς με μελάνωμα σταδίου III όταν ταξινομούνται κατά ηλικία ασθενούς, με ασθενείς ηλικίας κάτω των 20 ετών να έχουν την υψηλότερη επιβίωση και εκείνους άνω των 70 ετών να έχουν τη χαμηλότερη επιβίωση (Balch et al., 2013).

Διάγραμμα 9 : Καμπύλες Επιβίωσης ανά ηλικία ασθενών για ασθενείς με Μελάνωμα σταδίου I/II και Μελάνωμα σταδίου III



Source: Balch et al. (2013).

Μια ανάλυση δεδομένων από τη βάση δεδομένων US SEER αξιολόγησε την επίδραση της ηλικίας εξετάζοντας τη θετικότητα των λεμφαδένων και τα αποτελέσματα επιβίωσης σε περισσότερες από 158.000 περιπτώσεις μελανώματος που αναφέρθηκαν μεταξύ 2003 και 2011 (Cavanaugh-Hussey et al., 2015). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το μελάνωμα συμπεριφέρεται διαφορετικά με την ηλικία των ασθενών: ενώ οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 60 ετών) είχαν χαμηλότερη συχνότητα μεταστάσεων λεμφαδένων φρουρού σε σύγκριση με τους νέους ομολόγους τους (ασθενείς ηλικίας < 60 ετών), ο θάνατος από μελάνωμα ήταν πιο διαδεδομένος σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 60 ετών) σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών (10% έναντι 5,9%, $P < 0,001$) (Cavanaugh-Hussey et al., 2015).

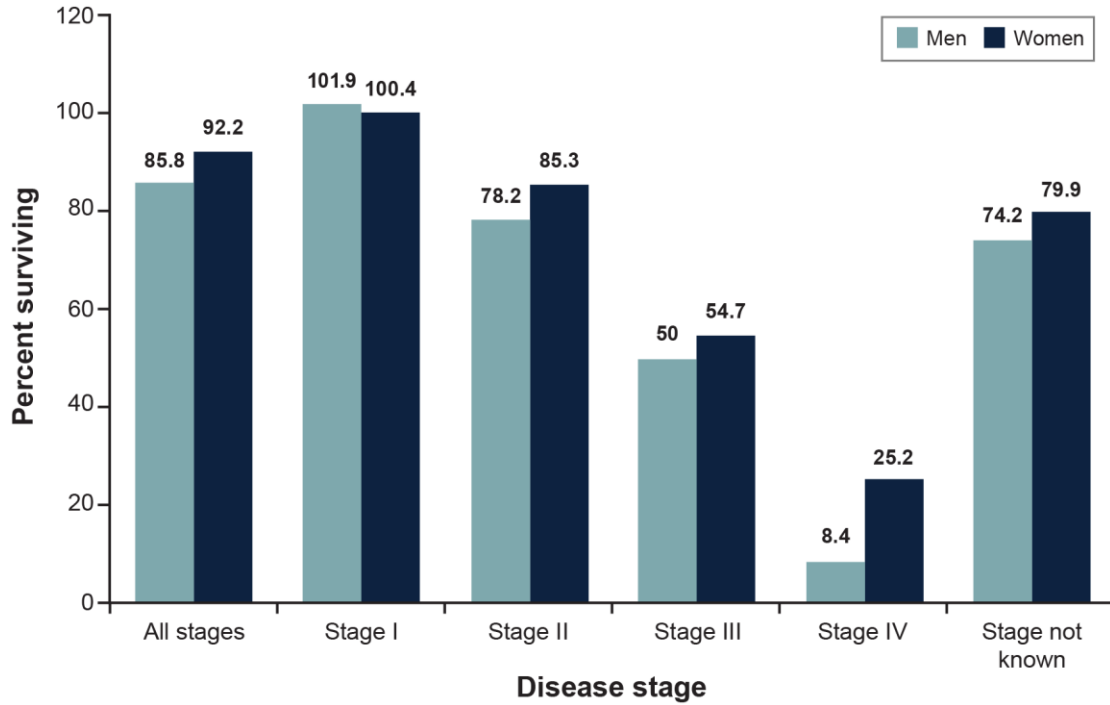
Σε έναν Αυστραλιανό πληθυσμό με μια πρώτη διάγνωση του σταδίου III μεταξύ 1970 και 2013, η επίδραση της ηλικίας στην επιβίωση υπό όρους 5-ετών μελανώματος (MSS) αξιολογήθηκε από την υποομάδα του σταδίου III σε πληθυσμό 4.540 ασθενών. Με την ηλικία να αντιμετωπίζεται ως συνεχής μεταβλητή, η πρόγνωση ήταν χειρότερη με την αύξηση της ηλικίας στη διάγνωση της νόσου του σταδίου III σε κάθε χρονικό σημείο επιβίωσης υπό όρους, με 1,1% έως 1,7% αυξημένο κίνδυνο θανάτου ανά έτος ηλικίας (Haydu et al., 2017).

Επίδραση του φύλου στην πρόγνωση

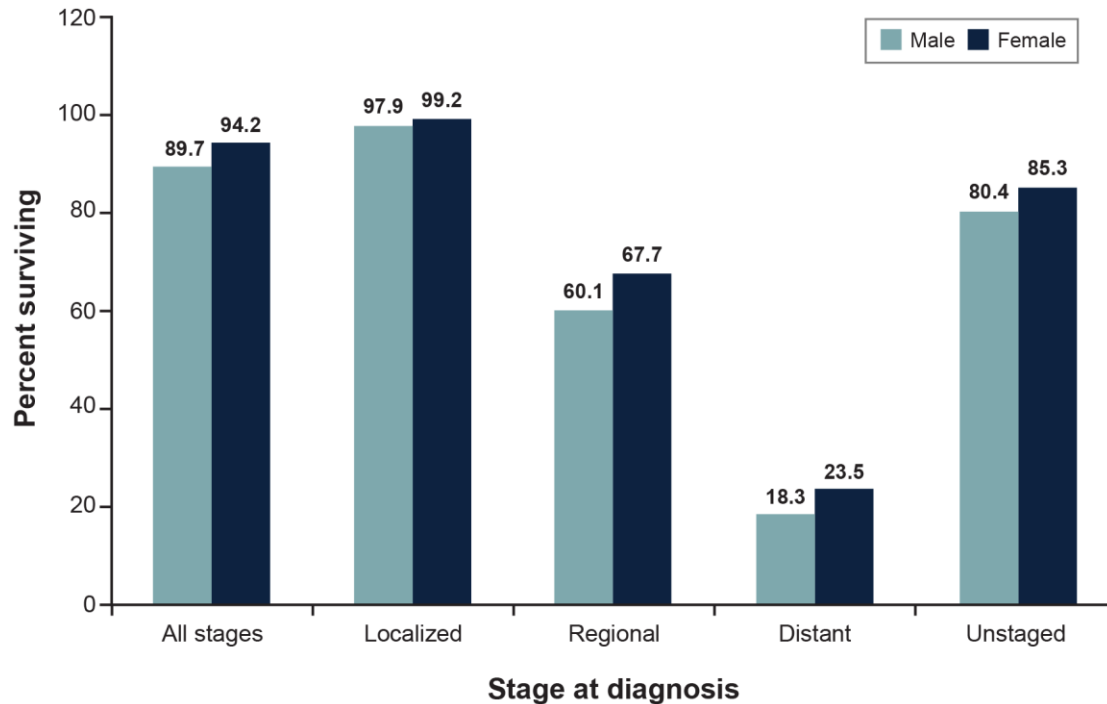
Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι το φύλο μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση στο μελάνωμα. Οι Joosse et al. (2011) ανέλυσαν δεδομένα από το Μητρώο Καρκίνου του Μονάχου (Γερμανία) για 11.774 περιπτώσεις μελανώματος, σε όλα τα στάδια δερματικού μελανώματος, που διαγνώστηκαν μεταξύ 1978 και Σεπτεμβρίου 2007. Παρατηρήθηκε ένα σημαντικό θηλυκό πλεονέκτημα για την επιβίωση ειδικά για το μελάνωμα (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου [HR], 0,62 · 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,56 0,70). Οι γυναίκες είχαν χαμηλότερο κίνδυνο προόδου (HR, 0,68, 95% CI, 0,62 0,75), συμπεριλαμβανομένου χαμηλότερου κινδύνου μετάστασης λεμφαδένων (HR, 0,58, 95% CI, 0,51 0,65) και σπλαχνικών μεταστάσεων (HR, 0,56; 95% CI, 0,49 0,65). Τα τοπικά μελανώματα στις γυναίκες είχαν χαμηλότερη τάση για μετάσταση, με αποτέλεσμα καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με τους άνδρες, ακόμη και μετά την πρώτη εξέλιξη της νόσου (Joosse et al., 2011).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η σχετική επιβίωση 5 ετών είναι χαμηλότερη για τους άνδρες και τις γυναίκες με μεταγενέστερα στάδια της νόσου (στάδια III και IV) και χαμηλότερη για τους άνδρες από ό, τι για τις γυναίκες πέρα από το στάδιο I (Cancer Research UK, 2016).

Διάγραμμα 10: Ηνωμένο Βασίλειο: Πενταετής σχετική επιβίωση ανά στάδιο Μελανώματος



Διάγραμμα 11: Ηνωμένες Πολιτείες: Σχετική πενταετής επιβίωση ανά στάδιο μελανώματος, ανά φύλλο και στάδιο διάγνωσης



Όταν το προγνωστικό αποτέλεσμα του φύλλου αναλύθηκε σε μια αυστραλιανή μελέτη για την επιβίωση υπό όρους, το αρσενικό φύλλο έδωσε μια χειρότερη πρόγνωση για 5-χρόνια MSS για αρκετές κοόρτες (Haydu et al., 2017):

Ασθενείς τη στιγμή της διάγνωσης πρώτου σταδίου III (24% υψηλότερος κίνδυνος θανάτου, $P < 0,001$).

Όσοι εξακολουθούν να επιβιώνουν από μελάνωμα, 1 έτος μετά τη διάγνωση (22% υψηλότερος κίνδυνος θανάτου, $P = 0,006$).

Η κοόρτη με όποιους εξακολουθούν να επιβιώνουν από μελάνωμα για 2 χρόνια μετά τη διάγνωση (18% υψηλότερος κίνδυνος θανάτου, $P = 0,024$). Ωστόσο, η πρόγνωση για επιβίωση ήταν παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών που επέζησαν μελανώματος 3, 4 και 5 χρόνια μετά την πρώτη διάγνωση της νόσου του σταδίου III (Haydu et al., 2017).

Επίδραση των μεταλλάξεων BRAF ή NRAS στην πρόγνωση

Οι μεταλλάξεις BRAF και NRAS είναι συχνές στο μελάνωμα. Το BRAF είναι ένα στοιχείο της οδού σηματοδότησης RAS-RAF-MEK-MAPK. Μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF εμφανίζονται στο 40% έως 50% των μελανωμάτων. Η διαδρομή σηματοδότησης μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί με μεταλλάξεις στο NRAS. Το NRAS μεταλλάσσεται στο 15% έως 25% των μελανωμάτων (Lee et al., 2011).

Ο Jakob et al. (2012) προσπάθησαν να κατανοήσουν την προγνωστική σημασία της κατάστασης μετάλλαξης στα γονίδια BRAF ή NRAS. Πραγματοποίησαν αναδρομική ανάλυση 519 ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα. Οι γονότυποι ήταν 49% μετάλλαξη BRAF, 20% μετάλλαξη NRAS και 31% WT για BRAF και NRAS. Η κατάσταση της μετάλλαξης όγκου συσχετίστηκε με τον κίνδυνο εμπλοκής του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στη διάγνωση της νόσου του σταδίου IV ($P = 0,008$), με υψηλότερο επιπολασμό να παρατηρείται σε ασθενείς με μετάλλαξη BRAF (24%) και

μετάλλαξη NRAS (23%) από με WT (12%). Μεταξύ των ασθενών με έλεγχο μετάλλαξης εντός 6 μηνών από τη διάγνωση του σταδίου IV (n = 313), οι ασθενείς με μεταλλάξεις NRAS είχαν διάμεση επιβίωση 8,2 μηνών από τη διάγνωση του σταδίου IV, η οποία ήταν μικρότερη από ό,τι σε ασθενείς με μεταλλάξεις WT BRAF και NRAS (15,1 μήνες. P = 0,004). Η πολυπαραγοντική ανάλυση αυτού του πληθυσμού επιβεβαίωσε ότι οι μεταλλάξεις NRAS σχετίζονται ανεξάρτητα με μειωμένο λειτουργικό σύστημα (έναντι WT: HR, 2.05, P, 0.005). Για ασθενείς με μετάλλαξη BRAF που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολέα BRAF, το διάμεσο λειτουργικό σύστημα ήταν μικρότερο από ό,τι για το WT (10,3 μήνες έναντι 15,1 μηνών), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (P = 0,10). Οι ασθενείς με μετάλλαξη BRAF στους οποίους χορηγήθηκε αναστολέας BRAF ή MEK είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση (η μέση OS δεν επιτεύχθηκε · διάμεση παρακολούθηση 15,6 μήνες) σε σύγκριση με ασθενείς με WT (P = 0,0145). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με μεταλλάξεις BRAF ή NRAS είναι πιο πιθανό να έχουν εμπλοκή στο ΚΝΣ στη διάγνωση μακρινής μεταστατικής νόσου. Επιπλέον, η κατάσταση μετάλλαξης NRAS αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα βραχύτερης επιβίωσης από τη διάγνωση μελανώματος σταδίου IV (Jakob et al., 2012).

Οι Thomas et al. (2015) διεξήγαγε μια μελέτη βάσει πληθυσμού από ασθενείς στις ΗΠΑ και την Αυστραλία για να προσδιορίσει τη συσχέτιση των χαρακτηριστικών του όγκου με την επιβίωση από την αιτία του πρωτογενούς μελανώματος από την κατάσταση μετάλλαξης NRAS και BRAF. Η μελέτη ολοκληρώθηκε πριν από το 2011, όταν εγκρίθηκαν συστηματικές θεραπείες που βελτιώνουν τη συνολική επιβίωση για ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Στα δείγματα όγκων από 912 ασθενείς, τα NRAS και BRAF ήταν αμοιβαία αποκλειστικά και το 13% είχε μεταλλάξεις NRAS, το 30% είχε μεταλλάξεις BRAF και το 57% ήταν άγριου τύπου για NRAS και BRAF. Η πενταετής επιβίωση κατά κατάσταση μετάλλαξης δεν διέφερε σημαντικά (log-rank P = 0,09) ως εξής:

- NRAS μεταλλαγμένο, 91% (95% CI, 86% -96%)
- BRAF μεταλλαγμένο, 95% (95% CI, 93% -98%)
- Άγρια τύπου, 95% (95% CI, 94% -97%)

Επίδραση των επιπέδων έκφρασης PD-L1 στην πρόγνωση

Σε μια δανική μελέτη, οι Steiniche et al. (2014) αξιολόγησε τη σχέση μεταξύ έκφρασης PD-L1 και OS σε ασθενείς με μελάνωμα που έλαβαν τυπική χημειοθεραπεία ή / και ανοσοθεραπεία. Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε ένα πρωτότυπο προσδιορισμό με το ίδιο αντίσωμα με αυτό που χρησιμοποιήθηκε στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών KEYNOTE.

Μεταξύ των 223 ασθενών στον πληθυσμό της μελέτης στον οποίο η θετικότητα PD-L1 ορίστηκε ως χρώση σε $\geq 1\%$ των κυττάρων (δηλαδή, τροποποιημένη βαθμολογία αναλογίας $\geq 1\%$), 109 ασθενείς είχαν θετικούς όγκους PD-L1 (49%) και 114 ασθενείς είχαν αρνητικούς όγκους PD-L1 (51%). Μεταξύ των ασθενών με νόσο σταδίου I-IIIa (n = 108), η ακατέργαστη HR για την ομάδα με θετική PD-L1 έναντι της αρνητικής ομάδας PD-L1 ήταν 0,67 (95% CI], 0,40-1,13). το ρυθμισμένο HR ήταν 0,70 (95% CI, 0,42-1,19). Μεταξύ των ασθενών με νόσο σταδίου IIIB / IV (n = 101), η ακατέργαστη HR ήταν 1,10 (95% CI, 0,66-1,83). Το ρυθμισμένο HR ήταν 1,10 (95% CI, 0,66-1,84). Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ έκφρασης PD-L1 και OS μεταξύ ασθενών που έλαβαν ipilimumab (n = 136). Οι εκτιμήσεις επιβίωσης 1 έτους από την αρχή του ipilimumab ήταν 45% (95% CI, 32% -57%) στην ομάδα με θετική PD-L1 και 47% (95% CI, 33% -60%) στο PD -L1-αρνητική ομάδα (προσαρμοσμένη HR, 0,93, 95% CI, 0,60-1,45). Τα αποτελέσματα, τα οποία βασίστηκαν σε μια προκαταρκτική ανάλυση ανοσοϊστοχημείας και αποκοπή θετικότητας, δεν έδειξαν ότι η έκφραση PD L1 ήταν ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης μεταξύ των ασθενών με μελάνωμα που έλαβαν

χημειοθεραπεία και / ή ανοσοθεραπεία. Οι συγγραφείς σημείωσαν ότι η ασυνέπεια στη σχέση μεταξύ της έκφρασης PD-L1 και της πρόγνωσης που παρατηρήθηκε σε όλες τις μελέτες μπορεί να οφείλεται στη χρήση διαφορετικών αντισωμάτων ή τιμών αποκοπής για θετικότητα PD-L1 ή διαφορές στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών (Steiniche et al., 2014).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εξέτασε τα αποτελέσματα από 11 μελέτες αντι-PD-1 / PD-L1 παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής KEYNOTE-001 του pembrolizumab, για την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας της έκφρασης PD-L1 σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Οι περιλαμβανόμενες μελέτες χρησιμοποίησαν ένα όριο 1% ή 5% για τον προσδιορισμό της θετικής κατάστασης PD-L1. Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης επιβεβαίωσαν ότι, ανεξάρτητα από το όριο που χρησιμοποιήθηκε, η θετικότητα PD-L1 προβλέπει υψηλότερη απόκριση (Abdel-Rahman, 2016).

Πρόγνωση για ασθενείς με μεταστάσεις εγκεφάλου

Ασθενείς με μελάνωμα με εγκεφαλικές μεταστάσεις που δεν έχουν υποστεί αγωγή ή ασθενείς που λαμβάνουν μόνο υποστηρικτική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, γενικά επιβιώνουν μόνο 1 έως 2 μήνες μετά τη διάγνωση εγκεφαλικών μεταστάσεων (Fife et al., 2004; Manon et al., 2005; Peruzzi and Chiocca, 2011; Sampson et al., 1998; Yu et al., 2002). Η συμβατική θεραπεία με ακτινοθεραπεία ολόκληρου του εγκεφάλου μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση σε μερικούς ασθενείς σε 3 έως 6 μήνες (Carella et al., 1980; Fife et al., 2004; Manon et al., 2005; Morris et al., 2004; Peruzzi and Chiocca, 2011; Sampson et al., 1998), εν μέρει λόγω ενός σχετικά χαμηλού ποσοστού απόκρισης μελανώματος σε ακτινοθεραπεία ολόκληρου του εγκεφάλου, με συρρίκνωση όγκου να παρατηρείται μόνο σε περίπου 40% έως 50% των ασθενών (Manon et al., 2005). Ωστόσο, αυτές οι απαντήσεις, όταν παρατηρηθούν, συνήθως δεν είναι έχουν διάρκεια (Flanigan et al., 2013).

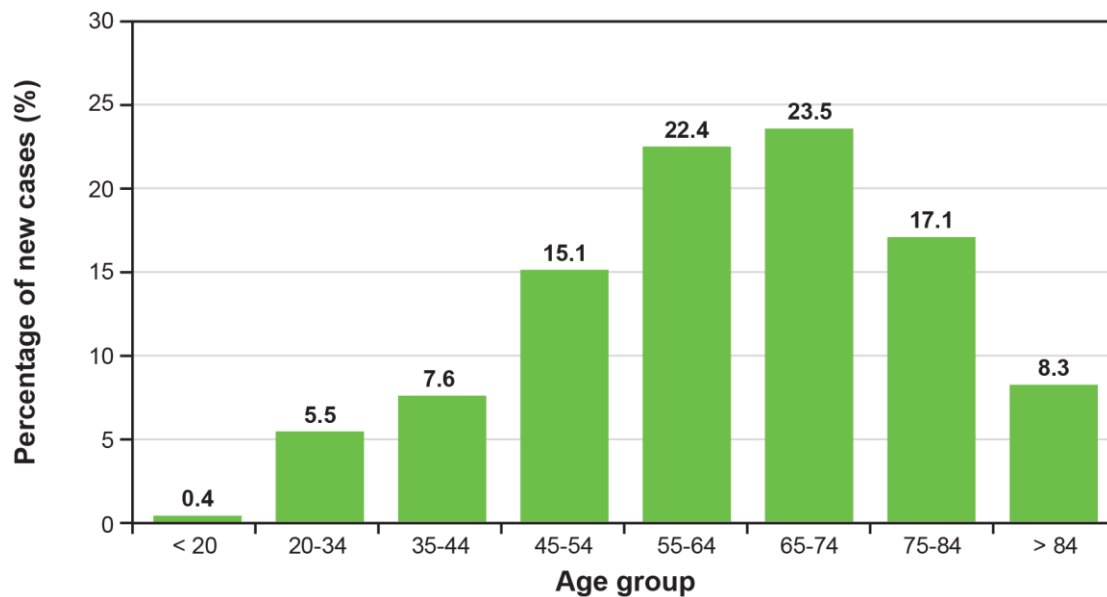
Οι Qian et al. (2013) αξιολόγησαν τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς σε σχέση με τη μετάσταση του εγκεφάλου στο χρόνο. Ανέλυσαν κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά που συλλέχθηκαν μελλοντικά κατά τη διάγνωση πρωτογενούς δερματικού μελανώματος από δύο βάσεις δεδομένων: το Melanoma Cooperative Group (MCG) (1972-1982) και το Interdisciplinary Melanoma Cooperative Group (IMCG) (2002-2009). Από τους 2.341 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 222 (9,5%) ανέπτυξαν εγκεφαλικές μεταστάσεις (διάμεση παρακολούθηση, 98 μήνες). Ο διάμεσος χρόνος για τις εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν 30,5 μήνες και η μέση επιβίωση μετά από εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν 4 μήνες. Αυξημένα HRs για εγκεφαλική μετάσταση βρέθηκαν μεταξύ παχύτερων (λογαριθμική τιμή σε χιλιοστά) (MCG: HR, 1,97, P < 0,0001; IMCG: HR, 1,31, P = 0,018), ελκώδη (MCG: HR, 1,93, P = 0,01, IMCG: HR, 3,14, P < 0,0001) και προχωρημένο στάδιο (MCG: HR, 2,08, P = 0,008, IMCG: HR, 2,56, P = 0,0002) πρωτογενή μελανώματα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το πρωτογενές πάχος του δέρματος, το εξέλκωμα και το στάδιο επικυρώθηκαν ως παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το χρόνο έως τη μετάσταση του εγκεφάλου μελανώματος (Qian et al., 2013).

Επιδημιολογία

Τύποι ατόμων που επηρεάζονται από το μελάνωμα

Σύμφωνα με στοιχεία για τις Ηνωμένες Πολιτείες από το SEER (NCI, 2010), το μελάνωμα είναι πιο συχνό στους άνδρες από τις γυναίκες και σε άτομα με λευκή επιδερμίδα και σε άτομα που έχουν εκτεθεί σε φυσικό ή τεχνητό ηλιακό φως (π.χ., μαυρίσματα) για μεγάλες χρονικές περιόδους. Υπάρχουν περισσότερες νέες περιπτώσεις μεταξύ των λευκών από οποιαδήποτε άλλη φυλετική ή εθνική ομάδα. Το μελάνωμα διαγιγνώσκεται συχνότερα σε άτομα ηλικίας 65 έως 74 ετών, με διάμεση ηλικία 64 ετών κατά τη διάγνωση (NCI, 2018c).

Διάγραμμα 12 : Ποσοστά νέων διαγνώσεων ανά ηλικιακή ομάδα



Διάγνωση

Οι περισσότερες νέες περιπτώσεις μελανώματος διαγιγνώσκονται όταν εντοπίζεται η νόσος και από τις υπόλοιπες περιπτώσεις, η συχνότητα εμφάνισης περιφερειακού μελανώματος είναι μόνο ελαφρώς υψηλότερη από την επίπτωση μεταστατικού μελανώματος. Η περιφερειακή νόσος κατά τη διάγνωση αντιπροσωπεύει το 5% έως 9% των περιπτώσεων μελανώματος, με το 4% έως 5% των νέων περιπτώσεων να έχουν μακρινές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση (Υπουργείο Υγείας Νέα Ζηλανδία, 2015; NCI, 2017; NCI, 2018d; NCRAS, 2015).

- Στη Νέα Ζηλανδία από το 1994 έως το 2011, το 85% των ασθενών είχαν τοπική νόσο κατά τη διάγνωση, το 6% είχαν περιφερειακή νόσο, το 5% είχαν μακρινή ασθένεια και το 5% είχαν μη σταδιακή νόσο (Υπουργείο Υγείας Νέα Ζηλανδία, 2015).
- Στην Αγγλία το 2013, το 5% των ασθενών με μελάνωμα διαγνώστηκαν στο στάδιο III και το 2% διαγνώστηκαν στο στάδιο IV (NCRAS, 2015).
- Στις ΗΠΑ από το 2006 έως το 2015, η περιφερειακή νόσος αντιπροσώπευε το 8,4% των περιπτώσεων, το μακρινό μελάνωμα εμφανίστηκε στο 4,2% των περιπτώσεων και το 4,0% των περιπτώσεων ήταν χωρίς στάδια, ενώ το υπόλοιπο 83,7% των περιπτώσεων εντοπίστηκε (NCI, 2018d).
- Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μελανώματος οφείλεται εν μέρει στην αυξημένη ευαισθητοποίηση του κοινού και σε καλύτερες μεθόδους ανίχνευσης, αλλά μπορεί επίσης να οφείλεται σε παράγοντες του τρόπου ζωής που οδηγούν σε μεγαλύτερη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (χρόνος έξω στον ήλιο, κρεβάτια μαυρίσματος) και εξάντληση του αποκλεισμού UV στρώση όζοντος (SkinVision, 2017; WHO, 2002; WHO, 2018)

Η παγκόσμια επίπτωση μελανώματος αυξάνεται. Σε παγκόσμιο επίπεδο, περίπου 232.000 νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο (Ferlay et al., 2013). Η συνολική επίπτωση μελανώματος είναι χαμηλή σε σύγκριση με άλλους καρκίνους. Οι 10 καρκίνοι με τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης είναι καρκίνος του μαστού, του προστάτη, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του τραχήλου της μήτρας, του στομάχου, του ήπατος, του μήκους του σώματος, των ωοθηκών και του οισοφάγου (Ferlay et al., 2013). Ο αριθμός των περιπτώσεων κακοήθους μελανώματος διπλασιάστηκε κάθε 7 έως 8 χρόνια τα τελευταία 40 χρόνια, κυρίως λόγω της σημαντικής αύξησης της συχνότητας εμφάνισης καρκίνων του δέρματος σε πληθυσμούς με ανοιχτόχρωμο δέρμα από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 (ΠΟΥ, 2012). Περίπου το 4% όλων των περιπτώσεων μελανώματος διαγιγνώσκονται στο μακρινό στάδιο (δηλ. Ο καρκίνος έχει μετασταθεί - στάδιο IV μελάνωμα) (NCI, 2010).

Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ υπολόγισαν τον πιθανό αριθμό περιπτώσεων μελανώματος έως το 2030 που θα αποφευχθούν εάν εφαρμοστεί ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα πρόληψης καρκίνου του δέρματος στις ΗΠΑ. (Guy et al., 2015).

Περιφερειακές και εθνικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης μελανώματος

Η συχνότητα εμφάνισης μελανώματος συνέχισε να αυξάνεται, ειδικά σε άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα που ζουν σε χώρες όπως η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία, τα οποία έχουν τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης στον κόσμο (IARC, 2014). Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης ατόμων με ανοιχτόχρωμο δέρμα από τις σκανδιναβικές χώρες, το Ηνωμένο Βασίλειο και τις Ηνωμένες Πολιτείες έχει επίσης αυξηθεί. Αν και μέρος αυτής της αύξησης μπορεί να οφείλεται στη μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση του κοινού και στην καλύτερη ανίχνευση της νόσου, μέρος μπορεί να οφείλεται σε παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως διακοπές στον ήλιο, ηλιοθεραπεία, χρήση κρεβατιών μαυρίσματος και έμφαση στις υπαίθριες δραστηριότητες. Επιπλέον, η εξάντληση της στιβάδας του όζοντος πιθανότατα έπαιξε ρόλο, καθώς αυτό επιτρέπει περισσότερη υπεριώδη ακτινοβολία να φτάσει στην επιφάνεια της Γης (SkinVision, 2017; WHO, 2002; WHO, 2018). Τα ποσοστά επίπτωσης παρέμειναν σχετικά σταθερά και είναι πολύ χαμηλότερα στους μαύρους, καθώς έχουν πιο φυσική προστασία έναντι του μελανώματος. Ωστόσο, οι μαύροι τείνουν να έχουν πιο προχωρημένο μελάνωμα κατά την παρουσίαση σε σύγκριση με τους λευκούς, πιθανώς λόγω παραγόντων όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η ευαισθητοποίηση για τον καρκίνο του δέρματος και οι πολιτιστικές και κοινωνικές αξίες, οι οποίες μπορεί τελικά να επηρεάσουν το στάδιο του μελανώματος κατά τη διάγνωση (Hu et al. , 2009).

Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο έχει αναπτύξει εκτιμήσεις για τη συχνότητα, τη θνησιμότητα και τον επιπολασμό του μελανώματος στο έργο GLOBOCAN 2012 (IARC, 2014). Ο Πίνακας που ακολουθεί συνοψίζει αυτά τα δεδομένα σε παγκόσμιο επίπεδο και για ορισμένες βασικές χώρες. Τα δεδομένα για κάθε χώρα ταξινομούνται σύμφωνα με το ποσοστό επίπτωσης, δείχνοντας ότι η Νέα Ζηλανδία και η Αυστραλία (με μπλε χρώμα) έχουν τα υψηλότερα ποσοστά συχνότητας, θνησιμότητας σε οριζοντα 5 ετών στον κόσμο, ακολουθούμενα από τις σκανδιναβικές χώρες, το Ηνωμένο Βασίλειο και οι Ηνωμένες Πολιτείες.

Πίνακας 2: Εκτιμώμενη παγκόσμια και ειδική ανά χώρα επίπτωση, θνησιμότητα και 5 ετής επίπτωση μελανώματος του δέρματος (και στα δύο φύλλα σε όλα τα στάδια)

	Incidence			Mortality			5-Year Prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Global	232,130	1.6	3.0	55,489	0.7	0.7	869,754	2.7	16.8
New Zealand	2,473	11.6	35.8	377	4.4	4.7	9,923	15.9	279.3
Australia	12,265	10.1	34.9	1,642	3.8	4.0	49,121	13.7	264.7
Sweden	2,911	5.8	18.0	565	2.6	2.8	12,088	7.7	152.8
Norway	1,506	5.3	18.8	325	3.1	3.6	6,247	7.7	154.6
Denmark	1,596	4.4	19.2	228	1.5	2.1	6,443	7.0	140.1
United Kingdom	14,445	4.4	14.6	2,195	1.4	1.8	57,163	6.9	110.2
United States	69,109	4.3	14.3	10,224	1.7	1.9	281,577	5.9	111.6
Finland	1,208	4.2	12.6	220	1.9	1.9	4,846	5.8	107.4
Germany	16,884	3.4	11.4	2,671	1.2	1.4	66,997	4.8	94.2
Canada	5,382	3.0	9.6	1,119	1.5	1.8	21,993	4.1	75.8
Italy	10,012	2.8	11.4	1,807	1.1	1.4	40,248	4.0	76.9
France	9,871	2.7	10.2	1,831	1.2	1.5	39,533	3.5	76.3
Spain	5,004	2.3	6.9	967	0.9	1.0	19,792	3.4	49.9
Russia	8,717	1.9	4.1	3,632	1.2	1.6	30,786	2.8	25.6
Brazil	6,172	1.4	2.8	1,952	0.9	0.9	17,021	1.6	11.4
Mexico	2,031	1.4	1.8	612	0.8	0.5	5,755	1.6	6.9
China	9,814	0.3	0.6	6,154	0.3	0.3	23,878	0.5	2.2
Japan	1,371	0.2	0.6	691	0.2	0.2	4,753	0.2	4.3
Venezuela	317	0.8	1.1	115	0.5	0.4	884	0.9	4.2

Ηνωμένο Βασίλειο

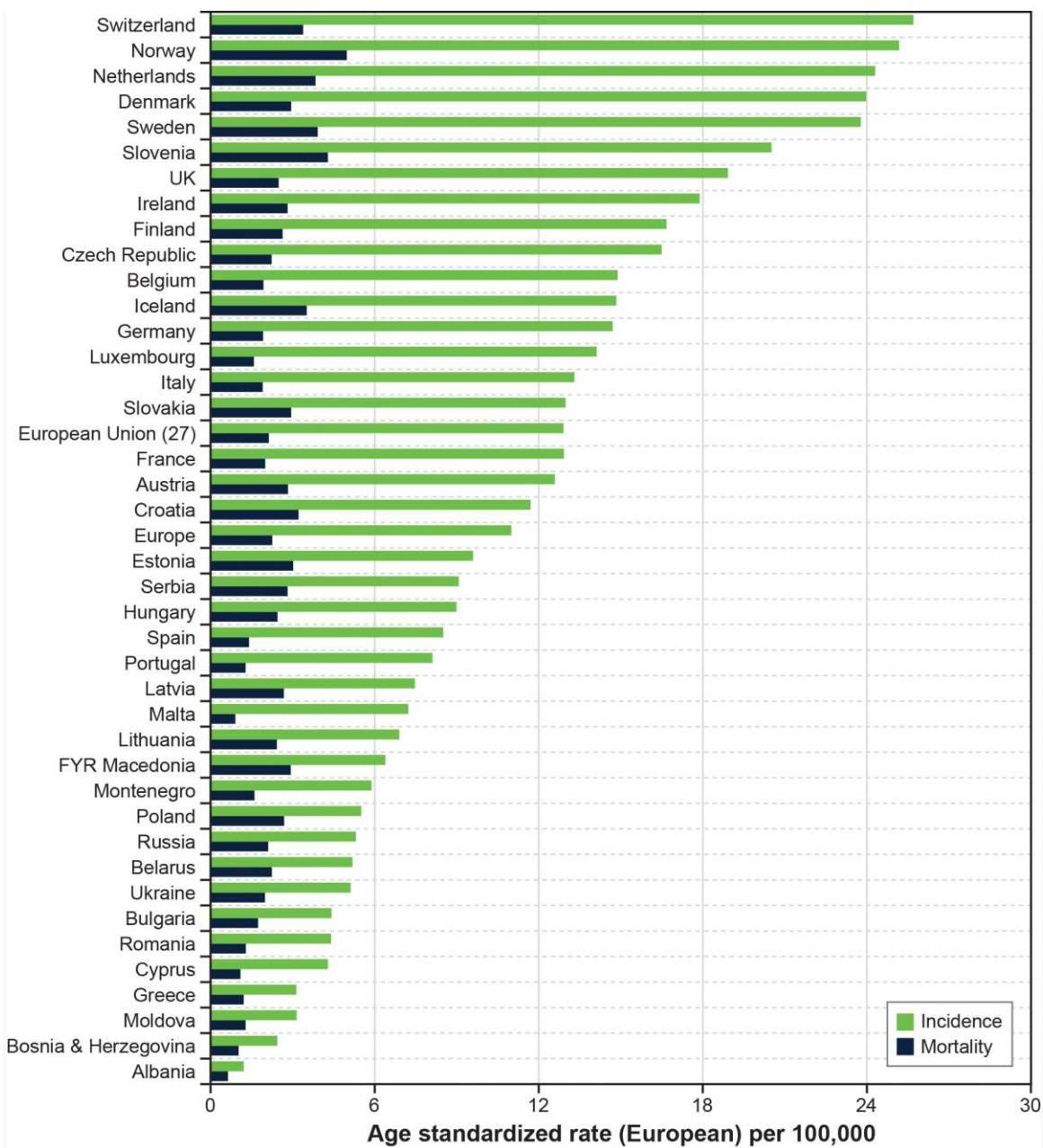
Το μελάνωμα είναι ο πέμπτος πιο κοινός καρκίνος στο Ηνωμένο Βασίλειο για άνδρες και γυναίκες και έχει αυξηθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο από το 1993-2015 (Cancer Research UK, 2018). Μια μελέτη των τάσεων από το 1960 έως το 1997 και παρατηρήθηκαν περιπτώσεις το 2010 έδειξε ότι μέρος της αύξησης μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη παρακολούθηση και έγκαιρη ανίχνευση, καθώς και αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια, θεωρούνται ότι συνδέονται με αλλαγές στη συμπεριφορά που σχετίζεται με τον ήλιο, όπως ως αύξηση της συχνότητας των διακοπών στο εξωτερικό με την πάροδο του χρόνου. Περίπου το 86% των κακοήθων μελανωμάτων στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2010 συνδέθηκαν με έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία από τον ήλιο και τις ξαπλώστρες (Parkin et al., 2011)

Το 2010 στο Ηνωμένο Βασίλειο, εκτιμήθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθους μελανώματος σε όλη τη ζωή ήταν 1 στους 52 για τους άνδρες και 1 στους 54 για τις γυναίκες (Cancer Research UK, 2018). Σύμφωνα με στοιχεία που παρουσίασε η Cancer Research UK, υπήρχαν 15.906 νέες περιπτώσεις κακοήθους μελανώματος στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2015 (Cancer Research UK, 2018). Το 2014 στο Ηνωμένο Βασίλειο, 2.459 άτομα πέθαναν από μελάνωμα, αντιπροσωπεύοντας το 2% όλων των θανάτων από καρκίνο (Cancer Research UK, 2018).

EUCAN 2012

Στην Ευρώπη, στοιχεία από το EUCAN 2012 δείχνουν ότι η Ελβετία και οι Σκανδιναβικές Χώρες συγκαταλέγονται μεταξύ εκείνων με την υψηλότερη εκτιμώμενη συχνότητα και θνησιμότητα από μελάνωμα. Από το EU5 (Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο), το Ηνωμένο Βασίλειο έχει τη μεγαλύτερη συχνότητα και θνησιμότητα.

Διάγραμμα 13: Εκτιμώμενη συχνότητα και θνησιμότητα από κακοήθες μελάνωμα δέρματος και στα δύο φύλα στην Ευρώπη, 2012



Χρόνια ζωής που χάθηκαν λόγω μελανώματος

Οι Thiam et al. (2016) χρησιμοποίησαν δεδομένα σχετικά με τη γενική αύξηση του πληθυσμού, τη συχνότητα μελανώματος και τη θνησιμότητα από το GLOBOCAN 2008 για την εκτίμηση των χρόνων ζωής που χάθηκαν με προχωρημένο μελάνωμα σε 12 χώρες (Αυστραλία, Βραζιλία, Καναδάς, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία, Μεξικό, τις Κάτω Χώρες, τη Σουηδία, το Ηνωμένο

Βασιλείο και τις ΗΠΑ). Τα δεδομένα για το προσδόκιμο ζωής χωρίς ασθένειες συγκεντρώθηκαν από τις στατιστικές υπηρεσίες των χωρών. Τα δεδομένα επιβίωσης ανά στάδιο βασίστηκαν σε μια βάση δεδομένων των ΗΠΑ, επειδή δεν ήταν διαθέσιμες πληροφορίες για κάθε χώρα. Το προσδόκιμο ζωής με προχωρημένο μελάνωμα υπολογίστηκε με εκτίμηση ενός ετήσιου ποσοστού θνησιμότητας για προσδόκιμο ζωής χωρίς ασθένειες και στη συνέχεια εφαρμογή αυτού του ποσοστού θνησιμότητας για τον υπολογισμό του προσδόκιμου ζωής με την ασθένεια. Τα χρόνια απώλειας ζωής υπολογίστηκαν από τη διαφορά στο προσδόκιμο ζωής με και χωρίς προχωρημένο μελάνωμα. Σε επίπεδο πληθυσμού, αυτό πολλαπλασιάστηκε επίσης με τις εκτιμήσεις επικράτησης και αύξησης του πληθυσμού. Ο Πίνακας που ακολουθεί δείχνει τα χρόνια ζωής που χάθηκαν ανά ασθενή στις 12 χώρες.

Πίνακας 3: Χρόνια ζωής που χάθηκαν ανά ασθενή λόγω προχωρημένου μελανώματος σε 12 χώρες, 2014

Country	Men	Women	All Patients
Australia	19.9	22.7	21.3
Brazil	16.3	19.8	18.1
Canada	19.4	22.3	20.9
France	18.8	23.1	21.1
Germany	18.3	20.8	19.6
Italy	19.3	22.7	21.0
Mexico	17.2	19.0	18.1
Netherlands	18.5	21.5	20.0
Spain	19.2	23.1	21.2
Sweden	19.4	22.0	20.7
United Kingdom	18.7	21.2	20.0
United States	17.9	20.6	19.3

Θεραπευτική αντιμετώπιση και επιλογές για το προχωρημένο μελάνωμα

Ιστορικά, οι επιλογές θεραπείας για το προχωρημένο μελάνωμα δεν ήταν πολύ αποτελεσματικές, με αποτέλεσμα χαμηλά ποσοστά μακροπρόθεσμης επιβίωσης (Shah and Dronca, 2014). Η χειρουργική επέμβαση προορίζεται γενικά για ασθενείς με μικρό αριθμό βλαβών ή ως ανακουφιστικό μέτρο (Andrews and Holden, 2012). Η παραδοσιακή χημειοθεραπεία και οι χειρουργικές επιλογές δεν έχουν αποδειχθεί πολύ χρήσιμες (Andrews and Holden, 2012). Η ακτινοθεραπεία θεωρείται επίσης παρηγορητική (Andrews and Holden, 2012).

Επιλογές θεραπείας για προχωρημένο μελάνωμα

Πίνακας 4: Θεραπευτικές Επιλογές για προχωρημένο Μελάνωμα

Θεραπεία	Δραστικές Ουσίες	Περιγραφή
Anti-PD-1 μονοκλωνικό αντίσωμα	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab ▪ Nivolumab ▪ Nivolumab + ipilimumab combination therapy 	<p>Το Pembrolizumab είναι ένα εξαιρετικά επιλεκτικό, εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό ισότυπο IgG4-κάπα έναντι του PD-1.</p> <p>Το Nivolumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο IgG4 PD-1 αντίσωμα αναστολέα σημείου ελέγχου που αποκλείει επιλεκτικά την αλληλεπίδραση του υποδοχέα PD-1 με τους δύο γνωστούς προγραμματισμένους συνδετήρες θανάτου, PD-L1 και PD-L2. Η θεραπεία συνδυασμού με nivolumab + ipilimumab εγκρίθηκε στις ΗΠΑ τον Σεπτέμβριο του 2015.</p>
Στοχευμένη Θεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vemurafenib ▪ Dabrafenib ▪ Trametinib ▪ Dabrafenib + trametinib combination 	<p>Το Vemurafenib και το dabrafenib είναι αναστολείς της κινάσης BRAF που στοχεύουν στο μελάνωμα του μεταλλαγμένου V600.</p> <p>Το Trametinib είναι ένας αναστολέας ενεργοποιημένης με μιτογόνο εξωκυτταρικής κινάσης (MEK).</p> <p>Το Cobimetinib είναι αναστρέψιμος αναστολέας της ενεργοποιημένης με μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) / MEK1 και MEK2.</p>
Ανοσοθεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> ▪ High-dose IL-2 ▪ Ipilimumab ▪ Talimogene laherparepvec (T-VEC) 	<p>Ιστορικά, η IL-2 ήταν η τυπική θεραπεία για μεταστατική νόσο.</p> <p>Το Ipilimumab είναι ένα ανασυνδυασμένο, ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με το κυτταροτοξικό αντιγόνο 4 που σχετίζεται με T-λεμφοκύτταρα (CTLA-4).</p> <p>Το T-VEC είναι μια ενδοκοιλιακή ογκολυτική ανοσοθεραπεία που αποτελείται από έναν γενετικά τροποποιημένο εξασθενημένο ιό απλού έρπητα τύπου 1 (HSV-1) του στελέχους JS-1.</p>
Χημειοθεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dacarbazine ▪ Temozolomide (off-label) ▪ Fotemustine 	<p>Χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για ανοσοθεραπεία ή έχουν προχωρήσει μετά τη θεραπεία με άλλες κατάλληλες επιλογές.</p>

Θεραπεία	Δραστικές Ουσίες	Περιγραφή
Χειρουργείο	—	Χρησιμοποιείται κυρίως για εντοπισμένη ασθένεια αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μεταστατική νόσο ως επιλογή για καθυστέρηση της συστηματικής θεραπείας, ειδικά εάν ο ασθενής έχει πολύ περιορισμένο αριθμό μεταστάσεων. Μπορεί να είναι μια επιλογή για την εξάλειψη των υπολειπόμενων ασθενειών μετά από καλή ανταπόκριση στη συστηματική θεραπεία.
Ακτινοθεραπεία	—	Παρηγορητική θεραπεία για τοπικές ασθένειες. Η θεραπεία ακτινοβολίας ολόκληρου του εγκεφάλου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παράταση της επιβίωσης, ειδικά σε ασθενείς των οποίων ο όγκος ο οποίος είναι έξω από τον εγκέφαλο ελέγχεται.

Sources: Anforth et al. (2012); Cobimetinib prescribing information (2016); Flaherty et al. (2012b); Opdivo prescribing information (2018); Ott and Hodi (2016); Robert et al. (2015b); Robert et al. (2014); Semlitsch et al. (2013); Yervoy prescribing information (2018).

Το αρχικό ορόσημο στη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος σημειώθηκε το 1975, με την έγκριση της δακαρβαζίνης. Έκτοτε, η δακαρβαζίνη ήταν η κύρια θεραπεία αναφοράς σε αυτήν την ένδειξη (Shah and Dronca, 2014). Η IL-2 υψηλής δόσης εγκρίθηκε για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα το 1998 (Dillman et al., 2012). Μέχρι πρόσφατα, η δακαρβαζίνη και η IL-2 υψηλής δόσης ήταν οι μόνες διαθέσιμες επιλογές θεραπείας για το προχωρημένο μελάνωμα. Η απόκριση στη δακαρβαζίνη γενικά δεν διατηρείται και δεν υπάρχει βελτίωση στο λειτουργικό σύστημα, ενώ η IL-2 σχετίζεται με σημαντική τοξικότητα και προορίζεται για ασθενείς χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες (Banaszynski and Kolesar, 2013). Μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από 150 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για εγχύσεις IL-2 μεταξύ Μαΐου 1987 και Απριλίου 2010 αξιολόγησε τη μακροχρόνια επιβίωση με IL-2 και διαπίστωσε διάμεση επιβίωση 15,6 μηνών, με ποσοστό επιβίωσης 5 ετών 20% (Dillman et al., 2012).

Συνδυαστικά διαδοχικά σχήματα βιοχημειοθεραπείας (π.χ. δακαρβαζίνη, σισπλατίνη, βινβλαστίνη συν IL-2 και IFN) έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος, αλλά αυτή η στρατηγική σχετίζεται με μεγαλύτερη τοξικότητα, χωρίς σημαντικό όφελος στο λειτουργικό σύστημα σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο (Andrews and Holden, 2012).

Η εισαγωγή νεότερων στοχευμένων παραγόντων βελτίωσε την πρόγνωση του προχωρημένου μελανώματος, αλλά οι απαντήσεις είναι ότι τα βραχυπρόθεσμα και τα μακροπρόθεσμα κέρδη επιβίωσης εξακολουθούν να αποτελούν πρόκληση (Shah and Dronca, 2014). Οι πιο σημαντικές πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία του μελανώματος έχουν συμβεί τα τελευταία 10 χρόνια, με την έγκριση στοχευμένων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, nivolumab και pembrolizumab.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται φάρμακα εγκεκριμένα για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος.

Εγκεκριμένα Φάρμακα για τη Θεραπεία του Προχωρημένου Μελανώματος

Στον παρακάτω πίνακα περιγράφονται οι θεραπείες που είναι πλέον διαθέσιμες για την αντιμετώπιση του μελανώματος σύμφωνα με την έγκριση που έχουν λάβει από τους αρμόδιους οργανισμούς, όπως ο EMA και ο FDA.

Πίνακας 5: Εγκεκριμένες θεραπείες για το προχωρημένο μελάνωμα

Medication Approved – US Indications	Other Countries Where Agent is Approved for Metastatic Melanoma	Mechanism of Action	Treatment Effects in Disease	Potential Side Effects	Additional Info
Pembrolizumab KEYTRUDA US prescribing information (2018) Unresectable or metastatic melanoma	EU: advanced (unresectable or metastatic melanoma) (EMA, 2018e)	Programmed death receptor-1 (PD-1)– blocking antibody (KEYTRUDA US prescribing information, 2018)	Ipilimumab-naive <ul style="list-style-type: none"> ▪ KEYTRUDA 10 mg/kg Q3W –ORR: 33% –PFS: 57% –OS: 33% ▪ KEYTRUDA 10 mg/kg Q2W –ORR: 34% –PFS: 56% –OS: 30% ▪ In pooled KEYTRUDA arms at median follow-up of 33.9 months –OS: 50% for pembrolizumab (vs. 39% for ipilimumab) –Median OS was 32.3 month 	Most common adverse reactions (reported in ≥ 20% of patients) were fatigue, musculoskeletal pain, decreased appetite, pruritus, diarrhea, nausea, rash, pyrexia, cough, dyspnea, constipation, pain, and abdominal pain (KEYTRUDA US prescribing information, 2018)	

Medication Approved – US Indications	Other Countries Where Agent is Approved for Metastatic Melanoma	Mechanism of Action	Treatment Effects in Disease	Potential Side Effects	Additional Info
			<p>s (vs. 15.9 months for ipilimumab arm) (Robert et al., 2017)</p> <p>Ipilimumab-refractory</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ KEYTRUDA 2 mg/kg Q3W <ul style="list-style-type: none"> –ORR: 21% –PFS: 72% –OS: 68% ▪ KEYTRUDA 10 mg/kg Q3W <ul style="list-style-type: none"> –ORR: 25% –PFS: 70% –OS: 65% 		

<p>Nivolumab (Opdivo prescribing information, 2018)</p> <p><i>BRAF</i> V600 wild-type unresectable or metastatic melanoma, as a single agent.</p> <p><i>BRAF</i> V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma, as a single agent. This indication is approved under accelerated approval based on PFS. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.</p> <p>Unresectable or metastatic melanoma, in combination with ipilimumab. This indication is approved under accelerated approval based on PFS. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.</p>	<p>EU: Approved as monotherapy or in combination with ipilimumab for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults (EMA, 2018g).</p>	<p>Programme d death receptor-1 (PD-1) blocking antibody (Opdivo prescribing information , 2018).</p>	<p>Previously treated metastatic melanoma: ORR 32% (Opdivo prescribing information, 2018).</p> <p>Previously untreated metastatic melanoma (Opdivo prescribing information, 2018):</p> <p>Monotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS 50% ▪ Median PFS 5.1 ▪ HR, 0.43 (0.34-0.56) ▪ ORR 34% <p>Combination with ipilimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Median PFS 11.5 months ORR 50% 	<p>Most common ($\geq 20\%$) AEs (Opdivo prescribing information, 2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Opdivo as a single agent: fatigue, rash, musculoskeletal pain, pruritus, diarrhea, nausea, asthenia, cough, dyspnea, constipation, decreased appetite, back pain, arthralgia, upper respiratory tract infection, pyrexia, headache and abdominal pain. <p>Opdivo with ipilimumab: fatigue, rash, diarrhea, nausea, pyrexia, vomiting, and dyspnea.</p>	<p>Toxicity is increased with combination treatment (Larkin et al., 2017; Larkin et al., 2015b).</p>
---	---	---	--	--	--

Medication Approved – US Indications	Other Countries Where Agent is Approved for Metastatic Melanoma	Mechanism of Action	Treatment Effects in Disease	Potential Side Effects	Additional Info
<p>Dacarbazine (Dacarbazine prescribing information, 2015)</p> <p>Metastatic malignant melanoma</p>	<p>EU: metastatic malignant melanoma (EMA, 2002).</p>	<p>Exact mechanism of action not known; there are 3 hypotheses (Dacarbazine prescribing information, 2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition of DNA synthesis by acting as a purine analog ▪ Action as an alkylating agent ▪ Interaction with sulfhydryl groups 	<p>Response rates observed with single-agent dacarbazine chemotherapy range from 15%-25% (Middleton et al., 2000); CRs are rare (5% of cases) and short in duration (3-6 months) (Middleton et al., 2000).</p>	<p>Pain, nausea, constipation, vomiting, thrombocytopenia, leukopenia or neutropenia, and anemia (Middleton et al., 2000).</p>	<p>Low toxicity/well tolerated but minimally effective/limited progression-free survival (Andrews and Holden, 2012).</p>

Medication Approved – US Indications	Other Countries Where Agent is Approved for Metastatic Melanoma	Mechanism of Action	Treatment Effects in Disease	Potential Side Effects	Additional Info
<p>Interleukin-2 (Proleukin prescribing information, 2015; Shah and Dronca, 2014)</p> <p>Metastatic melanoma</p>	<p>—</p>	<p>Unknown (Proleukin prescribing information, 2015)</p>	<p>ORR: 16%; CR, 6%; PR, 10% (Proleukin prescribing information, 2015; Shah and Dronca, 2014).</p>	<p>Significant dose-dependent toxicity (Proleukin prescribing information, 2015; Shah and Dronca, 2014): hypotension, diarrhea, vomiting, chills, bilirubinemia, rash, dyspnea, and oliguria; associated with capillary (vascular) leak syndrome, impaired neutrophil function, and increased risk of disseminated infection.</p>	<p>High toxicity, limited efficacy; for use in highly selected patients (Andrews and Holden, 2012).</p>
<p>Ipilimumab (Yervoy prescribing information, 2018)</p> <p>Indicated for treatment of unresectable or metastatic melanoma in adults and pediatric patients 12 years and older.</p> <p>Unresectable or metastatic melanoma (first-line treatment (Della Vittoria Scarpati et al., 2014))</p>	<p>EU: Indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults and adolescents 12 years of age and older (EMA, 2018i)</p>	<p>Human CTLA-4–blocking antibody: Ipilimumab binds to CTLA-4 to block the interaction of CTLA-4 with its ligands (CD80/CD86); blockade of CTLA-4 augments T-cell activation and proliferation (Yervoy prescribing information, 2018)</p>	<p>BORR: 10.9%; median OS, 10 months (Yervoy prescribing information, 2018)</p>	<p>Most common adverse reactions (≥ 5%) as monotherapy include fatigue, diarrhea, pruritus, rash, and colitis (Yervoy prescribing information, 2018).</p> <p>Additional common adverse reactions at the 10 mg/kg dose (≥ 5%) include nausea, vomiting, headache, weight loss, pyrexia, decreased appetite, and insomnia (Yervoy prescribing information, 2018).</p> <p>Most common adverse reactions (≥ 20%) in combination with nivolumab include fatigue, rash, diarrhea, musculoskeletal pain, pruritus, nausea, cough, pyrexia, arthralgia, and decrease appetite (Yervoy</p>	<p>Improves 1-year and 2-year OS; issues with autoimmune-related adverse events (Andrews and Holden, 2012).</p>

Medication Approved – US Indications	Other Countries Where Agent is Approved for Metastatic Melanoma	Mechanism of Action	Treatment Effects in Disease	Potential Side Effects	Additional Info
				<p>prescribing information, 2018).</p> <p>Immune-mediated reactions involving any organ system are a particular concern in clinical studies. Approximately 10%-26% of patients have experienced severe (at least grade 3) autoimmune-related events, including diarrhea/colitis, rash, hypothyroidism, hypopituitarism, hypophysitis, and adrenal insufficiency (Ma and Armstrong, 2014; Shah and Dronca, 2014).</p>	

<p>Vemurafenib (Zelboraf prescribing information, 2017)</p> <p>Patients with unresectable or metastatic melanoma with <i>BRAF</i> V600E mutation as detected by an FDA-approved test.</p> <p>Not indicated for treatment of patients with wild-type <i>BRAF</i> melanoma.</p>	<p>EU: Approved as monotherapy for the treatment of patients with <i>BRAF</i> V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (EMA, 2018j).</p> <p>Australia: Registered by the Therapeutic Goods Administration on May 10, 2012, for first-line treatment of V600 <i>BRAF</i> mutation-positive, unresectable stage IIIc or stage IV melanoma; however, reimbursement under the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) has not occurred after the drug's Australian marketer, Roche, withdrew from proceedings</p>	<p>Inhibits some mutated forms of <i>BRAF</i> serine-threonine kinase, including <i>BRAF</i> V600E (Zelboraf prescribing information, 2017).</p>	<p>Treatment-naive patients: BORR, 48.4%; CR, 0.9%; PR, 47.4%. Median OS, 13.6 months (Zelboraf prescribing information, 2017).</p> <p>Treatment-experienced patients: BORR, 52%; CR, 2.3%; PR, 50.0%; median time to response, 1.4 months, with 75% of responses occurring by month 1.6 of treatment; median duration of response, 6.5 months (Zelboraf prescribing information, 2017).</p>	<p>Most common adverse events ($\geq 30\%$) include arthralgia, rash, alopecia, fatigue, photosensitivity reaction, nausea, pruritus, and skin papilloma (Zelboraf prescribing information, 2017).</p> <p>May promote malignancies associated with activation of RAS through mutation or other mechanisms (e.g., keratoacanthomas and cutaneous squamous cell carcinoma) (Ma and Armstrong, 2014; Zelboraf prescribing information, 2017)</p>	<p>Rapid response, improved 6-month OS and PFS; lacks durability (Andrews and Holden, 2012).</p>
---	--	--	--	--	--

Medication Approved – US Indications	Other Countries Where Agent is Approved for Metastatic Melanoma	Mechanism of Action	Treatment Effects in Disease	Potential Side Effects	Additional Info
	(Brown and Long, 2014).				

<p>Dabrafenib (Tafinlar prescribing information, 2018)</p> <p>As a single agent, for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test.</p> <p>Approved in combination with trametinib for patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test.</p> <p>Not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma.</p>	<p>EU: Approved as monotherapy for patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation (EMA, 2018h).</p>	<p>Inhibits some mutated forms of BRAF kinases such as BRAF V600E, BRAF V600K, and BRAF V600D enzymes; also inhibits wild-type BRAF and CRAF kinases (Tafinlar prescribing information, 2018).</p>	<p>BRAF V600E mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (monotherapy): ORR, 52%; CR, 3%; PR, 48%; median duration of response, 5.6 months (Tafinlar prescribing information, 2018).</p> <p>BRAF V600E or V600K unresectable or metastatic melanoma, IRC response rates (monotherapy): ORR, 51%; CR, 8%; PR, 42%; median duration of response, 9.2 months (Tafinlar prescribing information, 2018).</p> <p>Combination with trametinib: ORR, 66%; CR, 10%; PR, 56%; median duration of response, 9.2 months (Tafinlar prescribing information, 2018).</p>	<p>Most common adverse reactions ($\geq 20\%$) with monotherapy: hyperkeratosis, headache, pyrexia, arthralgia, papilloma, alopecia, and palmar plantar erythrodysesthesia syndrome (Tafinlar prescribing information, 2018).</p> <p>Most common adverse reactions ($\geq 20\%$) with combination with trametinib for unresectable or metastatic melanoma include pyrexia, rash, chills, headache, arthralgia, and cough (Tafinlar prescribing information, 2018).</p> <p>New primary malignancies, cutaneous and noncutaneous: can occur when dabrafenib is administered as a single agent or with trametinib. Monitor patients for new malignancies prior to, or while on, therapy and following discontinuation of treatment (Tafinlar prescribing information, 2018).</p>	
---	---	--	--	---	--

Medication Approved – US Indications	Other Countries Where Agent is Approved for Metastatic Melanoma	Mechanism of Action	Treatment Effects in Disease	Potential Side Effects	Additional Info
			information, 2018).		
<p>Trametinib (Mekinist US prescribing information, 2018)</p> <p>Approved as a single agent and in combination with dabrafenib for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with <i>BRAF</i> V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test.</p> <p>Trametinib is not indicated for treatment of patients who have received prior BRAF inhibitor therapy.</p>	<p>EU: Approved as monotherapy or in combination with dabrafenib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a <i>BRAF</i> V600 mutation (EMA, 2018f).</p>	<p>Reversible inhibitor of MEK1 and MEK2 activation and of MEK1 and MEK2 kinase activity; trametinib inhibits <i>BRAF</i> V600 mutation-positive melanoma cell growth; trametinib and dabrafenib target 2 different tyrosine kinases in the RAS/RAF/MEK/ERK pathway (Mekinist US prescribing information, 2018).</p>	<p><i>BRAF</i> V600E or V600K mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (monotherapy):</p> <p>ORR, 22%; CR, 2%; PR, 20%; median duration of response, 5.5 months (Mekinist US prescribing information, 2018).</p> <p>Combination with dabrafenib:</p> <p>ORR, 66%; CR, 10%; PR, 56%; median duration of response, 9.2 months (Mekinist US prescribing information, 2018).</p>	<p>Most common ($\geq 20\%$) with monotherapy: rash, diarrhea, and lymphedema (Mekinist US prescribing information, 2018).</p> <p>Most common adverse events ($\geq 20\%$) with combination with dabrafenib for unresectable or metastatic melanoma include pyrexia, nausea, rash, chills, diarrhea, vomiting, hypertension, and peripheral edema (Mekinist US prescribing information, 2018).</p> <p>New primary malignancies, cutaneous and noncutaneous, can occur when trametinib is used with dabrafenib. Monitor patients for new malignancies prior to initiation of therapy, while on therapy, and following discontinuation of treatment (Mekinist US prescribing information, 2018).</p>	

Medication Approved – US Indications	Other Countries Where Agent is Approved for Metastatic Melanoma	Mechanism of Action	Treatment Effects in Disease	Potential Side Effects	Additional Info
<p>Talimogene laherparepvec (Imlygic prescribing information, 2017)</p> <p>Local treatment of unresectable cutaneous, subcutaneous, and nodal lesions in patients with melanoma recurrent after initial surgery.</p> <p>Limitations of use: has not been shown to improve overall survival or have an effect on visceral metastases.</p>	<p>EU: Indicated for the treatment of adults with unresectable melanoma that is regionally or distantly metastatic with no bone, brain, lung or other visceral disease (EMA, 2018c).</p>	<p>Genetically modified to replicate within tumors and to produce the immune-stimulatory protein GM-CSF; causes lysis of tumors, followed by release of tumor-derived antigens, which together with virally derived GM-CSF may promote an antitumor immune response. However, the exact mechanism of action is unknown (Imlygic prescribing information, 2017).</p>	<p>Durable response rate (% of patients with complete response or partial response maintained continuously for a minimum of 6 months): 16.3%. Median time to response: 4.1 months (range, 1.2-16.7) (Imlygic prescribing information, 2017).</p>	<p>Most commonly reported adverse drug reactions ($\geq 25\%$) include fatigue, chills, pyrexia, nausea, influenza-like illness, and injection-site pain (Imlygic prescribing information, 2017).</p>	

Medication Approved – US Indications	Other Countries Where Agent is Approved for Metastatic Melanoma	Mechanism of Action	Treatment Effects in Disease	Potential Side Effects	Additional Info
<p>Cobimetinib (Cobimetinib prescribing information, 2016)</p> <p>Patients with unresectable or metastatic melanoma with a <i>BRAF V600E</i> or <i>V600K</i> mutation, in combination with vemurafenib.</p>	<p>EU: Indicated for use in combination with vemurafenib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a <i>BRAF V600</i> mutation (EMA, 2018a).</p>	<p>Reversible inhibitor of mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2. MEK proteins are upstream regulators of the extracellular signal-related kinase (ERK) pathway, which promotes cellular proliferation (Cobimetinib prescribing information, 2016).</p>	<p>Median PFS: 12.3 months (95% CI, 9.5-13.4); HR, 0.56 (95% CI, 0.45-0.70).</p> <p>Median OS: not estimable (95% CI, 20.7, NE); HR, 0.63 (95% CI, 0.47-0.85).</p> <p>ORR: 70% (Cobimetinib prescribing information, 2016).</p>	<p>Most common adverse reactions ($\geq 20\%$): diarrhea, photosensitivity reaction, nausea, pyrexia, and vomiting (Cobimetinib prescribing information, 2016).</p>	<p>Confirm the presence of <i>BRAF V600E</i> or <i>V600K</i> mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with cobimetinib (Cobimetinib prescribing information, 2016).</p>

Μέχρι να είναι διαθέσιμα φάρμακα που αναπτύχθηκαν πρόσφατα, η πρόγνωση για το προχωρημένο μελάνωμα ήταν δυσσοίωνη, με 5ετή πρόβλεψη στο 15% έως 20% (American Cancer Society, 2016). Έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος τα τελευταία χρόνια.

Ο Πίνακας που ακολουθεί, δείχνει τα ποσοστά επιβίωσης με τις τρέχουσες εγκεκριμένες θεραπείες για προχωρημένο μελάνωμα.

Συνολική Επιβίωση με τις εγκεκριμένες θεραπείες στο Προχωρημένο Μελάνωμα

Φάρμακο και ένδειξη	Πληθυσμός	Ρυθμός Συνολικής Επιβίωσης (95% CI)	Μέση Συνολική Επιβίωση (95% CI)
KEYTRUDA (pembrolizumab) Ενδείκνυται για προχωρημένο ή ανεγχείρητο ή προχωρημένο μελάνωμα	Ipilimumab-naive	Median follow-up of 33.9 months, 50% ^a	32.3 months (95% CI, 24.5 to not reported) ^a
	Ipilimumab-refractory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 mg/kg Q3W arm: 2-year OS, 36% ▪ 10 mg/kg Q3W arm: 38% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 mg/kg Q3W arm, 13.4 months (11.0-16.4)^b ▪ 10 mg/kg Q3W arm, 14.7 months (11.3-19.5)^b
	Randomized and nonrandomized cohort	Median follow-up of 55 months ^c ▪ Pooled dose groups, 5-year OS, 34%	23.8 months (95% CI, 20.2-30.4) ^c
	≤ 1 prior treatment excluding anti-CTLA-4, PD-1, or PD-L1 agents	Median follow-up of 49.6 months ^d ▪ Pooled dose groups, 4-year OS, 41.7%	32.7 months (95% CI, 24.5-41.6) ^d
	No prior treatment	▪ Pooled dose groups, 4-year OS, 44.3%	38.7 months (95% CI, 27.3 to not reached)
YERVOY (ipilimumab) Ενδείκνυται για προχωρημένο ή ανεγχείρητο ή προχωρημένο μελάνωμα	Treatment-experienced	3-year OS, 25% ^e	22 months if disease stabilization achieved; 8 months if no disease stabilization achieved
	Treatment-naive	1-year OS, 47.3% ^f 2-year OS, 28.5% ^f 5-year OS, 18.2% (13.6%-23.4%) ^g	
Opdivo prescribing information (2018)	Treatment-naive	1-year OS, 72.9 % (65.5%-78.9%) ^h	Not reached

Φάρμακο και ένδειξη	Πληθυσμός	Ρυθμός Συνολικής Επιβίωσης (95% CI)	Μέση Συνολική Επιβίωση (95% CI)
Ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του προχωρημένου (ανεγχείρητου ή μεταστατικού) μελανώματος σε ενήλικες	Pretreated with ipilimumab and, if <i>BRAF</i> mutation positive, a <i>BRAF</i> inhibitor	6 months: analysis not mature ⁱ	Not reached
ZELBORAF (vemurafenib) Ενδείκνυται στη μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με <i>braf</i> V600 μετάλλαξη-θετικό ανεγχείρητο ή προχωρημένο μελάνωμα	Treatment-naive, <i>BRAF</i> V600 mutation-positive	1-year OS, 56% (50%-61%) ^j	13.6 months (12.0-15.3 months) ^k
	Pretreated patients (≥ 1 prior therapy)	1-year OS, 58% (49%-67%) ^l	15.9 months (11.6-18.3 months) ^m
TAFINLAR (dabrafenib) Ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο ή προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη <i>BRAF</i> V600	Treatment-naive, <i>BRAF</i> V600 mutation-positive	2-year OS, 45% ⁿ	20.0 months ⁿ (59% had crossed over to dabrafenib arm upon progression)
MEKINIST (trametinib) Ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο ή προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη <i>BRAF</i> V600	<i>BRAF</i> V600 mutation-positive and up to 1 prior therapy (excluding prior ipilimumab or <i>BRAF</i> inhibitor)	6-month OS, 81% ^o	Not reached
TAFINLAR/MEKINIST Το Dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο ή προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη <i>BRAF</i> V600	Treatment-naive	6-month OS, 93% ^p	Not reached
	Treatment-naive	1-year OS, 72% (67%-77%) ^q	Not reached at a minimum of 11 months follow-up ^p

Sources: ^a Robert et al. (2017); ^b Hamid et al. (2016); ^c Hamid et al. (2018); ^d Long et al. (2018); ^e McDermott et al. (2013); ^f Robert et al. (2011); ^g Maio et al. (2015); ^h Robert et al. (2015b); ⁱ D'Angelo et al. (2014); Weber et al. (2014); ^j McArthur et al. (2014); ^k Chapman et al. (2011); Zelboraf prescribing information (2017); ^l Chapman et al. (2011); ^m Sosman et al. (2012); ⁿ Hauschild et al. (2014); ^o Flaherty et al. (2012b); ^p Long et al. (2014b); ^q Robert et al. (2015a).

Ευρωπαϊκές και Καναδικές Κατευθυντήριες Οδηγίες

Οι συστάσεις για ανεγχείρητο προχωρημένο μελάνωμα από οδηγίες από Ευρωπαϊκές χώρες και τον Καναδά είναι οι εξής:

- Οι κατευθυντήριες γραμμές SIGN (Σκωτία) προτείνουν το trametinib σε συνδυασμό με το dabrafenib για ασθενείς με μη θεραπεύσιμο στάδιο IIIc ή μελάνωμα σταδίου IV με μετάλλαξη BRAF V600. Συνιστάται θεραπεία συνδυασμού ipilimumab, pembrolizumab και nivolumab ή συνδυασμού θεραπείας ipilimumab + nivolumab για ασθενείς με μελάνωμα σταδίου IIIc και IV.
- Για θεραπεία πρώτης και δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με νόσο του σταδίου IV, η ESMO (Ευρώπη) συνιστά το ipilimumab για όλους τους ασθενείς και τη βεμουραφενίμπη για ασθενείς με μελάνωμα μεταλλαγμένου BRAF.
- Οι γερμανικές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για το στάδιο IV και η μη ελεγχόμενη νόσος του σταδίου III συνιστούν εγγραφή σε κλινική δοκιμή, μονοχημειοθεραπεία με παράγοντα όπως η δακαρβαζίνη ή θεραπεία με ipilimumab (αν και το ipilimumab δεν έχει εγκριθεί για θεραπεία πρώτης γραμμής στη Γερμανία) (Pflugfelder et al. , 2013).
- Οι κατευθυντήριες γραμμές από την ομάδα της Alberta Provincial Cutaneous Tumor (2015) συνιστούν στους ασθενείς με δερματικό μελάνωμα σταδίου III και σταδίου IV να υποβληθούν σε δοκιμή βιοδείκτη BRAF.

Τα ακόλουθα είναι θεραπείες πρώτης γραμμής για δερματικό μελάνωμα σταδίου III και σταδίου IV:

- Σε ασθενείς με θετικό BRAF: κλινικές δοκιμές. ipilimumab ή pembrolizumab για ασυμπτωματική νόσο χαμηλού όγκου (pembrolizumab που δεν χρηματοδοτείται από το πρόγραμμα παροχών φαρμάκων Alberta Health Services). και βεμουραφενίμπη + κοβιμετινίμπη ή dabrafenib + trametinib σε ασθενείς που έχουν υψηλό όγκο, συμπτωματική νόσο και δεν είναι υποψήφιοι για το ipilimumab
- Σε ασθενείς με αρνητικό BRAF: κλινικές δοκιμές. ipilimumab ή pembrolizumab; και στοχευμένη θεραπεία με βάση την κατάσταση μετάλλαξης όγκου (δεν χρηματοδοτείται από το πρόγραμμα παροχών φαρμάκων Alberta Health Services)

Το πάνελ κλινικής καθοδήγησης rCODR (rCODR, 2015b) εξέδωσε πρόσφατα αρχική καθοδήγηση σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού dabrafenib και trametinib στη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος με θετική μετάλλαξη BRAF V600, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι αυτός ο συνδυασμός έχει ως αποτέλεσμα ένα συνολικό καθαρό κλινικό όφελος. Ωστόσο, η επιτροπή σημείωσε επίσης ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση αυτού του συνδυασμού μετά την εξέλιξη σε αναστολείς MEK ή BRAF ενός παράγοντα.

Η ισπανική πολυεπιστημονική ομάδα μελανώματος συνιστά δοκιμή κατάστασης BRAF σε όλους τους ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, η κατευθυντήρια γραμμή προτείνει έναν αλγόριθμο θεραπείας για συστηματική θεραπεία με βάση τα επίπεδα LDH, την παρουσία μεταστάσεων του εγκεφάλου, την κατάσταση μετάλλαξης BRAF και τον ρυθμό εξέλιξης. Οι εγκεκριμένες θεραπείες πρώτης γραμμής περιλαμβάνουν το fotemustine, το ipilimumab και, σε ασθενείς με μετάλλαξη BRAF V600, το vemurafenib και το dabrafenib. Οι θεραπείες δεύτερης γραμμής περιλαμβάνουν το ipilimumab και, σε ασθενείς με μετάλλαξη BRAF V600, τη βεμουραφενίμπη. Οι οδηγίες σημειώνουν ότι «υπάρχει έλλειψη

δεδομένων για ασθενείς με μετάλλαξη BRAF σχετικά με τη βέλτιστη ακολουθία θεραπείας δεύτερης γραμμής μεταξύ του ipilimumab και του αναστολέα BRAF» (Berrocal et al., 2015).

Περίληψη των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων

Στον ακόλουθο πίνακα, συνοψίζουμε τις κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες χωρών για το προχωρημένο μελάνωμα.

Πίνακας 6: Κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες για το προχωρημένο μελάνωμα

Χώρα και Οργανισμός (Reference)	Περίληψη των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων
Europe: European Society for Medical Oncology (ESMO) (Dummer et al., 2012; Dummer et al., 2015)	<p>Θεραπεία της συστηματικής μεταστατικής νόσου (στάδιο IV)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Οι ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα θα πρέπει να έχουν μετάσταση (κατά προτίμηση) ή τον αρχικό όγκο που ελέγχεται για την ανίχνευση της μετάλλαξης BRAF V600. Οι θεραπευτικές επιλογές για τη ρύθμιση της πρώτης και της δεύτερης γραμμής περιλαμβάνουν αντισώματα κατά του PD1 (pembrolizumab, nivolumab), ipilimumab, ένα αντίσωμα κατά του CTLA4, για όλους τους ασθενείς, και συνδυασμούς αναστολέων BRAF/MEK για ασθενείς με μελάνωμα με μεταλλάξεις BRAF [επίπεδο II, βαθμός B]. ▪ Εάν δεν είναι διαθέσιμες κλινικές δοκιμές ή εγκεκριμένες νέες στοχευμένες ενώσεις, μπορούν να χορηγηθούν κυτταροτοξικά φάρμακα όπως η δακαρβαζίνη ή η τεμοζολομίδη, με ένδειξη μέτριας δραστηριότητας [επίπεδο II, βαθμού C].
Europe: British Association of Dermatologists (Marsden et al., 2010)	<p>Θεραπεία/διαχείριση μεταστατικής νόσου</p> <ul style="list-style-type: none"> • Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε έναν ειδικευμένο νοσηλευτή για τον καρκίνο του δέρματος, μια ομάδα παρηγορητικής φροντίδας και έναν κλινικό ογκολόγο που ειδικεύεται στο μελάνωμα • Οι ασθενείς με μελάνωμα σταδίου IV θα πρέπει να εξετάζονται για την είσοδο σε κλινικές δοκιμές • Η τυπική χημειοθεραπεία είναι η δακαρβαζίνη, αν και ο ρόλος της είναι παρηγορητικός (επίπεδο II, βαθμός Γ) • Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης για ολιγομεταστατική νόσο σε σημεία όπως το δέρμα, ο εγκέφαλος ή το έντερο (επίπεδο IIb, βαθμού B) ή για την πρόληψη του πόνου ή της εξέλκωσης • Η ακτινοθεραπεία μπορεί να έχει παρηγορητικό ρόλο στη θεραπεία των μεταστάσεων (επίπεδο II, βαθμός B)

Χώρα και Οργανισμός (Reference)	Περίληψη των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων
Scotland: Scottish Intercollegiate Network (SIGN, 2017)	<p>Στάδιο IV διαχείριση/θεραπεία:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταλλάξεις BRAF και τα αποτελέσματα να εξετάζονται από διεπιστημονική ομάδα για τον καθορισμό της βέλτιστης στρατηγικής διαχείρισης. ▪ Σε όλους τους ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα θα πρέπει να παρέχεται η ευκαιρία να συμμετάσχουν σε κλινικές δοκιμές. ▪ Μεταστεκτομή (εξετάζεται, αλλά δεν συνιστάται). ▪ Το trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib συνιστάται για ασθενείς με μη ασφαλές στάδιο IIIc ή IV μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600. ▪ Η θεραπεία συνδυασμού ipilimumab, pembrolizumab και nivolumab ή ipilimumab + nivolumab συνιστάται για ασθενείς με ανεγχείρητο μελάνωμα σταδίου IIIc και IV. ▪ Η απομονωμένη αιμάτωση των άκρων πρέπει να εκτελείται σε εξειδικευμένο κέντρο και να μην χρησιμοποιείται ως βοηθητική θεραπεία. Απομονωμένη αιμάτωση των άκρων είναι μια επιλογή για ασθενείς με ογκώδη νόσο περιορίζεται σε ένα άκρο. ▪ Η εκτομή με λέιζερ διοξειδίου του άνθρακα μπορεί να εξεταστεί για πολλαπλές βλάβες του κορμού ή της κοιλιάς και για τη νόσο των άκρων. ▪ Η ηλεκτροχημειοθεραπεία θα πρέπει να θεωρείται ως θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με δερματικές μεταστάσεις μελανώματος μετά από διεπιστημονική ομαδική συζήτηση και προσεκτική εξέταση εναλλακτικών επιλογών συστηματικής θεραπείας ή όταν έχουν εξαντληθεί άλλες επιλογές. ▪ Χειρουργική εκτομή της νόσου του ΚΝΣ, ανάλογα με την περίπτωση. ▪ Όλοι οι ασθενείς με εγκεφαλική μετάσταση θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξετάσεις για μεταλλάξεις BRAF και η διαχείριση θα πρέπει να συζητείται με μια νευρο-ογκολογική διεπιστημονική ομάδα για τον προσδιορισμό της βέλτιστης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής ή στοχευμένης θεραπείας, της χειρουργικής επέμβασης ή της στερεοτακτικής ραδιοχειρουργικής. ▪ Ακτινοθεραπεία: ακτινοθεραπεία μίας δόσης τουλάχιστον 8 Gy μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για οστικές μεταστάσεις. ▪ Εξειδικευμένη ομάδα παρηγορητικής φροντίδας: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Παροχή πληροφοριών στους ασθενείς

Χώρα και Οργανισμός (Reference)	Περίληψη των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων
Germany: the German Dermatologic Society (DDG) and the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) (Pflugfelder et al., 2013)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Σε μετάλλαξη BRAF ευαίσθητη στον αναστολέα BRAF, πρέπει να εκτελείται θεραπεία με αναστολέα BRAF. ▪ Σε μια μετάλλαξη c-KIT ευαίσθητη στον αναστολέα του C-KIT, εξετάζεται η επιλογή της θεραπείας με αναστολέα κινάσης c-KIT. ▪ Σε ασθενείς με μελάνωμα με μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις, εξετάζεται η επιλογή της ανοσοθεραπείας με ipilimumab. <p>Μονοθεραπεία:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Η μονοχημειοθεραπεία με δακαρβαζίνη είναι καθιερωμένη συστηματική θεραπεία και μπορεί να προσφερθεί σε ασθενείς με μελάνωμα που έχουν μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις. ▪ Η αποτελεσματικότητα της τεμοζολομίδης και της φωτεμουστίνης δεν είναι ισοδύναμη με εκείνη της δακαρβαζίνης. <p>Πολυχημειοθεραπεία:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Η πολυχημειοθεραπεία σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης. ο διάμεσο λειτουργικό σύστημα δεν μεταβάλλεται σημαντικά. ▪ Ασθενείς με εξέλιξη του όγκου κατά τη διάρκεια προηγούμενης συστηματικής θεραπείας ή αρχικά ταχείας εξέλιξης του όγκου μπορεί να προσφερθεί πολυχημειοθεραπεία. ▪ Η βιοχημειοθεραπεία που αποτελείται από πολυχημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ιντερφερόνη- άλφα και ιντερλευκίνη- 2 δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιείται, καθώς η υψηλή τοξικότητα αντιτίθεται σε αβέβαια πλεονεκτήματα όσον αφορά την επιβίωση.
Canada: Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (2015)	<p>Συστηματική θεραπεία για μηώδες στάδιο III ή προχωρημένο δερματικό μελάνωμα:</p> <p>Συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής:</p> <p>BRAF θετικοί ασθενείς: κλινικές δοκιμές: συστηματική στοχευμένη θεραπεία όπως η βεμουραφενίμπη + cobimetinib ή η dabrafenib + trametinib για υψηλής έντασης, συστηματική νόσο ή δυσανεξία στην ipilimumab. ipilimumab ή pembrolizumab για χαμηλού όγκου, ασυμπτωματική νόσο BRAF αρνητικοί ασθενείς: κλινικές δοκιμές: ipilimumab ή pembrolizumab; και στοχευμένη θεραπεία με βάση την κατάσταση μετάλλαξης του όγκου συστηματική θεραπεία δεύτερης γραμμής:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Κλινικές δοκιμές ○ Ipilimumab, εάν είναι αντι-PD-1 ή στοχευμένη θεραπεία, τότε χρησιμοποιείται ως πρώτη γραμμής ○ Εάν ο ασθενής με ανοχή στο BRAF δεν έχει λάβει ή δεν έχει αναπτύξει αντίσταση στον αναστολέα MEK, εξετάζεται το ενδεχόμενο στοχευμένης θεραπείας. ○ Εάν το ipilimumab ήταν θεραπεία πρώτης γραμμής, εξετάζεται το ενδεχόμενο στοχευμένης θεραπείας, αντι-PD- 1 παράγοντα ή επαναναγωγής με ipilimumab (εάν ο ασθενής είχε ανταπόκριση σύμφωνα με τροποποιημένα κριτήρια του ΠΟΥ ή κριτήρια απόκρισης που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό και διατηρήστε την ανταπόκριση για ≥ 6 μήνες)

Χώρα και Οργανισμός (Reference)	Περίληψη των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων
Pan-Canadian Oncology Review (pCODR, 2015b)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Υπάρχει συνολικό καθαρό κλινικό όφελος για το dabrafenib συν το trametinib στη θεραπεία του μελανώματος με BRAF V600 μετάλλαξη, ανεγχείρητο ή προχωρημένο (δηλαδή σταδίου III- IV). ▪ Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση αναστολέων MEK μετά την εξέλιξη σε αναστολέα BRAF. ▪ Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση αναστολέα BRAF μετά την εξέλιξη σε αναστολέα MEK. ▪ Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση διπλών αναστολέων MEK και BRAF μετά την εξέλιξη σε αναστολείς MEK ή BRAF ενός παράγοντα. ▪ Η ομάδα δεν γνωρίζει κανένα στοιχείο που να καθοδηγεί τη βέλτιστη αλληλουχία των ανοσο-σημείων ελέγχου φαρμάκων (αναστολείς CTLA-4 και PD1) και των αναστολέων BRAF/MEK.

Χώρα και Οργανισμός (Reference)	Περίληψη των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων
United States National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2016b)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Συστηματική θεραπεία για μεταστατική ή μη διαχειρίσιμη νόσο (κομβική υποτροπή με μη διαχειρίσιμη, ατελώς διαχειρίσιμη, ή συστημική νόσο ή απομακρυσμένη μεταστατική μη διαχειρίσιμη νόσο) ▪ Θεραπεία πρώτης γραμμής <ul style="list-style-type: none"> ○ Ανοσοθεραπεία με μονοθεραπεία κατά της PD-1 (pembrolizumab [κατηγορία 2A] ή nivolumab [κατηγορία 1]) ή nivolumab + συνδυασμός ipilimumab [κατηγορία 2A]) ○ Στοχευμένη θεραπεία εάν το BRAF V600 μεταλλαχθεί: Μεταξύ των συνιστώμενων επιλογών θεραπείας με στόχο το BRAF, προτιμάται ο συνδυασμός αναστολέα BRAF/MEK έναντι της μονοθεραπείας με αναστολέα BRAF με βάση τα αποτελέσματα από τις δοκιμές φάσης 3 στη ρύθμιση πρώτης γραμμής που εμφανίζουν βελτιωμένα αποτελέσματα και παρόμοιο κίνδυνο τοξικότητας. ○ Εγγραφή σε κλινική δοκιμή ▪ Δεύτερης γραμμής ή επακόλουθη θεραπεία (μετά την εξέλιξη της νόσου ή το μέγιστο κλινικό όφελος από τη θεραπεία με στόχο το BRAF), PS 0-2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Ανοσοθεραπεία: nivolumab, pembrolizumab, συνδυασμός nivolumab/ipilimumab ○ Στοχευμένη θεραπεία εάν το BRAF μεταλλαχθεί: Dabrafenib, βεμουραφενίμπη, dabrafenib + trametinib ή συνδυασμός βεμουραφενίμπης + cobimetinib (όλα στην κατηγορία 2A λόγω έλλειψης δεδομένων φάσης 3) ○ Ipilimumab: single-agent ipilimumab ○ Υψηλή δόση IL-2 ○ Βιοχημειοθεραπεία (κατηγορία 2B) ○ Κυτταροτοξικοί παράγοντες: Imatinib για όγκους με ενεργοποιημένες μεταλλάξεις του C-KIT ○ Εγγραφή σε κλινική δοκιμή ▪ Δεύτερης γραμμής ή επακόλουθη θεραπεία (μετά την εξέλιξη της νόσου ή το μέγιστο κλινικό όφελος από τη θεραπεία με στόχο το BRAF), PS 3-4: εξετάστε το ενδεχόμενο καλύτερης υποστηρικτικής φροντίδας

Spanish
Multidisciplinary
Melanoma Group
Guideline for the
management of
advanced
melanoma (Berrocal
et al., 2015)

Μη ασφαλές μελάνωμα σταδίου IV:

- Η δοκιμή κατάστασης BRAF θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Άλλοι προσδιορισμοί κατάστασης μετάλλαξης θα πρέπει να θεωρούνται πειραματικοί.
- Οι εγκεκριμένες θεραπείες πρώτης γραμμής περιλαμβάνουν fotemustine, ipilimumab και, σε ασθενείς με μετάλλαξη BRAF V600, βεμουραφενίμη και dabrafenib.
- Οι θεραπείες δεύτερης γραμμής περιλαμβάνουν ipilimumab και, σε ασθενείς με μετάλλαξη BRAF V600, βεμουραφενίμη.
- Υπάρχει έλλειψη δεδομένων για ασθενείς με μετάλλαξη BRAF σχετικά με τη βέλτιστη ακολουθία θεραπείας δεύτερης γραμμής μεταξύ ipilimumab και αναστολέα BRAF.
- Εάν οι ασθενείς έλαβαν αναστολέα BRAF στη θεραπεία πρώτης γραμμής, μπορεί να εμφανίσουν γενικευμένη ή εντοπισμένη εξέλιξη. Για τοπική εξέλιξη, εάν είναι δυνατή η τοπική θεραπεία, θα χορηγηθεί και ο ασθενής μπορεί να συνεχίσει με αναστολέα BRAF. Για γενικευμένη εξέλιξη, η προσθήκη αναστολέων MEK δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική, επειδή αυτός ο συνδυασμός σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το ipilimumab και η συστηματική χημειοθεραπεία είναι οι θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις.
- Αντισώματα κατά του PD1 έχουν εγκριθεί πρόσφατα από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (ΗΠΑ) για ασθενείς για τους οποίους η ipilimumab αποτυγχάνει και η έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων εξακολουθεί να εκκρεμεί.

Συστηματική θεραπεία για προχωρημένο μελάνωμα (μη ασφαλές στάδιο IIIc, IV)

- Δεν υπάρχουν μεταλλάξεις BRAF, C-KIT ή NRAS:
 - LDH \geq 2 ULN ή/και εγκεφαλικές μεταστάσεις, ταχεία εξέλιξη;
 - ✓ Ναι: Κλινική δοκιμή, μονοθεραπεία (δακαρβαζίνη και φωτεμυστίνη), εκτός ένδειξης δραστικοί παράγοντες (παράγοντες με βάση την πλατίνα, ταξάνες, αλκαλοειδή vinca, ιντερφερόνη- α , IL-2)
 - ✓ Όχι: Κλινική δοκιμή, ανοσοθεραπεία, μονοθεραπεία (δακαρβαζίνη και φωτεμυστίνη). εάν η εξέλιξη συνεχίζεται: κλινική δοκιμή, πολυχημειοθεραπεία (άλλοι εκτός ετικέτας χημειοθεραπευτικοί παράγοντες: παράγοντες με βάση την πλατίνα, ταξάνες, αλκαλοειδή vinca ή συνθετικά ανάλογα), καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα
- BRAF, C-KIT ή NRAS θετικό για μετάλλαξη:
 - LDH \geq 2 ULN ή/και μεταστάσεις εγκεφάλων, γρήγορη εξέλιξη;
 - ✓ Ναι: Κλινική δοκιμή, ειδικός αναστολέας
 - ✓ Όχι: Κλινική δοκιμή, ειδικός αναστολέας, ανοσοθεραπεία, μονοθεραπεία (δακαρβαζίνη και φωτεμυστίνη). εάν η εξέλιξη συνεχίζεται: κλινική δοκιμή, πολυχημειοθεραπεία

Χώρα
Οργανισμός
(Reference)

και

Περίληψη των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων

(άλλοι εκτός ετικέτας χημειοθεραπευτικοί παράγοντες: παράγοντες με βάση την πλατίνα, ταξάνες, αλκαλοειδή νίσινα ή συνθετικά ανάλογα), καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα

Ελληνικά Θεραπευτικά Πρωτόκολλα

Στην Ελλάδα τα θεραπευτικά πρωτόκολλα χορήγησης χημικοθεραπευτικών φαρμάκων σε ογκολογικούς ασθενείς συντάσσονται από την ΕΟΠΕ (Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας), ακολουθώντας τα Ευρωπαϊκά πρότυπα. Η τελευταία διαθέσιμη ενημέρωση των πρωτοκόλλων έγινε το 2018.

Τα θεραπευτικά σχήματα που είναι διαθέσιμα για ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα (σταδίου IV) είναι τα εξής:

- **Ipilimumab** 3mg/kg iv κάθε 3 εβδομάδες (4 κύκλοι)
- **Nivolumab 3mg/kg ή 240mg flat dose**, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους.
- **Pembrolizumab 200mg flat dose**, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους.
- **Nivolumab 1mg/kg + Ipilimumab 3mg/kg** για 4 κύκλους σαν συνδυασμός και στη συνέχεια μονοθεραπεία με Nivolumab 3mg/kg/2 εβδομάδες, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους.
- **Vemurafenib**, σε ασθενείς των οποίων ο όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF 960 mg po συνολικά σε δύο δόσεις την ημέρα, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους.
- **Dabrafenib**, σε ασθενείς των οποίων ο όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF 300 mg po συνολικά σε δύο δόσεις την ημέρα, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους.
- **Dabrafenib+trametinib**, σε ασθενείς των οποίων ο όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF, 300 mg po συνολικά σε δύο δόσεις την ημέρα + 2mg την ημέρα αντίστοιχα, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους.
- **Vemurafenib+cobimetinib** σε ασθενείς των οποίων ο όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF, 960 mg po συνολικά σε δύο δόσεις την ημέρα + 60mg την ημέρα για 3 εβδομάδες /μία εβδομάδα off αντίστοιχα, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους.

- Από τον Δεκέμβριο του 2015, έχει λάβει έγκριση από τον EMA, το προϊόν **Imlygic (T-VEC)** για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρέσιμο μελάνωμα, με τοπικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (Σταδίου IIIB, IIIC και IVM1a) χωρίς οστική, εγκεφαλική, πνευμονική ή άλλη σπλαγγχνική νόσο.
- **DTIC**
 - 250 mg/m²/μέρα iv για 5 μέρες ή
 - 1000 mg/m²/μέρα 1 κάθε 21 μέρες
 - 800mg/m² κάθε 15 μέρες
- **Temozolomide**, 200 mg/m²/μέρα po για 5 μέρες κάθε 28 μέρες
- **Interleukin-2** (υψηλές δόσεις), 720,000 IU/Kg, iv κάθε 8 ώρες, επί 14 ώσεις. Επαναλαμβάνεται σε μεσοδιαστήματα 9 ημερών (χρειάζεται εμπειρία και υποστήριξη από μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω υψηλής τοξικότητας)
- Πρωτόκολλα χημειο-ανοσοθεραπείας με βάση τη dacarbazine ή την temozolomide (με Cisplatin, Vinblastine με ή χωρίς Interferon-α, Interleukin-2)
- **Fotemustin** (κυρίως σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις) , 100/m² IV μέρες 1,8,15, παύση 5 εβδομάδων και ακολούθως ανά 21 μέρες.
- **CVD**: Cisplatin 80 mg/m², vinblastine 8 mg/m², DTIC 800mg/m² iv κάθε 21 μέρες.
- **Vindesine** 2.5 mg/m² μέρα 1, IV DTIC 300 mg/m² μέρες 1-3, IV κάθε 21 μέρες
- Θεραπεία διάσωσης Paclitaxel 175mg/ m²+Carboplatin AUC 5-6 IV
- Προτροπή για εγγραφή των ασθενών σε πολυκεντρικά ερευνητικά πρωτόκολλα.

Σημείωση 1: Για τη χορήγηση TKIs απαιτείται ο έλεγχος του όγκου για την ύπαρξη μεταλλάξεων B-RAF, ειδικά τη μετάλλαξη V600E (αλλά και άλλες που βρίσκουμε σε μικρότερη συχνότητα), καθότι είναι δραστικό μόνο σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Σημείωση 2: Σε μεταστατικά μελανώματα σπλάγγων, βλεννογόνων, παλαμών-πελμάτων ή αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας θα πρέπει να ελέγχεται ο όγκος για μεταλλάξεις του c-kit και σε ύπαρξή τους δικαιολογείται η χορήγηση imatinib.

Σημείωση 3. Σε ασθενείς με BRAF+ μελάνωμα η θεραπεία 1^{ης} γραμμής επιλέγεται από τον ιατρό ανάλογα με το προσδοκώμενο όφελος και τοξικότητα της θεραπείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Ανάλυση Κόστους – Αποτελεσματικότητας

Σκοπός

Το μελάνωμα είναι ένας κακοήθης όγκος που προέρχεται από μελανοκύτταρα του χοριοεπιδερμικού ορίου. Εντοπίζεται κυρίως στο δέρμα, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στον οφθαλμό (στον επιπεφυκότα και στην ίριδα), στις μήνιγγες καθώς και σε άλλους βλεννογόνους. Όσον αφορά στη θνησιμότητα, το 90% των θανάτων από καρκίνο του δέρματος οφείλεται στο μελάνωμα.

Με βάση την επιδημιολογία, το μελάνωμα αποτελεί το 3% του συνόλου των καρκίνων. Η επίπτωσή του αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο στους λευκούς πληθυσμούς και κυρίως στις περιοχές όπου άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα εκτίθενται παρατεταμένα στην ηλιακή ακτινοβολία. Για παράδειγμα η Αυστραλία παρουσιάζει την υψηλότερη επίπτωση με 50-60 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ετησίως. Στην Ευρώπη, η νόσος είναι συχνότερη στις σκανδιναβικές χώρες και την Ελβετία, ενώ στην Ελλάδα, όπως και στις υπόλοιπες μεσογειακές χώρες τα ποσοστά είναι μικρότερα σε σχέση με άλλα ευρωπαϊκά κράτη, της τάξης των 4 -5 νέων περιπτώσεων ανά 100.000 κατοίκους.

(http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_l_id=34765&folderId=480449&name=DLFE-2440.pdf)

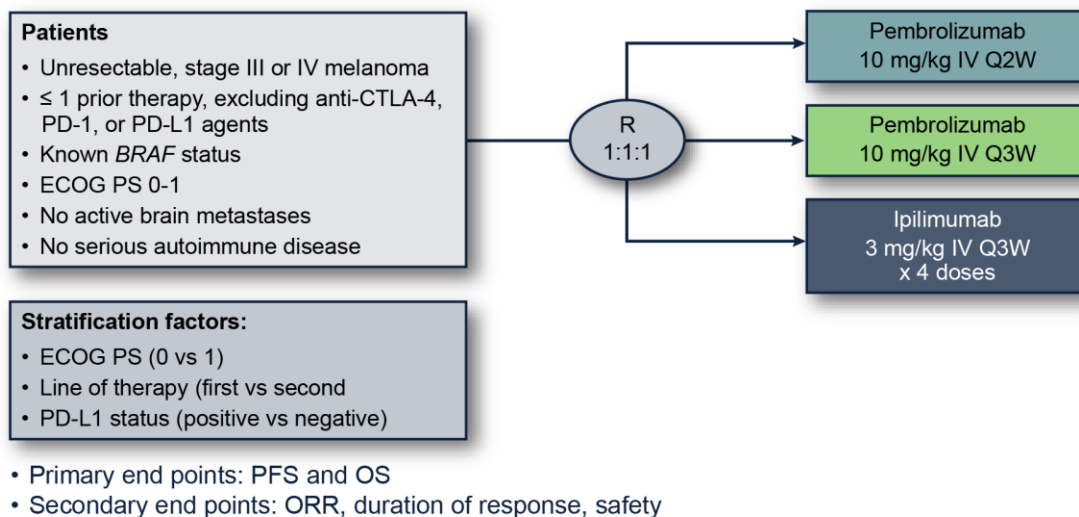
Στοιχεία Εγκριτικής Μελέτης

Μέθοδος

Η KEYNOTE-006 είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη, φάσης 3 μελέτη τριών θεραπευτικών επιλογών σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα που δεν είχαν δοκιμάσει ipilimumab. Οι ασθενείς με μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600E δεν ήταν υποχρεωμένοι να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία αναστολέα BRAF εάν είχαν φυσιολογικά επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) και χωρίς κλινικά σημαντικά συμπτώματα που σχετίζονται με τον όγκο ή ενδείξεις ταχέως προοδευτικής νόσου (Robert et al., 2015c).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1: 1: 1 για να λάβουν pembrolizumab 10 mg / kg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, 10 mg / kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ή ipilimumab 3 mg / kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για συνολικά τέσσερις δόσεις. Οι ασθενείς με μελάνωμα μετάλλαξης BRAF V600E δεν χρειάστηκε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία αναστολέα BRAF. Το Pembrolizumab συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την έναρξη ανεπιθύμητων παρενεργειών, την απόφαση του ερευνητή να διακόψει τη θεραπεία, την απόσυρση της συγκατάθεσης του ασθενούς ή 24 μήνες θεραπείας. Ασθενείς με επιβεβαιωμένη κλινική ανταπόκριση (CR) που έλαβαν pembrolizumab για τουλάχιστον 6 μήνες θα μπορούσαν να διακόψουν τη θεραπεία αφού έλαβαν τουλάχιστον δύο δόσεις πέρα από τον προσδιορισμό της κλινική ανταπόκριση. Το σχήμα που ακολουθεί, δείχνει το σχεδιασμό της μελέτης.

Εικόνα 7:Σχεδιασμός της μελέτης



CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IV = intravenously; PD-1 = programmed death 1 protein; PD-L1 = programmed death 1 protein ligand; Q3W = every 3 weeks; R = randomization.

Source: Ribas et al. (2015b).

Συμμετέχοντες

Όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας 18 ετών και άνω με ιστολογικά επιβεβαιωμένο στάδιο III ή προχωρημένο μελάνωμα σταδίου IV που δεν επιδέχεται τοπική θεραπεία, επαρκή κατάσταση απόδοσης (κατάσταση απόδοσης ECOG 0 ή 1) και επαρκή λειτουργία οργάνων.

Τα βασικά κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab ή άλλους παράγοντες κατά των CTLA-4, αντι-PD-1, αντι-PD-L1 ή αντι-PD-L2 παράγοντες, χημειοθεραπεία, ραδιενεργό ή βιολογικό καρκίνο θεραπεία εντός 4 εβδομάδων πριν από την πρώτη δόση του φαρμάκου μελέτης, ή έλλειψη ανάρρωσης από ανεπιθύμητο συμβάν, βαθμού 1 ή υψηλότερου, λόγω των θεραπειών για καρκίνο που χορηγήθηκαν περισσότερο από 4 εβδομάδες νωρίτερα.

Κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία

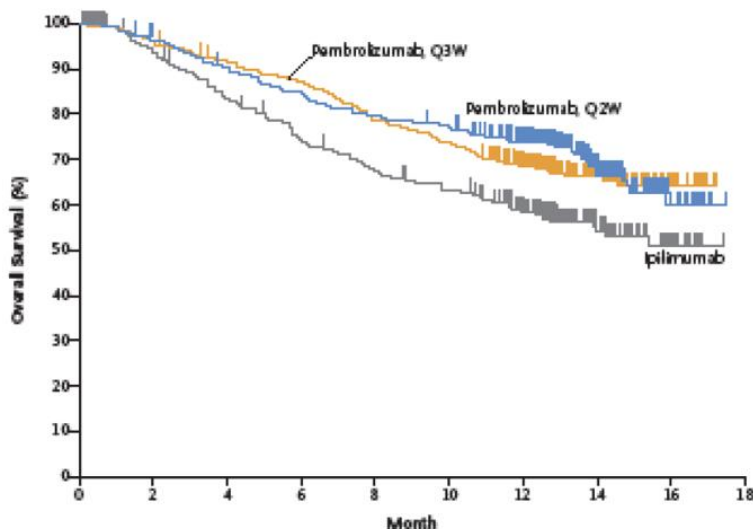
Τα κύρια τελικά σημεία αυτής της μελέτης ήταν τα PFS και OS. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν ORR, OS, PFS και ORR σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 (+), επίσης η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική την δωδέκατη εβδομάδα. Τα προκαθορισμένα διερευνητικά τελικά σημεία ήταν η διάρκεια απόκρισης, το HRQOL, οι αλλαγές στη χρησιμότητα της υγείας και οι PFS και ORR με βάση κριτήρια ανοσολογικής απόκρισης (Robert et al., 2015c).

Αποτελεσματικότητα και τελική ανάλυση

Τη στιγμή της διακοπής δεδομένων για τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση, η οποία βασίστηκε σε ελάχιστη παρακολούθηση διάρκεια 12 μηνών για όλους τους ασθενείς, 289 ασθενείς είχαν αποβιώσει. Ετήσιες εκτιμήσεις επιβίωσης ήταν 74,1% για τους ασθενείς που λάμβαναν pembrolizumab κάθε 2 εβδομάδες (αναλογία κινδύνου για θάνατο ως σε σύγκριση με την ομάδα ipilimumab, 0,63. 95% CI, 0,47 έως 0,83; $P < 0,0005$), 68,4% για όσους λαμβάνουν pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες (κίνδυνος αναλογία θανάτου σε σύγκριση με το ipilimumab ομάδα, 0,69; 95% CI, 0,52 έως 0,90; $P = 0,0036$) και 58,2% για όσους λαμβάνουν ipilimumab, όπως φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα.

Διάγραμμα 14: Δεδομένα και σχήμα για την συνολική επιβίωση (OS) σύμφωνα με την μελέτη KN 006

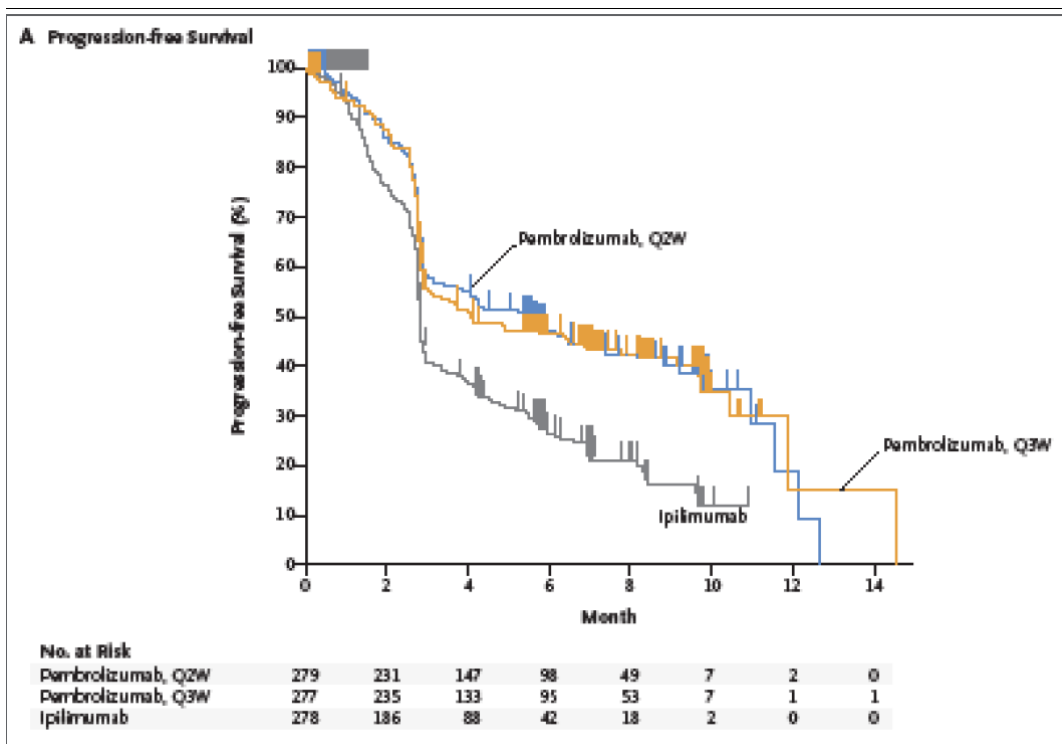
B Overall Survival



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Pembrolizumab, Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab, Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

Με βάση 502 συμβάντα που αναλύθηκαν στο καθορισμένο χρονικό σημείο για την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τα δύο σχήματα pembrolizumab έδειξαν σημαντικά παρατεταμένη επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου στον πληθυσμό που έλαβε θεραπεία. Τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη για 6 μήνες ήταν 47,3% για ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab κάθε 2 εβδομάδες, 46,4% για όσους λαμβάνουν pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες και 26,5% για όσους λαμβάνουν ipilimumab, όπως φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα. Το όφελος για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν εμφανές σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες και για τα δύο pembrolizumab arms. Το όφελος του pembrolizumab παρατηρήθηκε υψηλότερο από το ipilimumab και στις δύο PD-L1 - θετικές και PD-L1 - αρνητικές υποομάδες, σε σύγκριση με το ipilimumab.

Διάγραμμα 15: Δεδομένα και σχήμα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) σύμφωνα με την μελέτη KN 006



Καθώς καμία ομάδα μελέτης δεν έφτασε τη μέση συνολική επιβίωση, παραιτήθη σε πενταετή η διάρκεια της μελέτης, ώστε να συλλεχθούν τα απαραίτητα δεδομένα και διαπιστώθηκε ότι: Μετά από μια μέση παρακολούθηση για 57,7 μήνες σε επιβιώσαντες ασθενείς πρωτοθεραπευόμενους με pembrolizumab, η μέση συνολική επιβίωση ήταν 32,7 μήνες στις συνδυασμένες ομάδες pembrolizumab και 15,9 μήνες στην ομάδα ipilimumab. Η μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 8,4 μήνες στις συνδυασμένες ομάδες pembrolizumab έναντι 3,4 μηνών στην ομάδα ipilimumab.

Τα αποτελέσματα αυτά (Robert et al. 2019) ενισχύουν τα αρχικά δεδομένα της KEYNOTE 006 και επιβεβαιώνουν την ανωτερότητα του νέου φαρμάκου, δίνοντας έτσι επιπλέον ελπίδα σε ασθενείς με προχωρημένο προχωρημένο μελάνωμα.

Μεθοδολογία Μελέτης Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας

Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση του φαρμάκου pembrolizumab σε σύγκριση με την εγκατεστημένη θεραπεία ipilimumab, για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα.

Για τη διεξαγωγή της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το μαρκοβιανό μοντέλο (Markov model) ώστε να πραγματοποιηθεί η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας και να προσδιοριστεί το πρόσθετο κόστος ανά QALY της θεραπείας με Pembrolizumab έναντι της εγκατεστημένης θεραπείας ipilimumab (standard of care).

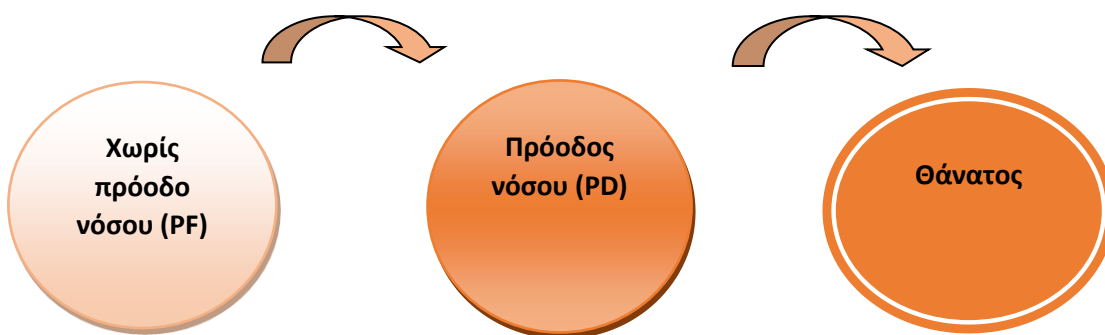
Τα οικονομικά δεδομένα αναλύθηκαν από την πλευρά του πληρωτή/ Εθνικό Σύστημα Υγείας, με βάση τις τιμές από δημοσιευμένα ΦΕΚ και τη σύμφωνη γνώμη ειδικού. Ο χρονικός ορίζοντας που επιλέχθηκε απευθύνεται σε όλη τη ζωή των ασθενών, ώστε να υπολογισθεί το κόστος και η αποτελεσματικότητα για το προσδόκιμο επιβίωσης τους.

Μοντέλο Ανάλυσης

Προκειμένου η μελέτη να συγκλίνει με την μελέτη αναφοράς των Robert et al., 2015, ο πληθυσμός της ανάλυσης που συμπεριλήφθηκε ήταν ενήλικες πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Ο πληθυσμός της ανάλυσης αφορά δύο σκέλη: την ομάδα παρέμβασης, όπου εμπερικλείονται οι ασθενείς που έλαβαν Pembrolizumab και την ομάδα ελέγχου, όπου εμπερικλείονται οι ασθενείς που έλαβαν ipilimumab (standard of care).

Έτσι, προκειμένου να γίνει η οικονομική ανάλυση δημιουργήθηκε για κάθε ομάδα θεραπείας ένα μοντέλο Markov με τρεις καταστάσεις υγείας: “χωρίς πρόοδο νόσου (PF)”, “με πρόοδο νόσου (PD)” και “θάνατος”. Βάσει των δεδομένων επιβίωσης των ασθενών της κλινικής μελέτης, εκτιμήθηκε το KEYNOTE006 το προσδόκιμο ζωής του πληθυσμού ανάλυσης, το οποίο βρέθηκε να είναι 120 μήνες. Η διάρκεια των κύκλων του μοντέλου ακολουθώντας την πορεία των ασθενών είχε διάρκεια ενός μήνα.

Καταστάσεις υγείας μοντέλου Markov



Όσον αφορά τη χορήγηση των θεραπειών υπολογίστηκε σε μηνιαίους κύκλους και υπολογίστηκε η δια βίου συνολική δαπάνη (120 μήνες), με τον συνυπολογισμό των επιμέρους δαπανών, π.χ. απόκτησης φαρμάκου, χορήγησης θεραπείας και παρακολούθησης ασθενούς, για κάθε κατάσταση υγείας, κάθε κύκλου ανά ασθενή. Ακόμα, ως ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης ορίστηκε το 3,5%, ετήσιο discount rate, εφόσον δεν υπάρχουν συστάσεις για την Ελλάδα το ποσοστό αυτό επιλέχθηκε βάσει των συστάσεων του NICE και εξαιτίας της αβεβαιότητας γύρω από την τιμή της, η παράμετρος αυτή τροποποιήθηκε στην ανάλυση ευαισθησίας.

Για τον υπολογισμό της κλινικής αποτελεσματικότητας σταθμισμένη ως προς την ποιότητα ζωής των ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η μονάδα QALY. Για τον υπολογισμό των QALYs του μοντέλου, η κάθε χρονική διάρκεια παραμονής σε μία κατάσταση υγείας πολλαπλασιάστηκε με την ποιοτική στάθμισή της (δείκτης μεταξύ 0 και 1) και το άθροισμα αυτών αποτέλεσε τα QALYs που κερδήθηκαν.

Με την χρήση του δείκτη πρόσθετου κόστους αποτελεσματικότητας (ICER) συγκρίθηκαν οι δύο θεραπείες. Ο δείκτης αυτός προκύπτει από το λόγο της διαφοράς του κόστους (C) προς τη διαφορά του σταθμισμένου κλινικού οφέλους (E), με μονάδα μέτρησης τα QALYs, των δύο θεραπειών.

$$ICER = \frac{Cpembrolizumab - Cipilimumab}{Epembrolizumab - Eipilimumab}$$

Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και ποιότητας ζωής

Από την κλινική μελέτη αναφοράς KEYNOTE006 χρησιμοποιούνται τα αποτελέσματα για την Ολική Επιβίωση και για την Επιβίωση Χωρίς Πρόοδο Νόσου προκειμένου να εκτιμηθεί η κλινική αποτελεσματικότητα. Πιο συγκεκριμένα, από τις καμπύλες Kaplan-Meier για την Ολική Επιβίωση (OS) και για την Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS), εξάγονται οι αθροιστικές πιθανότητες Ολικής επιβίωσης (OS) και της Επιβίωσης δίχως πρόοδο νόσου (PFS) για κάθε κύκλο και για κάθε μήνα.

Σύμφωνα με την καμπύλη «Συνολικής Επιβίωσης», όπως εμφανίζεται στην εγκριτική μελέτη KEYNOTE006, οι πιθανότητες που προέκυψαν και αφορούν την συνολική επιβίωση είναι οι εξής:

Πίνακας 7: Αθροιστικές πιθανότητες σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά μήνα παρακολούθησης (OS)

Συνολική Επιβίωση (OS)

Μήνες	KEYTRUDA 3W	IPILIMUMAB
1	98.57%	98.57%
2	95.71%	92.85%
3	92.86%	88.57%
4	92.14%	82.86%
5	88.57%	78.57%
6	87.14%	75.00%
7	84.29%	71.43%
8	78.57%	67.14%
9	76.43%	65.71%
10	74.29%	62.86%
11	71.42%	60.00%
12	67.14%	57.14%
13	65.71%	55.71%
14	64.29%	54.28%
15	63.57%	52.85%
16	63.57%	51.42%
17	63.57%	51.42%
18	N/A	N/A

Σύμφωνα με την καμπύλη «Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου», όπως εμφανίζεται στην εγκριτική μελέτη KEYNOTE006, οι πιθανότητες που προέκυψαν και αφορούν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, είναι οι εξής:

Πίνακας 8: Αθροιστικές πιθανότητες σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά μήνα παρακολούθησης (PFS)

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS)

Μήνες	KEYTRUDA 3W	IPILIMUMAB
1	94.29%	94.28%
2	87.14%	77.16%
3	55.71%	41.43%
4	48.57%	35.70%
5	47.14%	31.43%
6	46.43%	26.43%
7	43.57%	22.85%
8	42.86%	20.00%
9	41.43%	15.70%
10	35.70%	11.43%
11	30.00%	11.43%
12	14.29%	N/A
13	14.29%	N/A
14	14.29%	N/A

Από τους παραπάνω πίνακες και τις καμπύλες Ολικής Επιβίωσης και Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη Νόσου, εκτιμήθηκε τόσο η πιθανότητα θανάτου όσο και η πιθανότητα προόδου της νόσου για κάθε κύκλο, για τους συνολικούς μήνες της μελέτης και για κάθε μία από τις δύο ομάδες θεραπειών ξεχωριστά.

Για να επιτευχθεί η γενίκευση των αποτελεσμάτων (extrapolation) πέραν της χρονικής διάρκειας της μελέτης, χρησιμοποιήθηκε ο υπολογισμός των πιθανοτήτων θανάτου και προόδου της νόσου για κάθε κύκλο και μέχρι τους 120 μήνες. Η πιθανότητα μετάβασης για τη χρονική διάρκεια πέραν του τέλους της κλινικής μελέτης θεωρείται σταθερή σε κάθε κύκλο και υπολογίζεται βάση του μέσου όρου των πιθανοτήτων των 120 μηνών, όπως προκύπτουν από την κλινική μελέτη και φαίνονται στους πίνακες που ακολουθούν.

Πίνακας 9: Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα ελέγχου

	IPILIMUMAB	
Κύκλος	Πιθανότητα θανάτου	Πιθανότητα επιδείνωσης
0		
1	0.0580	0.0572
2	0.0461	0.181586763
3	0.0645	0.463063764
4	0.0518	0.138305576
5	0.0454	0.119607843
6	0.0476	0.159083678
7	0.0601	0.135452138
8	0.0213	0.124726477
9	0.0434	0.215
10	0.0455	0.271974522
11	0.0477	0.186600076
12	0.0250	0.186600076
13	0.0257	0.186600076
14	0.0263	0.186600076
15	0.0271	0.186600076
16-120	0.0424	0.186600076

Πίνακας 10: Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα παρέμβασης

	PEMBROLIZUMAB	
Κύκλος	Πιθανότητα θανάτου	Πιθανότητα επιδείνωσης
0		
1	0.0143	0.0571
2	0.029014913	0.0758
3	0.029777453	0.3607
4	0.007753608	0.1282
5	0.038745387	0.0294
6	0.016145422	0.0151
7	0.03270599	0.0616
8	0.067860956	0.0163
9	0.027236859	0.0334
10	0.027999477	0.1383
11	0.038632387	0.1597

12	0.059927191	0.5237
13	0.021298779	0.1333
14	0.021610105	0.1333
15	0.011199253	0.1333
16-120	0.029613852	0.1333

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία έχει συμπεριληφθεί στο μοντέλο με την ενσωμάτωση των τιμών χρησιμότητας για κάθε κατάσταση υγείας και για κάθε κύκλο. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι για τον πληθυσμό της Ελλάδας δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα, οι τιμές χρησιμότητας για τις καταστάσεις υγείας χωρίς πρόοδο νόσου και με πρόοδο νόσου αντλούνται από την μελέτη των Wang et al., 2017.

Πίνακας 11: Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας

Τιμές Χρησιμότητας (Utilities)		
Θεραπείες	Ασθένεια χωρίς πρόοδο νόσου (PF)	Πρόοδος νόσου (PD)
ipilimumab	0.83	0.78
 pembrolizumab	0.86	0.78

Εκτίμηση του κόστους

Η αξιολόγηση έχει τελεστεί από την πλευρά του Εθνικού Συστήματος Υγείας, οι ιατρικές πράξεις που έλαβαν χώρα σε δημόσια νοσοκομεία και διαγνωστικά κέντρα και οι άμεσες δαπάνες εκτιμήθηκαν σύμφωνα με τις κρατικές τιμές αποζημίωσης, όπως ορίζονται από τα δημοσιευμένα ΦΕΚ. Οι έμμεσες δαπάνες, για παράδειγμα οι μετακινήσεις των ασθενών ή η απώλεια ωρών εργασίας των ασθενών και των φροντιστών, δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Στο μοντέλο που αναπτύχθηκε έχουν συμπεριληφθεί οι δαπάνες υγείας για κάθε μία από τις καταστάσεις υγείας με το σύνολο των πόρων που έχουν χρησιμοποιηθεί. Το σύνολο των άμεσων δαπανών που έχουν συμπεριληφθεί, είναι η φαρμακευτική αγωγή, ή χορήγηση της θεραπείας, η διαχείριση της νόσου σε κατάσταση PF και PD αλλά και των ανεπιθύμητων ενεργειών στο μοναδιαίο κόστος κάθε πόρου.

Επίσης, πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση για τον εντοπισμό μελετών που αναφέρονται στη χρήση των πόρων και των δαπανών για υγειονομική περίθαλψη χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της οικονομικής αξιολόγησης του Pembrolizumab στο προχωρημένο μελάνωμα για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς. Οι μελέτες που εντοπίστηκαν χρησιμοποιήθηκαν στο σχεδιασμό της υπόθεσης της παρούσας εργασίας για τη χρήση των πόρων στο μοντέλο που αναπτύχθηκε και παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 12: Σύνοψη των μελετών κόστους που εντοπίστηκαν κατά τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Μελέτη/έτος	Χώρα	Πληθυσμός ανάλυσης	Τύπος μελέτης
Jingshu Wang, PhD et al, 2017	ΗΠΑ	Ασθενείς με με μη εγχειρίσιμο ή προχωρημένο μελάνωμα	Μελέτη Κόστους-Αποτελεσματικότητας Αποτέλεσμα: Στη βασική περίπτωση, το pembrolizumab προβλέπεται να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών των ΗΠΑ με προχωρημένο μελάνωμα κατά 1,14 χρόνια, που αντιστοιχεί σε 0,79 κέρδισμένα QALYs έναντι του ipilimumab. Το μοντέλο προβλέπει επίσης μια μέση αύξηση \$63.680 σε προεξοφλημένο κόστος θεραπείας ανά ασθενή με pembrolizumab έναντι του ipilimumab. Συμπέρασμα: Σε σύγκριση με το ipilimumab, το pembrolizumab είχε υψηλότερο αναμενόμενο QALY και ήταν οικονομικά αποτελεσματικό για θεραπεία ασθενών με μη εγχειρίσιμο ή προχωρημένο μελάνωμα από τη σκοπιά του Αμερικάνικου Συστήματος Υγείας.
Luis Silva Miguel, PhD et al, 2017	Πορτογαλία	Ασθενείς με με προχωρημένο μελάνωμα	Μελέτη Κόστους-Αποτελεσματικότητας Αποτελέσματα: Το pembrolizumab αυξάνει το προσδόκιμο ζωής σε 1,57 μη προεξοφλημένα έτη ζωής (LYs) και σχετίζεται με αύξηση του κόστους σε σχέση με το κόστος της ipilimumab. Το εκτιμώμενο πρόσθετο κόστος είναι €47.221 ανά προσαρμοσμένο στην ποιότητα έτος ζωής (QALY) και €42.956 ανά LY. Συμπέρασμα: Λαμβάνοντας υπόψη τα συνήθως αποδεκτά κατώτατα όρια στην ογκολογία, το pembrolizumab είναι μια οικονομικά αποδοτική εναλλακτική λύση για τη θεραπεία ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα στην Πορτογαλία.
Godard C1 et al, 2016	Γαλλία	Ασθενείς με με προχωρημένο μελάνωμα που δεν είχαν προηγουμένως λάβει ipilimumab	Μελέτη Κόστους-Αποτελεσματικότητας Αποτελέσματα: Το pembrolizumab συσχετίστηκε σε 0,83 QALY και 1,06 LY που αποκτήθηκαν έναντι του ipilimumab κατά τη διάρκεια του χρονικού ορίζοντα. Το ICER του pembrolizumab έναντι του ipilimumab ήταν κάτω από 100.000€

			/QALY. Συμπεράσματα: Αυτή η οικονομική ανάλυση για την υγεία δείχνει ότι η στρατηγική του pembrolizumab αποφέρει σημαντικό όφελος για την υγεία των ασθενών σε αποδεκτό πρόσθετο κόστος για τον πληρωτή.
NICE [TA366]	Αγγλία	Ασθενείς με με προχωρημένο μελάνωμα που δεν είχαν προηγουμένως λάβει ipilimumab	Το pembrolizumab συνιστάται ως επιλογή για τη θεραπεία προχωρημένου (μη ασφαλούς ή μεταστατικού) μελανώματος που δεν έχει προηγουμένως λάβει θεραπεία με ipilimumab, σε ενήλικες, μόνο όταν η εταιρεία παρέχει pembrolizumab σύμφωνα με την εμπορική συμφωνία πρόσβασης με το NHS England.

Κόστος Θεραπείας

Προκειμένου να υπολογιστεί η δόση του Ipilimumab είναι απαραίτητο να είναι γνωστό το σωματικό βάρος του ασθενούς σε χιλιόγραμμα (kg). Με βάση την τελευταία ένδειξη του Pembrolizumab, η συνιστώμενη δόση είναι σταθερή και δεν υπολογίζεται πια με το σωματικό βάρος.

Για λόγους διαχείρισης και εξαιτίας της έλλειψης στοιχείων, θεωρήθηκε το σωματικό βάρος των ασθενών στα 75 kg. Όλες οι θεραπείες χορηγούνται ενδοφλέβια και σύμφωνα με το SPC των φαρμάκων (Γαληνός, 2020).

Στην Ελλάδα, δεν υπάρχουν διαθέσιμα πρωτόκολλα για τη διαχείριση της επιπλέον ποσότητας φαρμάκου που περισσεύει, ώστε να διατεθεί στον επόμενο ασθενή, με αποτέλεσμα να πετιέται αλλά να χρεώνεται στο Σύστημα Υγείας. Επομένως όλοι οι υπολογισμοί του κόστους φαρμάκου, έχουν λάβει υπόψιν αυτή την πολιτική διαχείρισης του φαρμάκου.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται η δόση, η συχνότητα χορήγησης και υπολογίζεται η μηνιαία δαπάνη για κάθε θεραπεία.

Πίνακας 13: Κόστος απόκτησης φαρμάκου

Φάρμακο	Δόση	Αρ. Φιαλιδίων	Τιμές Παραγωγού	Νοσοκομειακές τιμές -5%	Συχνότητα χορήγησης	Κόστος φαρμάκου 1ου κύκλου	Μηνιαίο Κόστος φαρμάκου
Pembrolizumab	200 mg flat dose	2* (25MG/ML BTx1 VIALx4ML)	€ 2,765.51	€ 2,397.61	Κάθε 3 εβδομάδες	€ 4,795.23	€ 6,393.64
Ipilimumab	3mg/kg	5MG/ML BTx1VIALx20 0MGx40ML	€ 11,214.81	€ 9,722.90	Κάθε 3 εβδομάδες	€ 12,211.11	€ 16,281.48

		5MG/ML BTx1VIALx50 MGx10ML	€ 2,870.00	€ 2,488.20	Κάθε 3 εβδομά δες		
--	--	----------------------------------	---------------	---------------	-------------------------	--	--

Για τον υπολογισμό τη χορήγησης της θεραπείας Pembrolizumab και την απαιτούμενη χρήση πόρων, χρησιμοποιήθηκε το κόστος του ημερήσιου νοσήλιου, εφόσον δεν υπάρχει κάποιο αντίστοιχο ΚΕΝ (ΦΕΚ 1702/Β', 2012). Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζεται η μοναδιαία δαπάνη χορήγησης και η δαπάνη χορήγησης ανά κύκλο και ανά μήνα.

Πίνακας 14: Κόστος έγχυσης/χορήγησης

Κόστος Έγχυσης	Κόστη	Πηγή
Ημερήσιο Νοσήλιο	€ 60.00	ΦΕΚ 1702/Β/2012
Συνολικό Κόστος ανά κύκλο	€ 60.00	
Συνολικό Κόστος ανά μήνα	€ 80.00	

Κόστος διαχείρισης της νόσου στα στάδια PF και PD

Ανάλογα με την κατάσταση υγείας που βρίσκεται ο ασθενής, PD ή PF, καθορίζεται ο υπολογισμός της δαπάνης διαχείρισης της νόσου. Στον υπολογισμό αυτό συμπεριλαμβάνεται το κόστος των ιατρικών πράξεων και η χρήση των πόρων. Η συχνότητα χρήσης των πόρων και το είδος, έχουν προκύψει από γνώμη ειδικού, σύμφωνα με τον τρόπο λειτουργίας του ελληνικού συστήματος υγείας σήμερα.

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δαπάνη παρηγορητικής θεραπείας στην Ελλάδα, έχει θεωρηθεί μηδενική και δεν έχει συμπεριληφθεί στον υπολογισμό κόστους.

Οι πίνακες που ακολουθούν περιλαμβάνουν πόρους, που χρησιμοποιήθηκαν ξεχωριστά για τις δύο καταστάσεις PF και PD σε τιμές αποζημίωσης και με βάση την απαιτούμενη συχνότητα χρήσης από τη σύμφωνη γνώμη των ειδικών.

Πίνακας 15: Κόστος Διαχείρισης σε κατάσταση υγείας χωρίς εξέλιξη νόσου

Κόστος Διαχείρισης σε κατάσταση PF (Progression Free)	
Κατηγορίες Εξετάσεων	Κόστος
Γενική Αίματος	€ 2.88
Κρεατινίνη	€ 4.05
Ουρία	€ 2.26
Ουρικό Οξύ	€ 2.88

Νάτριο	€ 5.22
Κάλιο	€ 5.22
LDH	€ 4.75
Σάκχαρο	€ 2.26
Καμπύλη Σακχάρου	€ 5.22
FT3	€ 20.54
FT4	€ 12.38
TSH	€ 20.54
SGOTT	€ 4.49
Γgt	€ 5.02
Καρδιογράφημα	€ 20.00
Επίσκεψη Επιμελητή Ιατρού	€ 60.00
Συνολικό κόστος Διαχείρισης PF ανα κύκλο	€ 177.71
Συνολικό μηνιαίο κόστος Διαχείρισης PF	€ 236.95

Πίνακας 16: Κόστος Διαχείρισης σε κατάσταση υγείας με εξέλιξη νόσου

Τριμηνιαίες εξετάσεις σε PD (Progression Disease)	
MRI	€ 236.95
CT	€ 71.11
PET SCAN	€ 400.00
Επίσκεψη Ογκολόγου	€ 60.00
Σύνολο 3μήνου	€ 768.06
Μηνιαίο Σύνολο	€ 256.02
Συνολικό Κόστος Διαχείρισης σε Progression Disease ανά μήνα	€ 492.97

Στον υπολογισμό του κόστους για ασθενείς που είναι σε φάση progression disease, θεωρήθηκε ότι εκτελούνται απεικονιστικές εξετάσεις περίπου κάθε τρίμηνο, συνεπώς υπολογίστηκε το μηνιαίο κόστος αυτών. Οι εξετάσεις του πίνακα 23, επαναλαμβάνονται κάθε τρεις μήνες, όπου υπολογίζεται η επανασταδιοποίηση του ασθενούς.

Συνεπώς για έναν ασθενή με πρόοδο νόσου, εκτελούνται όλες οι προαναφερθείσες αιματολογικές εξετάσεις και προστίθενται και οι απεικονιστικές, με το μηνιαίο κόστος.

Οι πίνακες εμφανίζουν τους πόρους που χρησιμοποιήθηκαν για τις καταστάσεις υγείας PF και PD, ενώ εμφανίζεται και η μοναδιαία δαπάνη βάσει των κρατικών αποζημιώσεων (ΦΕΚ 62

Α',1991, ΦΕΚ 1702 Β',2012, ΕΟΠΥΥ,2019) καθώς και η δαπάνη ανά μηνιαίο κύκλο βάσει της συχνότητας χρήσης.

Κόστος διαχείρισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Με σκοπό την ολοκλήρωση του υπολογισμού του κόστους, εκτιμήθηκε η δαπάνη διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών (Α.Ε). και στο μοντέλο συμπεριλήφθησαν οι Α.Ε. 3^{ου} ή μεγαλύτερου βαθμού και οι οποίες παρουσιάστηκαν σε συχνότητα συμμετεχόντων, ~2% και άνω, του πληθυσμού σε οποιοδήποτε από τις δύο θεραπευτικές επιλογές της μελέτης KEYNOTE006. Οι Α.Ε. που εμφάνισαν την μεγαλύτερη συχνότητα είναι η διάρροια (3,1% ipi , 1.1% pembro) και η κολίτιδα (7% ipi, 2.5% pembro).

Η δαπάνη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ΑΕ έχει υπολογιστεί ανά κύκλο και ανά ασθενή. Για το λόγο ότι η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕ ανά κύκλο δεν ήταν διαθέσιμη από τα δεδομένα της μελέτης αναφοράς, έγινε η παραδοχή ότι παραμένει ίδια για κάθε κύκλο σε όλη τη διάρκεια παρακολούθησης. Έτσι η δαπάνη διαχείρισης των ΑΕ για κάθε θεραπεία υπολογίστηκε σαν σταθερό κόστος ανά κύκλο και ανά μήνα.

Καθώς δεν ήταν διαθέσιμα τα κόστη διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών στην Ελλάδα, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα των τιμών με βάση την πρόσφατη δημοσίευση των Catherine Corpley-Merriman et al, 2018, που αφορά το κόστος ΑΕ σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Σαφώς τα κόστη είναι διαφορετικά ανά χώρα, παρ' όλα αυτά η έλλειψη ελληνικών δεδομένων δεν επέτρεψε, παρά μόνο την μετατροπή σε συναλλαγματική ισοτιμία των ευρωπαϊκών τιμών για τα ΑΕ.

Από το σύνολο των ΑΕ που αναφέρονται στην εγκριτική μελέτη, επιλέχθηκαν οι δύο πιο συχνές, βαθμού 3-5 ανεπιθύμητες ενέργειες, συνολικά για να προστεθούν στο κόστος.

Πίνακας 17: Κόστος διαχείρισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κόστος/ επεισόδιο €	IPILIMUMAB		PEMBROLIZUMAB	
		Συχνότητα περιστατικών	Συνολικό κόστος ΑΕ ομάδας παρέμβασης €	Συχνότητα περιστατικών	Συνολικό κόστος ΑΕ ομάδας ελέγχου €
Διαρροια	€ 3,169.85	8(3.1%)	€ 25,358.80	3(1.1%)	€ 9,509.55
Κολίτιδα	€ 3,313.00	18(7%)	€ 59,634.00	7(2.5%)	€ 23,191.00
Συνολικό κόστος ΑΕ		26	€ 84,992.80	10	€ 32,700.55
Κόστος/ασθενή			€ 3,268.95		€ 3,270.06
Μέσο Κόστος/ασθενή/ μήνα			€ 136.21		€ 136.25

Στο μοντέλο Markov εμπεριέχονται τα συνολικά κόστη για κάθε θεραπευτική επιλογή και για κάθε κατάσταση υγείας, για τον κάθε ασθενή ανά μήνα, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 18: Επιμέρους δαπάνες και συνολικό κόστος/ασθενή για καταστάσεις υγείας PF και PD, για κάθε μήνα

	IPILIMUMAB		PEMBROLIZUMAB		Πηγή
Μηνιαία Κόστη	Progression Free	Post Progression	Progression Free	Post Progression	
Κόστος Φαρμάκου	€ 16,281.48	€ 16,281.48	€ 6,393.64	€ 6,393.64	ΔΤΦ 06.04.2020 */**
Κόστος Έγχυσης	€ 80.00	€ 80.00	€ 80.00	€ 80.00	ΦΕΚ 1702/Β/2012 ΦΕΚ 62 Α',1991, ΦΕΚ 1702 Β',2012, ΕΟΠΥΥ,2019
Κόστος Διαχείρισης	€ 236.95	€ 492.97	€ 236.95	€ 492.97	
Κόστος Διαχείρισης ΑΕ	€ 136.21	€ 136.21	€ 136.25	€ 136.25	Catherine Copley-Merriman, MS et al. 2018
Συνολικό Μηνιαίο Κόστος	€ 16,734.63	€ 16,990.65	€ 6,846.84	€ 7,102.86	

Το συνολικό κόστος θεραπείας για κάθε φάρμακο και για κάθε κατάσταση έχει υπολογισθεί, όπως φαίνεται παραπάνω και διαφοροποιείται κυρίως στον τομέα της διαχείρισης σε περίπτωση επιδείνωσης της νόσου ή όχι.

Εκτίμηση του δείκτη ICER

Βασικός πυλώνας της μελέτης αυτής είναι η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας και ο υπολογισμός του ICER καθώς επίσης και η σημασία τους, για τη λήψη αποφάσεων, αφού έρχεται να τονίσει το πρόσθετο κόστος για το επιπλέον όφελος που καλείται να προσφέρει μια νέα τεχνολογία.

Στο μοντέλο Markov, πάνω στο οποίο εργαστήκαμε, συμπεριλήφθηκε η χρησιμότητα και οι δαπάνες υγείας κάθε ασθενούς, στη συνέχεια πολλαπλασιάστηκαν με την κατανομή της κάθε κατάστασης ανά κύκλο, προεξοφλήθηκαν με ποσοστό 3,5% ανά έτος και τέλος αθροίστηκαν, ώστε να υπολογισθούν τα σταθμισμένα κόστη αλλά και τα QALYs. Το πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε για τους απαραίτητους υπολογισμούς, είναι το excel.

Ακολουθώντας τις παραδοχές που έγιναν στην αρχή της μελέτης, χρησιμοποιήθηκε ο χρονικός ορίζοντας των 120 μηνών.

Επίσης η μέση διάρκεια θεραπείας για το σκεύασμα Ipilimumab, έχει θεωρηθεί ότι είναι 4 κύκλοι (12 εβδομάδες. Για το σκεύασμα Pembrolizumab, δεν έχει διευκρινιστεί στη μελέτη ποια είναι η μέση διάρκεια θεραπείας, παρά μόνο η μέγιστη, που είναι τα 2 έτη. Συνεπώς για το νέο σκεύασμα έχει χρειαστεί να γίνει η υπόθεση ότι η μέση διάρκεια θεραπείας είναι 9 μήνες. Η διάρκεια αυτή έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλα μοντέλα κόστους-αποτελεσματικότητας που

έχουν κατατεθεί από την εταιρεία για το συγκεκριμένο σκεύασμα, μετά από τη σύμφωνη γνώμη ειδικών.

Το συνολικό κόστος για τις δύο θεραπευτικές επιλογές ήταν €63394.57 για το Ipilimumab και €76313.27 για το pembrolizumab για κάθε ασθενή. Συνεπώς η διαφορά μεταξύ των θεραπειών είναι €12918.71. Επιπρόσθετα για το pembrolizumab τα κερδισμένα έτη ζωής είναι στα 2.99, ενώ στη θεραπεία με ipilimumab είναι 2.11 και τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής υπολογίστηκαν στα 2.38 και 1.67 αντίστοιχα.

Πίνακας 19: Αποτελέσματα Βασικής Ανάλυσης

Basecase Results				
Strategy	Cost		QALYs	Lys
Control	€63394.57		1.669	2.117
Treatment	€76313.27		2.381	2.996
difference	€12918.71		0.712	0.878
ICER			18135.64	14701.52

Κατόπιν υπολογισμού του λόγου της διαφοράς των δαπανών που προκλήθηκαν προς τη διαφορά των ωφελειών, μετρούμενων σε ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs), για την ομάδα παρέμβασης και για την ομάδα ελέγχου, προκύπτει ότι ο δείκτης πρόσθετου κόστους αποτελέσματος ICER είναι €18135.64/QALY. Η ερμηνεία αυτού του δείκτη, σημαίνει ότι για κάθε επιπλέον QALY θα πρέπει να ξοδεύεται αυτό το ποσό.

Με βάση τα ισχύοντα δεδομένα τιμολόγησης, το κόστος αυτής της θεραπείας θεωρείται χαμηλό και το ICER επίσης. Η αιτία αυτού είναι πιθανά ότι το συγκεκριμένο φάρμακο κυκλοφόρησε το 2015 με πρώτη ένδειξη το μελάνωμα, όπου και αρχικά τιμολογήθηκε με τιμή πολύ υψηλότερη. Πέντε χρόνια μετά με μια σειρά ανατιμολογήσεων, πληθώρα εγκεκριμένων ενδείξεων και συμφωνιών με ευρωπαϊκούς φορείς, η τιμή του έχει μειωθεί αρκετά, όπως και το κόστος της θεραπείας, γεγονός που το καθιστά μια πιο αποδοτική θεραπεία που αυξάνει το κόστος, αλλά σε διαχειρίσιμο βαθμό.

Για την Ελλάδα δεν έχει οριστεί κάποιο κατώφλι/όριο που να αποτελεί αναφορά στην αποτίμηση της παρούσας οικονομικής ανάλυσης. Εάν παρ' όλα αυτά γίνει αποδεκτό το κατώφλι των £50.000, σύμφωνα με τον NICE (55.444,66€/QALY)¹ για σοβαρές ασθένειες, όπως είναι ο καρκίνος, τότε το Pembrolizumab είναι μια οικονομικά αποδοτική θεραπεία, και θα πρέπει να αποζημιωθεί από το Εθνικό Σύστημα Υγείας.

Στη συνέχεια έχουν γίνει αναλύσεις ευαισθησίας που σχετίζονται με τη μεταβολή παραμέτρων όπως το ποσοστό προεξόφλησης (discount rate) και η τιμή του καινοτόμου φαρμάκου.

¹ Ισοτιμία ευρώ (€) και λίρα Αγγλίας (£) στις 01/07/2020: 1€=£0,9018

Ανάλυση ευαισθησίας

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας, ώστε να εξεταστεί η αβεβαιότητα κάποιων παραμέτρων. Στη συγκεκριμένη ανάλυση τροποποιήθηκαν οι παράμετροι της τιμής του φαρμάκου και του ποσοστού προεξόφλησης. Συνεπώς κάθε φορά τροποποιούνταν ένας παράγοντας, κρατώντας τους υπόλοιπους σταθερούς και παρατηρούνταν η μεταβολή των συνολικών αποτελεσμάτων (one-way sensitivity analysis).

Πίνακας 20: Ανάλυση Ευαισθησίας_ Σενάριο 1

Ανάλυση ευαισθησίας με 5% ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης					
Αποτελέσματα					
Strategy	Cost		QALYs		Lys
Control	62904.83		1.629		2.067
Treatment	75225.36		2.300		2.893
difference	12320.53		0.670		0.826
ICER			18362.32		14915.28
					NOT Sensitive

Μεταβάλλοντας, λοιπόν το ποσοστό προεξόφλησης από 3,5% σε 5% ετησίως, τότε παρατηρήθηκε μικρή μείωση της διαφοράς του κόστους και η μείωση της αποτελεσματικότητας με τον ICER να αυξάνεται, αλλά σε μικρό βαθμό. Συνεπώς, αποδεικνύεται ότι τα αποτελέσματα δεν είναι ευαίσθητα στην μεταβολή της παραμέτρου του ποσοστού προεξόφλησης.

Πίνακας 21: Ανάλυση Ευαισθησίας_ Σενάριο 2

Ανάλυση ευαισθησίας με 1.5% ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης					
Αποτελέσματα					
Strategy	Cost		QALYs		Lys
Control	64083.96		1.725		2.189
Treatment	77871.70		2.499		3.146
difference	13787.75		0.774		0.957
ICER			17811.37		14400.60
					NOT Sensitive

Αντίστοιχα, και στο σενάριο μείωσης του ποσοστού προεξόφλησης σε 1.5% ετησίως, επιβεβαιώνεται ότι τα αποτελέσματα δεν είναι ευαίσθητα στην μεταβολή της παραμέτρου του ποσοστού προεξόφλησης, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Στο τελευταίο σενάριο, εφαρμόστηκε μείωσή της τιμής του νέου φαρμάκου κατά 25%, ώστε να ελεγχθεί η ευαισθησία και σε αυτόν τον παράγοντα. Διαπιστώθηκε ότι οι δείκτες είναι αρκετά ευαίσθητοι στις μεταβολές των τιμών, με τον ICER να λαμβάνει αρνητική τιμή.

Πίνακας 22: Ανάλυση Ευαισθησίας_ Σενάριο 3

Ανάλυση ευαισθησίας με 25% μείωση στο κόστος φαρμάκου					
Αποτελέσματα					
Strategy	Cost		QALYs	Lys	
Control	63394.57		1.669	2.117	
Treatment	62635.57		2.381	2.996	
difference	-758,997		0.712	0.878	
ICER			-1065.50	-863.74	HIGHLY sensitive

Τα εξαγόμενα αποτελέσματα, προσαρμοσμένα στα δεδομένα κάθε χώρας, εμφανίζουν την συγκεκριμένη θεραπεία ως οικονομικά αποδοτική και συνεπώς κατάλληλη ώστε να συμπεριληφθεί στο συνταγολόγιο και να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Συνεπώς η θεραπεία είναι οικονομικά αποδοτική για τα ελληνικά δεδομένα, γεγονός που ήταν αναμενόμενο εφόσον είχε λάβει αντίστοιχη αξιολόγηση και σε άλλες χώρες.

Πρόσβαση στις διαθέσιμες θεραπείες

Μέχρι σήμερα, οι αξιολογήσεις τεχνολογιών υγείας (HTA), που έχουν δημοσιευτεί για τη θεραπεία των παρακάτω επιλογών/συνδυασμών ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, dabrafenib + trametinib, pembrolizumab, nivolumab, nivolumab + ipilimumab, συνδυασμός θεραπείας, cobimetinib + vemurafenib, απεικονίζονται στον πίνακα που ακολουθεί παρακάτω.

Συγκεκριμένα, ο **NICE** εξέδωσε τον τελικό προσδιορισμό αξιολόγησης για το pembrolizumab τον Αύγουστο του 2015 (NICE TA366), ακολουθούμενο από ένα τον Οκτώβριο του 2015 (NICE TA357) (NICE, 2015b). Η πρόταση του NICE έχει ως εξής (NICE, 2015a, NICE, 2015b):

Το Pembrolizumab συνιστάται ως επιλογή για τη θεραπεία προχωρημένου (μη θεραπευτικού ή μεταστατικού) μελανώματος σε ενήλικες:

- που δεν είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με ipilimumab
- μετά την πρόοδο της νόσου με το ipilimumab και, για την BRAF V600 με θετική μετάλλαξη ασθένεια, έναν αναστολέα BRAF ή MEK και
- μόνο όταν η εταιρεία παρέχει στο pembrolizumab την έκπτωση που έχει συμφωνηθεί στο πρόγραμμα πρόσβασης ασθενών

Η **Scottish Medicines Consortium (SMC)** εξέδωσε τις συμβουλές της, αποδεχόμενη τη χρήση του pembrolizumab στο NHS Scotland ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του προχωρημένου (ανεγχείρητου ή μεταστατικού) μελανώματος σε ενήλικες που προηγουμένως δεν είχαν λάβει θεραπεία με ipilimumab (SMC, 2015a). Το SMC δεν συνέστησε pembrolizumab σε ενήλικες που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ipilimumab, καθώς η εταιρία δεν παρουσίασε μια αρκετά ισχυρή οικονομική ανάλυση για να κερδίσει αποδοχή από το SMC (SMC, 2015a). Μετά από εκ νέου υποβολή σε αυτήν την ένδειξη το Νοέμβριο του 2016, η SMC δεν συνέστησε τη χρήση του pembrolizumab, δηλώνοντας ότι η οικονομική ανάλυση που παρουσιάστηκε δεν ήταν

αρκετά ισχυρή και η αιτιολόγηση του κόστους της θεραπείας σε σχέση με τα οφέλη για την υγεία δεν ήταν αρκετή για να κερδίσει αποδοχή από το SMC (SMC, 2016e).

Το **PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)** της Αυστραλίας, εξέδωσε σύσταση για το pembrolizumab για τη μονοθεραπεία ασθενών με μη θεραπευτικό στάδιο III ή κακοήθες μελανώμα (μεταβατικό στάδιο IV) (PBAC, 2015a), με τα ακόλουθα κλινικά κριτήρια:

- Η θεραπεία πρέπει να είναι το μοναδικό σχήμα φαρμακευτικής επιδοτούμενης θεραπείας που παρέχεται για αυτήν την πάθηση
- Ο ασθενής πρέπει να είναι αρνητικός για μετάλλαξη BRAF V600
- Η κατάσταση πρέπει προηγουμένως να μην αντιμετωπίζεται
- Η θεραπεία δεν πρέπει να υπερβαίνει συνολικά 6 δόσεις σε μέγιστη δόση 2 mg / kg κάθε 3 εβδομάδες

Η ανασκόπηση του pembrolizumab κατέληξε σε θετική σύσταση για τη θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητο ή προχωρημένο μελανώμα (στάδιο III ή IV) που είναι πρωτοθεραπευόμενοι (naïve) στη θεραπεία με ipilimumab ή για τους οποίους έχει αποτύχει το ipilimumab και, στην περίπτωση που η μετάλλαξη BRAF είναι θετική, για όσους οι στοχευμένες BRAF θεραπείες έχουν αποτύχει (pCODR, 2015c).

Περίληψη των αποτελεσμάτων της Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας σε χώρες του εξωτερικού για τις θεραπευτικές επιλογές του μελανώματος

Παρακάτω ακολουθεί, ένας συγκεντρωτικός πίνακας, με το σύνολο των εγκρίσεων, των περιορισμών και των σχολίων από τους αναγνωρισμένους φορείς Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας σε διάφορες χώρες ανά τον κόσμο, οι οποίες έχουν αναπτύξει σύστημα αξιολόγησης.

Πίνακας 23: Ανασκόπηση της Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας από τους αρμόδιους φορείς

Οργανισμός HTA	Anti-PD-1 Μονοκλωνικό Αντίσωμα			Στοχευμένες Θεραπείες					Ανοσοθεραπεία	Γενετικά τροποποιημένη ογκολυτική ιογενής θεραπεία
	Pembrolizumab	Nivolumab	Nivolumab/Ipilimumab Combination Therapy	Vemurafenib	Dabrafenib	Trametinib	Dabrafenib/Trametinib Combination Therapy	Cobimetinib/Vemurafenib Combination Therapy		
NICE (UK)	✓ ¹	✓ ²	✓ ³	✓ ⁴	✓ ⁵	N/A	✓ ⁶	✗ ⁷	✓ ⁸	✓ ⁹

Οργανισμός HTA	Anti-PD-1 Μονοκλωνικό Αντίσωμα			Στοχευμένες Θεραπείες					Ανοσοθεραπεία	Γενετικά τροποποιημένη ογκολυτική ιογενής θεραπεία
	Pembrolizumab	Nivolumab	Nivolumab/Ipilimumab Combination Therapy	Vemurafenib	Dabrafenib	Trametinib	Dabrafenib/Trametinib Combination Therapy	Cobimetinib/Vemurafenib Combination Therapy		
SMC (Scotland)	Treatment-naive: ✓ ¹⁰ Treated: ✗ ^{11,12}	✓ ¹³	✓ ¹⁴	✓ ¹⁵	✓ ¹⁶	N/A	✓ ¹⁷	✗ ¹⁸	✓ ¹⁹	N/A
PBAC (Australia)	✓ ²⁰	N/A	✗ ²¹	✗	✓ ²²	N/A	✗	✓ ²³	✓ ²⁴	N/A
HAS (France)	✓ ²⁵	✓ ²⁶	N/A	✓ ²⁷	✓ ²⁸	N/A	✓ ²⁹	✓ ³⁰	✓ ³¹	N/A
pCODR (Canada)	✓ ³²	Treatment-naive: ✓ ³³ Treated: ✗ ³³	N/A	✓ ³⁴	✓ ³⁵	✓ ³⁶	✓ ³⁷	Treatment-naive: ✓ ³⁸ Treated: ✗ ³⁸	✓ ³⁹	N/A

✓ = Recommended; x = not recommended; N/A = not yet assessed; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HAS = Haute Autorité de Santé; HTA = health technology assessment; N/A = not available; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NHS = National Health Service; PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; pCODR = Pan-Canadian Oncology Drug Review; pERC = pCODR Expert Review Committee; SMC = Scottish Medicines Consortium; UK = United Kingdom.

¹ Pembrolizumab is recommended as an option for treating advanced melanoma in adults who have not been previously treated with ipilimumab (NICE, 2015a) and is also recommended after progression with ipilimumab or a BRAF/MEK inhibitor (NICE, 2015b).

² Nivolumab as monotherapy is recommended, within its marketing authorization, as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults (NICE, 2016b).

- ³ Nivolumab in combination with ipilimumab is recommended, within its marketing authorization, as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults only when the company provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme (NICE, 2016c).
- ⁴ *BRAF* V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (no restriction by line of therapy noted) (NICE, 2012c).
- ⁵ *BRAF* V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (no restriction by line of therapy noted) (NICE, 2014a).
- ⁶ Trametinib in combination with dabrafenib is recommended, within its marketing authorization, as an option for treating unresectable or metastatic melanoma in adults with a *BRAF* V600 mutation only when the company provides trametinib and dabrafenib with the discounts agreed in the patient access schemes (NICE, 2016e).
- ⁷ Cobimetinib in combination with vemurafenib is not recommended within its marketing authorization for treating unresectable or metastatic melanoma in adults with a *BRAF* V600 mutation (NICE, 2016a).
- ⁸ Initially recommended for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in patients who have received prior therapy (NICE, 2012a); subsequently recommended also for first-line treatment (NICE, 2014b).
- ⁹ Talimogene laherparepvec is recommended, in adults, as an option for treating unresectable, regionally or distantly metastatic (stage IIIB, IIIC, or IVM1a) melanoma that has not spread to bone, brain, lung, or other internal organs, only if treatment with systemically administered immunotherapies is not suitable and the company provides talimogene laherparepvec with the discount agreed in the patient access scheme (NICE, 2016d).
- ¹⁰ Pembrolizumab is accepted for use within NHS Scotland as monotherapy for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults previously untreated with ipilimumab (SMC, 2015a).
- ¹¹ Pembrolizumab is not recommended in adults previously treated with ipilimumab, as the submitting company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by the SMC (SMC, 2015a).
- ¹² Following a resubmission assessed under the end-of-life and orphan process, pembrolizumab is not recommended for use within NHS Scotland as monotherapy for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults previously treated with ipilimumab (SMC, 2016e).
- ¹³ Nivolumab is accepted for restricted use within NHS Scotland as monotherapy for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults previously untreated with ipilimumab (SMC, 2016d). Following a full original submission in February 2016, nivolumab (Opdivo) was not initially recommended for use within NHS Scotland as the submitting company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by the SMC (SMC, 2016b).
- ¹⁴ Nivolumab in combination with ipilimumab is accepted for restricted use within NHS Scotland for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults (SMC, 2016a).
- ¹⁵ Restricted to first-line treatment of *BRAF* V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (SMC, 2013).
- ¹⁶ Monotherapy in *BRAF* V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (no restriction by line of therapy noted) (SMC, 2015b).
- ¹⁷ Trametinib is accepted for restricted use within NHS Scotland in combination with dabrafenib for the treatment of adults with unresectable or metastatic melanoma with a *BRAF* V600 mutation (SMC, 2016c).
- ¹⁸ Cobimetinib is not recommended for use within NHS Scotland in combination with vemurafenib for the treatment of adults with unresectable or metastatic melanoma with a *BRAF* V600 mutation (SMC, 2016f).
- ¹⁹ Initially recommended for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in patients who have received prior therapy (SMC, 2012); subsequently recommended also for first-line treatment (SMC, 2014).
- ²⁰ Restricted to first-line therapy in *BRAF* V600 mutation-negative patients (PBAC, 2015a).
- ²¹ Nivolumab plus ipilimumab is not recommended for the treatment of unresectable stage III or IV malignant melanoma (PBAC, 2015b).
- ²² Unresectable stage III (stage IIIA and IIIB as well as IIIC); *BRAF* V600 mutation-positive; previously untreated for stage III or IV melanoma, with the exception of a patient developing an intolerance to another *BRAF* inhibitor; WHO performance status 0-2; should not exclude patients with brain metastases (PBAC, 2013).
- ²³ Vemurafenib in combination with cobimetinib is recommended for the treatment of *BRAF* V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (PBAC, 2016).
- ²⁴ Monotherapy for unresectable stage III or stage IV malignant melanoma in patients who have failed or are intolerant to prior therapy for metastatic disease; PBAC also has specified the definition of failure of prior therapy; first-line use also allowed if appropriate (PBAC, 2012).

²⁵ Minor clinical added value in first-line treatment of advanced melanoma; the actual benefit was categorized as substantial (HAS, 2016b).

²⁶ Moderate clinical added value in first-line treatment of advanced melanoma (HAS, 2016d).

²⁷ *BRAF* V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (no restriction by line of therapy noted) (HAS, 2012).

²⁸ *BRAF* V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (no restriction by line of therapy noted) (HAS, 2014).

²⁹ Moderate improvement as first-line treatment of unresectable or metastatic melanoma, in patients with a *BRAF* V600 mutation (HAS, 2016c).

³⁰ Moderate improvement in the first-line treatment of unresectable or metastatic melanoma, in patients with a *BRAF* V600 mutation (HAS, 2016a).

³¹ Initially recommended for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have already been treated with a first-line chemotherapy (HAS, 2011); subsequently recommended also for first-line treatment (HAS, 2015).

³² Pembrolizumab is recommended for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma (stage III or IV) who are naive to ipilimumab treatment or for whom ipilimumab has failed and, if *BRAF* mutation positive, for whom *BRAF* mutation-targeted therapies have failed (pCODR, 2015c).

³³ Nivolumab is recommended for the treatment of patients with unresectable or metastatic *BRAF* wild-type melanoma who are previously untreated with good performance status and who have stable brain metastases (if present). Nivolumab is not recommended for the treatment of patients with *BRAF* V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma or for the treatment of patients who have previously received treatment with ipilimumab (pCODR, 2016b).

Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας για το pembrolizumab στην Ελλάδα

Τα τελευταία 2 χρόνια στην Ελλάδα, εφαρμόζεται η Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας σε νέα φαρμακευτικά σκευάσματα. Η αποζημίωση είναι πια άρρηκτα συνδεδεμένη με την αξιολόγηση και έτσι τα νέα φάρμακα θα πρέπει να εγκριθούν από την Επιτροπή Αξιολόγησης και την Επιτροπή Διαπραγμάτευσης, ώστε να λάβουν την επίσημη αποζημίωση τους.

Καθώς πλέον δεν ανακοινώνεται η κάθε νέα ένδειξη, για την οποία έλαβε αποζημίωση το κάθε σκεύασμα, θεωρούμε ότι μέσα από μια διαδικασία εγκρίσεων στην πλατφόρμα του Υ.Υ., όλες οι ενδείξεις που λαμβάνει το σκεύασμα και περιλαμβάνονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του, πιθανότατα αποζημιώνονται, αν όχι αμέσως, σίγουρα μετά από κάποιο διάστημα.

Συνεπώς το Pembrolizumab τα τελευταία πέντε έτη, έχει ήδη λάβει 12 ενδείξεις:

Μελάνωμα

- Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του προχωρημένου (ανεγχείρητου ή μεταστατικού) μελανώματος σε ενήλικες.
- Το KEYTRUDA ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία ενηλίκων με μελάνωμα Σταδίου III και με συμμετοχή των λεμφαδένων, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε πλήρη εξαίρεση (βλ. ΠΧΠ παράγραφο 5.1).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

- Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS) ≥ 50 %, χωρίς EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου.

- Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξίδη και πλατίνα, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού, μη πλακώδους, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι δεν έχουν EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις.
- Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και είτε πακλιταξέλη, είτε πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού, πλακώδους, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες.
- Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου TPS ≥ 1 % και οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας. Ασθενείς με EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου θα πρέπει επίσης να έχουν λάβει στοχεύουσα θεραπεία πριν λάβουν το KEYTRUDA.

Κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού κλασικού λεμφώματος Hodgkin σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT) και σε θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη (BV) ή οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη (BV).

Καρκίνωμα του ουροθηλίου

- Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ενήλικες, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα (βλ. ΠΧΠ παράγραφο 5.1).
- Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ενήλικες, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με συνδυαστική θετική βαθμολογία (CPS) ≥ 10 (βλ. ΠΧΠ παράγραφο 5.1).

Καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC)

- Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα και 5-φθοριοουρακίλη (5-FU), ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού ή ανεγχείρητου υποτροπιάζοντος καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS ≥ 1 (βλ. ΠΧΠ παράγραφο 5.1).
- Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS) ≥ 50 % και εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα (βλ. ΠΧΠ παράγραφο 5.1).

Καρκίνωμα των νεφρών (RCC)

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με το axitinib, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών σε ενήλικες (βλ. ΠΧΠ παράγραφο 5.1)

Όταν ένα σκεύασμα αποζημιωθεί περιλαμβάνεται στην Θετική Λίστα, η οποία αναρτάται στην επίσημη ιστοσελίδα του Υπουργείου Υγείας. Η ισχύουσα θετική Λίστα, είναι η δημοσιευμένη στις 25.05.2020.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Συζήτηση

Στη συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάστηκε η ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας του σκευάσματος Pembrolizumab (Keytruda) σε σύγκριση με την εγκατεστημένη θεραπεία του Ipilimumab (Yervoy). Το Pembrolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1), το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωθήκης Κινεζικού κρικητού (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA αντίστοιχα και στην παρούσα μελέτη θα αναλυθεί η αποτελεσματικότητά του στην ένδειξη για ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα.

Κατόπιν της έγκρισης του μελανώματος, το Pembrolizumab έχει επίσης λάβει έγκριση για ενδείξεις που αφορούν νόσους όπως τον Μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), Κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL), Καρκίνωμα του ουροθηλίου, Καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) και Καρκίνωμα των νεφρών (RCC).

Στη συγκεκριμένη μελέτη, διαπιστώνεται ότι το Pembrolizumab, βελτιώνει την Ολική Επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου φαίνεται να είναι ευνοϊκότερο από αυτό, της εγκατεστημένης θεραπείας Ipilimumab.

Η ανάλυσή μας, έγινε από την πλευρά του Εθνικού Συστήματος Υγείας, χωρίς να συμπεριληφθούν ιδιωτικές δαπάνες και έμμεσα κόστη. Προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε το προσδόκιμο επιβίωσης (LYs) και τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Οι τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 0,78 για την πρόοδο της νόσου και 0.83 και 0.86 για την μη εξέλιξη της νόσου. Οι τιμές αντλήθηκαν από αντίστοιχη μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας που έγινε για τις ΗΠΑ (Wang et al., 2017). Επίσης, κατά την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov με χρονικό ορίζοντα τους 120 μήνες, χρόνος που συνάδει και καλύπτει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ετήσιο προεξοφλητικό επιτόκιο 3,5%.

Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης προέκυψε ότι ο λόγος πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) που εκτιμήθηκε ήταν €18135.64/κερδισμένο QALY για όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Παρ'ότι σύμφωνα με τα ελληνικά δεδομένα, δεν έχει οριστεί κατώφλι κόστους-αποτελεσματικότητας για τη λήψη αποφάσεων σχετικές με την οικονομική αποδοτικότητα μιας παρέμβασης, το ποσό των €18135.64/κερδισμένο QALY πιθανότατα καθιστά την συγκεκριμένη παρέμβαση αρκετά αποδοτική, κάτι το οποία έχει προκύψει και σε άλλα συστήματα υγείας και λήπτες αποφάσεων. Στο αποτέλεσμα αυτό της αποδοτικότητας, συνεισφέρουν σαφώς τα υψηλά ποσοστά δεικτών επιβίωσης και ποιότητας ζωής αλλά και το εξορθολογισμένο κόστος φαρμάκου, που έχει προκύψει μέσα από ανατιμολογήσεις στην Ελλάδα αλλά και σε άλλες Ευρωπαϊκές Χώρες.

Το παραπάνω αποτέλεσμα επικυρώνεται και από τα τρία σενάρια ανάλυσης ευαισθησίας που ακολούθησαν, κατά την οποία διερευνήθηκαν μεταβολές στο ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης και στις τιμές των φαρμάκων.

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας το κλινικό, οικονομικό και κοινωνικό περιβάλλον που αφορά τους ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η κακή πρόγνωση των προηγούμενων ετών, έχει βελτιωθεί σημαντικά μετά την έγκριση και καθιέρωση ανοσοογκολογικών θεραπειών.

Σκοπός της όποιας θεραπείας στις μέρες μας είναι η επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών αυτών, και φυσικά στα πλαίσια του εφικτού, η βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Το Pembrolizumab παρουσιάζει σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα ως προς το προσδόκιμο επιβίωσης και είναι ανώτερο από το Ipilimumab και σε όρους Συνολικής Επιβίωσης και Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου.

Το σχετικά χαμηλό ICER αναδεικνύει το Pembrolizumab, ως μια οικονομικά αποδοτική επιλογή. Ως μια σύσταση για επόμενες μελέτες, θα ήταν να διερευνηθούν ελληνικά δεδομένα και ως προς τη χρησιμότητα, τα κόστη των ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλων πόρων που χρησιμοποιήθηκαν και να εκτιμηθεί η επίδραση της μεταβολής αυτών στο δείκτη ICER της παρούσας ανάλυσης.

Τέλος, για την ολοκλήρωση της αξιολόγησης, είναι απαραίτητη η ύπαρξη, όχι μόνο ελληνικών δεδομένων πόρων και κόστους, αλλά και ένα οικονομικό κατώφλι, ανάλογα με την κατηγορία του σκευάσματος, για την αξιολόγηση και έγκρισή του.

Ολοκληρώνοντας αυτή τη μελέτη, επιβεβαιώνεται μέσα από τα ποσοστά και τα κλινικά δεδομένα πόσο μεγάλη ανάγκη υπάρχει, ειδικά σε κάποιες παθήσεις, για καινοτόμες επιλογές και θεραπείες. Με βάση αυτή τη διαπίστωση, η Πολιτεία, οι Αρχές αλλά και οι Εταιρείες, είναι σημαντικό να υποστηρίξουν την καινοτομία στη υγεία με εμπιστοσύνη στην επιστήμη και στα Συστήματα Υγείας, ώστε όλοι οι ασθενείς να απολαμβάνουν το δικαίωμα στην περίθαλψη και την καλή ποιότητα ζωής.

Βιβλιογραφία

Ξένη Βιβλιογραφία

1. Michael Drummond , Bengt JGnsson , Frans Rutten et al. The role of economic evaluation in the pricing and reimbursement of medicines. January 1997.
2. Michael F. Drummond, J. Sanford Schwartz, Bengt Jonsson, Bryan R. Luce, Peter J. Neumann, Uwe Siebert, Sean D. Sullivan. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions.2008.
3. Cancer Research UK. Melanoma risks and causes. 2014a. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/melanoma/about/melanoma-risks-and-causes>. Accessed July 17, 2014.
4. Cancer Research UK. The skin and melanoma. 2014b. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/melanoma/about/the-skin-and-melanoma>. Accessed July 17, 2014.
5. Cancer Research UK. The stages of melanoma: the Clark scale. 2014c. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/melanoma/treatment/stages-of-melanoma#clark>. Accessed June 27, 2014.
6. Cancer Research UK. Types of melanoma. 2014d. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/melanoma/about/types-of-melanoma>. Accessed July 17, 2014.
7. NCI. Melanoma treatment (PDQ®). National Cancer Institute; June 27, 2014a. Available at: <http://m.cancer.gov/topics/treatment/bycancer/melanoma/Patient>. Accessed July 17, 2014.
8. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Nov;67(6):472-92.
9. American Cancer Society. Melanoma skin cancer stages. December 4, 2017. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/melanoma-skin-cancer-stages.html>. Accessed 2017.
10. NCI. Symptoms of melanoma. National Cancer Institute; January 11, 2011. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/skin/page6>. Accessed June 27, 2014.
11. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol. 2004 Jul 15;22(14):2865-72.
12. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control. 2009 Jul;16(3):248-55.
13. Δαωιεσ MA, Λιθ Π, ΜψΙντυρε Σ, Κιμ ΚΒ, Παπαδοποθλοσ Ν, Ηςθ ““Ξ, ετ αλ. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. Cancer. 2011 Apr 15;117(8):1687-96.
14. de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Patterned distribution of metastases from malignant melanoma in humans. Cancer Res. 1983 Jul;43(7):3427-33.
15. Liew DN, Kano H, Kondziolka D, Mathieu D, Niranjana A, Flickinger JC, et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article. J Neurosurg. 2011 Mar;114(3):769-79

16. Lonser RR, Song DK, Klapper J, Hagan M, Auh S, Kerr PB, et al. Surgical management of melanoma brain metastases in patients treated with immunotherapy. *J Neurosurg.* 2011 Jul;115(1):30-6.
17. Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, Flickinger JC, Niranjan A, Agarwala S, et al. Gamma Knife radiosurgery for malignant melanoma brain metastases. *Clin Neurosurg.* 2007;54:241-7
18. Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET, Guthrie BL, Young PE, Meleth S, et al. Initial treatment of melanoma brain metastases using Gamma Knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity. *Cancer.* 2004 Aug 15;101(4):825-33.
19. Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, et al. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol.* 2008 Apr;10(2):199-207.
20. Sampson JH, Carter JH, Jr, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg.* 1998 Jan;88(1):11-20.
21. Skeie BS, Skeie GO, Enger PO, Ganz JC, Heggdal JI, Ystevik B, et al. Gamma Knife surgery in brain melanomas: absence of extracranial metastases and tumor volume strongest indicators of prolonged survival. *World Neurosurg.* 2011 May-Jun;75(5-6):684-91; discussion 598-603.
22. Chakraborty R, Wieland CN, Comfere NI. Molecular targeted therapies in metastatic melanoma. *Pharmgenomics Pers Med.* 2013;6:49-56.
23. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet.* 2007 Feb;44(2):99-106.
24. Meyer LJ, Zone JH. Genetics of cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol.* 1994 Nov;103(5 Suppl):112S-6S
25. Nikolaou VA, Stratigos AJ, Flaherty KT, Tsao H. Melanoma: new insights and new therapies. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3 Pt 2):854-63. Cited in: Chakraborty R, Wieland CN, Comfere NI. Molecular targeted therapies in metastatic melanoma. *Pharmgenomics Pers Med.* 2013;6:49-56.
26. Fecher LA, Amaravadi RK, Flaherty KT. The MAPK pathway in melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2008 Mar;20(2):183-9.
27. Sekulic A, Haluska P, Jr, Miller AJ, Genebriera De Lamo J, Ejadi S, Pulido JS, et al. Malignant melanoma in the 21st century: the emerging molecular landscape. *Mayo Clin Proc.* 2008 Jul;83(7):825-46.
28. Chapman PB, Hauschild A, Sondak VK. Frontline approach to metastatic BRAF-mutant melanoma diagnosis molecular evaluation and treatment choice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e412-21.

29. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun 27;417(6892):949-54. Cited in: Chakraborty R, Wieland CN, Comfere NI. Molecular targeted therapies in metastatic melanoma. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2013;6:49-56.
30. Houben R, Becker JC, Kappel A, Terheyden P, Brocker EB, Goetz R, et al. Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis. *J Carcinog*. 2004 Mar 26;3(1):6.
31. Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol*. 2008 Apr;1(4):395-405.
32. Sclafani F, Gullo G, Sheahan K, Crown J. BRAF mutations in melanoma and colorectal cancer: a single oncogenic mutation with different tumour phenotypes and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Jul;87(1):55-68.
33. Fernández A, Hernández L, Fuentes P, Reina S, Izquierdo E, Laborda R, et al. Epidemiological study to evaluate the prevalence of BRAF V600 mutation in patients (pts) diagnosed with advanced melanoma (AM) in routine clinical practice in Spain. *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl):abstract e20115.
34. Mooi WJ, Peeper DS. Oncogene-induced cell senescence—halting on the road to cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 7;355(10):1037-46.
35. Fedorenko IV, Gibney GT, Smalley KS. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene*. 2013 Jun 20;32(25):3009-18.
36. Jakob JA, Bassett RL, Jr, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012 Aug 15;118(16):4014-23.
37. Eriksson H, Lyth J, Andersson TM. The proportion cured of patients diagnosed with stage III-IV cutaneous malignant melanoma in Sweden 1990-2007: a population-based study. *Int J Cancer*. 2016 Jun 15;138(12):2829-36.
38. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199-206. Cited in: MSD Health Economic Statistics. Report on model for assessing the cost-effectiveness of pembrolizumab for treating advanced melanoma: IPI-naïve population. Version 3.5. September 14, 2015. Data on file.
39. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2452-9.
40. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov;20(12):3961-8

41. Cavanaugh-Hussey MW, Mu EW, Kang S, Balch CM, Wang T. Older age is associated with a higher incidence of melanoma death but a lower incidence of sentinel lymph node metastasis in the SEER databases (2003-2011). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2120-6.
42. Haydu LE, Scolyer RA, Lo S, Quinn MJ, Saw RPM, Shannon KF, et al. Conditional survival: an assessment of the prognosis of patients at time points after initial diagnosis and treatment of locoregional melanoma metastasis. *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15):1721-9.
43. Jooisse A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AM, Holzel D, et al. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):719-26.
44. Cancer Research UK. Skin cancer survival statistics. October 5, 2016. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/skin-cancer/survival#heading=Three>. Accessed March 7, 2018.
45. Haydu LE, Scolyer RA, Lo S, Quinn MJ, Saw RPM, Shannon KF, et al. Conditional survival: an assessment of the prognosis of patients at time points after initial diagnosis and treatment of locoregional melanoma metastasis. *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15):1721-9.
46. Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of *BRAF* and *NRAS* mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2011 Apr;164(4):776-84.
47. Jakob JA, Bassett RL, Jr, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. *NRAS* mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012 Aug 15;118(16):4014-23
48. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Groben PA, Parrish E, Krickler A, et al. Association between *NRAS* and *BRAF* mutational status and melanoma-specific survival among patients with higher-risk primary melanoma. *JAMA Oncol*. 2015 Jun;1(3):359-68.
49. Steiniche T, Danielsen AV, Wang Z, Nielsen PS, Bastholt L, Schmidt H, et al. PD-L1 expression and overall survival among patients with melanoma. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014 Congress; September 26-30, 2014. Madrid, Spain.
50. Abdel-Rahman O. PD-L1 expression and outcome of advanced melanoma patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: a meta-analysis. *Immunotherapy*. 2016 Sep;8(9):1081-9.
51. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H. Doublet *BRAF*/MEK inhibition versus single-agent *BRAF* inhibition in the management of *BRAF*-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data. *Clin Transl Oncol*. 2016 Aug;18(8):848-58.
52. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1293-300. Cited in: Flanigan JC, Jilaveanu LB, Chiang VL, Kluger HM. Advances in therapy for melanoma brain metastases. *Clin Dermatol*. 2013 May-Jun;31(3):264-81.

53. Peruzzi P, Chiocca EA. Prognosis and treatment of melanoma metastases to the central nervous system: lots of retrospective data, very few certainties. *World Neurosurg.* 2011 Jul-Aug;76(1-2):48-50.
54. Sampson JH, Carter JH, Jr, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg.* 1998 Jan;88(1):11-20.
55. Yu C, Chen JC, Apuzzo ML, O'Day S, Giannotta SL, Weber JS, et al. Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after Gamma Knife radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Apr 1;52(5):1277-87
56. Carella RJ, Gelber R, Hendrickson F, Berry HC, Cooper JS. Value of radiation therapy in the management of patients with cerebral metastases from malignant melanoma: Radiation Therapy Oncology Group Brain Metastases Study I and II. *Cancer.* 1980 Feb 15;45(4):679-83.
57. Morris SL, Low SH, A'Hern RP, Eisen TG, Gore ME, Nutting CM, et al. A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer.* 2004 Aug 31;91(5):829-33.
58. Flanigan JC, Jilaveanu LB, Chiang VL, Kluger HM. Advances in therapy for melanoma brain metastases. *Clin Dermatol.* 2013 May-Jun;31(3):264-81.
59. Qian M, Ma MW, Fleming NH, Lackaye DJ, Hernando E, Osman I, et al. Clinicopathological characteristics at primary melanoma diagnosis as risk factors for brain metastasis. *Melanoma Res.* 2013 Dec;23(6):461-7.
60. NCI. SEER stat fact sheets: melanoma of the skin. National Cancer Institute; Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; 2010. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>. Accessed July 2010. Cited in: Chakraborty R, Wieland CN, Comfere NI. Molecular targeted therapies in metastatic melanoma. *Pharmgenomics Pers Med.* 2013;6:49-56.
61. NCI. NCI dictionary of cancer terms: recurrence. National Cancer Institute; 2018a. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/recurrence>. Accessed April 10, 2018.
62. NCI. NCI dictionary of cancer terms: relapse. National Cancer Institute; 2018b. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/relapse>. Accessed April 10, 2018.
63. NCRAS. Routes to diagnosis by stage 2012-2013 workbook, Version 1.0a. National Cancer Registration and Analysis Service; 2015. Available at: http://www.ncin.org.uk/publications/routes_to_diagnosis. Accessed March 13, 2018.
64. SkinVision. Why melanoma skin cancer is increasing and what we can do. 2017. Available at: <https://www.skinvision.com/articles/why-melanoma-skin-cancer-is-increasing-and-what-we-can-do>. Accessed June 18, 2018.

65. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed August 14, 2015.
66. Guy GP, Jr, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Jun 5;64(21):591-6
67. IARC. Malignant melanoma of skin. International Agency for Research on Cancer; 2012. Available at: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=20>. Accessed July 17, 2014.
68. IARC. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer; 2014. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed July 16, 2014.
69. Hu S, Parmet Y, Allen G, Parker DF, Ma F, Rouhani P, et al. Disparity in melanoma: a trend analysis of melanoma incidence and stage at diagnosis among whites, Hispanics, and blacks in Florida. *Arch Dermatol*. 2009 Dec;145(12):1369-74.
70. Parkin DM, Mesher D, Sasieni P. 13. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011 Dec 6;105 Suppl 2:S66-9.
71. Thiam A, Zhao Z, Quinn C, Barber B. Years of life lost due to metastatic melanoma in 12 countries. *J Med Econ*. 2016;19(3):259-64.
72. Shah DJ, Dronca RS. Latest advances in chemotherapeutic, targeted, and immune approaches in the treatment of metastatic melanoma. *Mayo Clin Proc*. 2014 Apr;89(4):504-19.
73. Andrews S, Holden R. Characteristics and management of immune-related adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Manag Res*. 2012;4(1):299-307
74. Cobimetinib prescribing information. Genetech, Inc.; May 2016.
75. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012b Jul 12;367(2):107-14.
76. Opdivo prescribing information. Opdivo (nivolumab) injection, for intravenous use. Bristol-Myers Squibb Company; April 2018.
77. Ott PA, Hodi FS. Talimogene laherparepvec for the treatment of advanced melanoma. *Clin Cancer Res*. 2016 Jul 1;22(13):3127-31.
78. Robert C, Antonio Ascierto P, Maio M. A phase III, randomized, double-blind study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus dacarbazine in patients (pts) with previously untreated, unresectable, or metastatic melanoma (MEL). *J Clin Oncol*. 2013;31(15).

79. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015a;372(1):30-9.
80. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015b Jan 22;372(4):320-30.
81. Robert C, Long GV, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Long-term outcomes in patients with ipilimumab-naïve advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab treatment. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2-6, 2017. Chicago, IL.
82. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok J, Joshua A, et al. 3-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2016. Chicago, IL.
83. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014 Sep 20;384(9948):1109-17.
84. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015c Jun 25;372(26):2521-32.
85. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
86. Semlitsch T, Zengerer A, Jeitler K. Dabrafenib (Tafinlar®) in previously untreated subjects with *BRAF* mutation-positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma [structured abstract]. ISSN online: 2076-5940. DSD: Horizon Scanning in Oncology. 2013;42.
87. Yervoy prescribing information. Yervoy (ipilimumab) injection, for intravenous use. Bristol-Myers Squibb Company; April 2018. Available at: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_yervoy.pdf. Accessed May 16, 2018.
88. Shah DJ, Dronca RS. Latest advances in chemotherapeutic, targeted, and immune approaches in the treatment of metastatic melanoma. *Mayo Clin Proc*. 2014 Apr;89(4):504-19.
89. Dillman RO, Barth NM, VanderMolen LA, Mahdavi K, McClure SE. Should high-dose interleukin-2 still be the preferred treatment for patients with metastatic melanoma? *Cancer Biother Radiopharm*. 2012 Aug;27(6):337-43.
90. Banaszynski M, Kolesar JM. Vemurafenib and ipilimumab: new agents for metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Jul 15;70(14):1205-10.

91. Dillman RO, Barth NM, VanderMolen LA, Mahdavi K, McClure SE. Should high-dose interleukin-2 still be the preferred treatment for patients with metastatic melanoma? *Cancer Biother Radiopharm*. 2012 Aug;27(6):337-43.
92. Andrews S, Holden R. Characteristics and management of immune-related adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Manag Res*. 2012;4(1):299-307.
93. Shah DJ, Dronca RS. Latest advances in chemotherapeutic, targeted, and immune approaches in the treatment of metastatic melanoma. *Mayo Clin Proc*. 2014 Apr;89(4):504-19
94. American Cancer Society. Survival rates for melanoma skin cancer, by stage. May 20, 2016. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html>. Accessed March 1, 2018.
95. American Cancer Society. Melanoma skin cancer stages. December 4, 2017. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/melanoma-skin-cancer-stages.html>. Accessed 2017.
96. American Cancer Society. Lifetime risk of developing or dying from cancer. January 4, 2018a. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer.html>. Accessed March 1, 2018.
97. American Cancer Society. Surgery for melanoma skin cancer. 2018b. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/treating/surgery.html>. Accessed June 18, 2018.
98. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; October 7-11, 2016. Copenhagen, Denmark.
99. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. 5-year survival outcomes in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 1-5, 2018. Chicago, IL.
100. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):134-44.
101. Hamid O, Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Kefford R, et al. Randomized comparison of two doses of the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) for ipilimumab-refractory and ipilimumab-naïve melanoma. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 50th Annual Meeting; May 30-June 3, 2014. Chicago, IL. 2012 Dec;22(6):454-9.

102. Long G, Atkinson V, Ascierto P, Brady B, Dutriaux C, Maio M. Nivolumab improved survival vs. dacarbazine in patients with untreated advanced melanoma. Presented at the Society for Melanoma Research 11th International Congress; November 13-17, 2014a. Zurich, Switzerland.
103. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naive advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol.* 2016a Oct;27(10):1940-6.
104. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1813-23.
105. Long GV, Schachter J, Ribas A, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab after 2 years in patients with ipilimumab-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 1-5, 2018. Chicago, IL.
106. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014b Nov 13;371(20):1877-88.
107. Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, et al. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol.* 2016b Mar 10;34(8):871-8.
108. McDermott D, Haanen J, Chen TT, Lorigan P, O'Day S, Investigators MDX. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol.* 2013 Oct;24(10):2694-8.
109. Maio M, Ascierto P, Testori A, Ridolfi R, Bajetta E, Queirolo P, et al. The cost of unresectable stage III or stage IV melanoma in Italy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012 Nov 1;31:91.
110. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015 Apr 1;33(10):1191-6.
111. D'Angelo SP, Larkin J, Weber J, Hodi S, Gutzmer R, Neyns B, et al. Efficacy and safety of nivolumab vs investigator's choice chemotherapy (ICC) in subgroups of patients with advanced melanoma after prior anti-CTLA-4 therapy. Presented at the Society for Melanoma Research 11th International Congress; November 13-17, 2014. Zurich, Switzerland.
112. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):323-32

113. Zelboraf prescribing information. November 2017. Available at: http://www.gene.com/download/pdf/zelboraf_prescribing.pdf. Accessed May 16, 2018.
114. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):707-14
115. Hauschild A, Grob JJ, Demidov L, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib vs dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E positive mutation metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol*. 2013;31(15 suppl):9013.
116. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on overall survival (OS) and follow-on therapies in BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (D) vs. dacarbazine (DTIC) in patients (pts) with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma (MM). Presented at the European Society for Medical Oncology 2014 Congress; September 29, 2014. Madrid, Spain.
117. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
118. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012a Nov;367(18):1694-703.
119. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012b Jul 12;367(2):107-14.
120. Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, Tuthill RJ, Thompson JA, Vetto JT, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma--an intergroup study of Cancer and Leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 20;32(33):3771-8.
121. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Aug;11 Suppl 6:1-116, 1-26.
122. Berrocal A, Espinosa E, Marin S, Malveyh J, Moreno D, Lozano MD, et al. Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM) guidelines for the management of patients with advanced melanoma. *Eur J Dermatol*. 2015 Sep-Oct;25(5):392-403.
123. NICE. Final appraisal determination: pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. National Institute for Health and Care Excellence; November 25, 2015a. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA366/documents/appraisal-consultation-document>. Accessed December 16, 2016.

124. Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachter, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., et al.: Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma, clinical oncology.2015
125. Catherine Copley-Merriman, MS, MBA,a,* Kendall Stevinson, MD,b Frank Xiaoqing Liu, PhD,b Jingshu Wang, PhD,b Josephine Mauskopf, PhD,c Evelina A. Zimovetz, MSc,d and Bartosz Chmielowski, MDe.Direct costs associated with adverse events of systemic therapies for advanced melanoma.2018
126. Jingshu Wang, Bartosz Chmielowski, MD, James Pellissier, Ruifeng Xu, Kendall Stevinson, and Frank Xiaoqing Liu. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States.2017
127. Luis SilvaMiguel, FranciscaVargasLopes, BernardetePinheiro, Jingshu Wang, RuifengXu, JamesPellissier, PedroAlmeidaLaires.Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for Advanced Melanoma Treatment in Portugal.2017
128. Godard , Wang , Gauthier, Levy-Bachelot, Annemans. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for Treating Previously Untreated Metastatic Melanoma Patients in France.Abstract.2016
129. pCODR. Final recommendation for ipilimumab for advanced melanoma. pCODR Expert Review Committee (pERC) meeting: March 15, 2012. Early conversion: April 18, 2012. Pan-Canadian Oncology Drug Review; 2012a.
130. pCODR. Final recommendation for vemurafenib (Zelboraf) for advanced melanoma. pCODR Expert Review Committee (pERC) reconsideration meeting: May 17, 2012. Pan-Canadian Oncology Drug Review; 2012b.
131. pCODR. Final recommendation for dabrafenib for metastatic melanoma. pCODR Expert Review Committee (pERC) meeting: September 19, 2013. pERC reconsideration meeting: November 21, 2013. Pan-Canadian Oncology Drug Review; 2013a.
132. pCODR. Final recommendation for trametinib for metastatic melanoma. pCODR Expert Review Committee (pERC) meeting: September 19, 2013. Early conversion: October 22, 2013. Pan-Canadian Oncology Drug Review; 2013b.
133. pCODR. Final economic guidance report. Ipilimumab (Yervoy) for first line advanced melanoma. Pan-Canadian Oncology Drug Review; December 22, 2014a. Available at: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-yervoy1st-fn-rec.pdf>. Accessed July 21, 2014.
134. pCODR. Final recommendation for ipilimumab (Yervoy) for first line advanced melanoma. pCODR Expert Review Committee (pERC). Pan-Canadian Oncology Drug Review; December 22, 2014b. Available at: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-yervoy1st-fn-rec.pdf>. Accessed July 21, 2015.

135. pCODR. Final recommendation for dabrafenib (Tafinlar) in combination with trametinib (Mekinist) for metastatic melanoma. pCODR Expert Review Committee (pERC). Pan-Canadian Oncology Drug Review; July 21, 2015a. Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_tafinlar_mekinist_metmelanoma_fn_egr.pdf. Accessed July 21, 2015.
136. pCODR. Initial clinical guidance report. Dabrafenib (Tafinlar) in combination with trametinib (Mekinist). Pan-Canadian Oncology Drug Review; July 3, 2015b. Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_tafinlar_mekinist_metmelanoma_in_cgr.pdf. Accessed July 21, 2015.
137. pCODR. Keytruda for metastatic melanoma: final recommendations. Pan-Canadian Oncology Drug Review; Nov 16, 2015c. Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_mm_fn_rec.pdf. Accessed October 20, 2016.
138. pCODR. Cotellic for metastatic melanoma. Pan-Canadian Oncology Drug Review; June 30, 2016a. Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_cobimetinib_cotellic_metmela_fn_rec.pdf. Accessed October 20, 2016.
139. pCODR. Nivolumab for metastatic melanoma: final recommendations. Pan-Canadian Oncology Drug Review; Apr 1, 2016b. Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_rec.pdf. Accessed October 20, 2016.
140. SMC. Ipilimumab (Yervoy[®]) 5mg/mL concentrate for solution for infusion. SMC No. (779/12). Scottish Medicines Consortium; April 6, 2012.
141. SMC. Resubmission: vemurafenib 240mg film-coated tablet (Zelboraf[®]). SMC No. (792/12). Scottish Medicines Consortium; November 8, 2013.
142. SMC. Advice: following a full submission considered under the end of life medicine process: ipilimumab 5mg/mL concentrate for solution for infusion (Yervoy[®]). SMC No. (997/14). Scottish Medicines Consortium; October 10, 2014. Available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/997_14_ipilimumab_Yervoy/ipilimumab_Yervoy. Accessed July 21, 2015.
143. SMC. Advice: following a full submission assessed under the end of life and orphan equivalent process: pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda[®]). SMC no. (1087/15). Scottish Medicines Consortium; October 9, 2015a. Available at: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pembrolizumab_Keytruda_FINAL_October_2015_SMC1086_for_website.pdf. Accessed October 19, 2016.

144. SMC. Advice: following a full submission considered under the end of life medicine process: dabrafenib 50mg and 75mg hard capsules (Tafinlar[®]) SMC No. (1023/15). Scottish Medicines Consortium; February 6, 2015b. Available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1023_15_dabrafenib_Tafinlar/dabrafenib_Tafinlar. Accessed July 21, 2015.
145. SMC. Advice: following a full submission assessed under the end of life and orphan equivalent process: nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo[®]) SMC No. (1187/16). Scottish Medicines Consortium; October 7, 2016a. Available at: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab_Opdivo_FINAL_Oct_2016_Amended_01.11.16_for_website.pdf. Accessed December 13, 2016.
146. SMC. Advice: following a full submission assessed under the end of life and orphan equivalent process: nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo[®]). SMC no. (1120/16). Scottish Medicines Consortium; February 5, 2016b. Available at: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab_Opdivo_FINAL_February_2016_Amended_16.02.16_for_website.pdf. Accessed October 19, 2016.
147. SMC. Advice: following a full submission assessed under the end of life and ultra-orphan medicine process: trametinib 0.5mg and 2mg film-coated tablets (Mekinist[®]). SMC no. (1161/16). Scottish Medicines Consortium; August 5, 2016c. Available at: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trametinib_0_5mg_and_2mg_Mekinist_FINAL_August_2016_Amended_02.09.16_for_website.pdf. Accessed October 19, 2016.
148. SMC. Advice: following a resubmission assessed under the end of life and orphan medicine process: nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo[®]). SMC no. (1120/16). Scottish Medicines Consortium; July 8, 2016d. Available at: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab_Opdivo_Melanoma_Resub_FINAL_July_2016_Amended_04.08.16_for_website.pdf. Accessed October 19, 2016.
149. SMC. Advice: following a resubmission assessed under the end of life and orphan process: pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda[®]) SMC No. (1087/15). Scottish Medicines Consortium; November 4, 2016e. Available at: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pembrolizumab_Keytruda_Resub_FINAL_Nov_2016_for_website.pdf. Accessed December 13, 2016.
150. SMC. Advice: in the absence of a submission from the holder of the marketing authorisation: cobimetinib (Cotellic[®]) 20mg film-coated tablets. SMC no. (1191/16). Scottish Medicines Consortium; August 5, 2016f. Available at: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/cobimetinib_Cotellic_Non_Sub_FINAL_August_2016_for_website.pdf. Accessed October 19, 2016.
151. ACS. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society; 2020

Ελληνική Βιβλιογραφία

152. Γ.Ν. Υφαντόπουλος. «Μέτρηση της ποιότητας ζωής και το ευρωπαϊκό υγειονομικό μοντέλο», 2007
153. Γ.Ν. Υφαντόπουλος . Τα οικονομικά της υγείας. Θεωρία και πολιτική. Εκδόσεις Gutenberg-Δαρδάνος-Τυπωθήτω, αθήνα, 2006
154. Χ., Μπουρσανίδης. Ανάλυση Συστημάτων Υγείας, Διδακτικές Σημειώσεις στο Δημόσιο Μάνατζμεντ Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης. Αθήνα, Απρίλιος 2003.
155. ΦΕΚ 161/Β/16.10.2019 (Ν.4633)
156. ΦΕΚ 1702/Β', 2012
157. ΦΕΚ/62/Α/1991
158. ΕΟΠΥΥ, 2019

Επίσημες Ιστοσελίδες

159. OECD. «Η Κατάσταση της Υγείας στην ΕΕ,ΕΛΛΑΔΑ-Προφίλ Υγείας 2019».2019.
<https://www.oecd.org/health/bycountry/greece/>
160. IQVIA. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2017-advances-complexity-and-cost> . Accessed July 28, 2020.
161. <https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn>
162. <https://www.eof.gr/web/guest;jsessionid=45df887d9c70c3ece1fe4245690d>
163. <https://www.galinos.gr/>
164. Θετική Λίστα Υ.Α. Αρ. Πρωτ. 3(α) 32342_25.05.2020
(<https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/epitroph-aksiologhshs-kai-apozhmiwshs-farmakwn/7212-anathewrhsh-katalogoy-apozhmiowmenwn-farmakwn-toy-arthroy-251-toy-n-4512-2018>)
165. <https://www.who.int/>
166. <http://www.ema.europa.eu/ema>
167. <https://www.nice.org.uk/>
168. Δελτίο Ισοτιμιών:
https://www.ecb.europa.eu/stats/policy_and_exchange_rates/euro_reference_exchange_rates/html/index.en.html
169. ΠΧΠ

170. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy#authorisation-details-section>
171. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
172. ΠΧΠ,ΚΕΥΤΡΥΔΑ, 02.06.2020 (ενημερωμένο)