

---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

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

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ  
ΔΑΡΟΛΟΥΤΑΜΙΔΗΣ ΜΕ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟ  
ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ, ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ ΜΕ ΜΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ  
ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ  
(NMCRPC), ΜΕ ΥΨΗΛΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ  
ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**

***Νάσaina Δήμητρα***

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

Πειραιάς, 2021



---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

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

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ  
ΔΑΡΟΛΟΥΤΑΜΙΔΗΣ ΜΕ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟ  
ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ, ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ ΜΕ ΜΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ  
ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ  
(NMCRPC), ΜΕ ΥΨΗΛΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ  
ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**

**Νάσaina Δήμητρα, Α.Μ.: ΟΔΥ/1829**

Επιβλέπουσα: Ράικου Μαρία / Αναπληρώτρια Καθηγήτρια / Πανεπιστήμιο Πειραιώς

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

Πειραιάς, 2021



---

**UNIVERSITY of PIRAEUS**



**DEPARTMENT of  
ECONOMICS**

---

**M.Sc. in Health Economics and Management**

**COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF  
DAROLUTAMIDE WITH ANDROGEN DEPRIVATION  
THERAPY FOR MEN WITH NON-METASTATIC  
CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER  
(NMCRPC) IN HIGH RISK OF PROGRESSION**

**Nasaina Dimitra**

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

Piraeus, Greece, 2021



*Στη μητέρα μου.*

.





## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ όλους όσους με στήριξαν με κάθε δυνατό τρόπο κατά τη διάρκεια αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Μαρία Ράικου για την πολύτιμη καθοδήγηση και τον χρόνο που μου διέθεσε για την εκπόνηση της εν λόγω διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους πιο αγαπημένους μου ανθρώπους, οι οποίοι με αισιοδοξία, κατανόηση και υπομονή ενίσχυσαν τη δύναμή μου να συνεχίζω παρά τις δυσκολίες.



**Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας της Δαρολουταμίδης με  
Ανδρογονικό Αποκλεισμό, σε Άνδρες με Μη Μεταστατικό  
Ευνουχοάντοχο Καρκίνο του Προστάτη (nmCRPC), με Υψηλό  
Κίνδυνο Ανάπτυξης Μεταστατικής Νόσου**

**Περίληψη**

**Σημαντικοί Όροι:** Καρκίνος του προστάτη, Μη μεταστατικός, Οικονομική Αξιολόγηση, μοντέλο Markov, QALYs, ICER, Δαρολουταμίδα, ADT

**Υπόβαθρο:** Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τον δεύτερο πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο στον ανδρικό πληθυσμό παγκοσμίως. Οι βασικοί παράγοντες κινδύνου είναι η αύξηση της ηλικίας, η γενετική προδιάθεση και η εθνικότητα. Στον ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (CRPC) οι ασθενείς έχουν πλέον αναπτύξει αντίσταση στη βασική θεραπεία καταστολής ανδρογόνων (ADT) και εμφανίζουν αύξηση στα επίπεδα του PSA. Μέχρι τη διάγνωση μετάστασης, οι ασθενείς υπόκεινται συχνά σε διαγνωστικές εξετάσεις, ενώ αντιμετωπίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τον φαρμακευτικό ευνουχισμό. Τα τελευταία χρόνια μελετώνται νέες θεραπείες, οι οποίες στοχεύουν στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Το Darolutamide είναι ένας νέας γενιάς αναστολέας των ανδρογονικών υποδοχέων, ο οποίος εγκρίθηκε το 2020 στην Ευρώπη για τη θεραπεία του μη μεταστατικού ευνουχοάντοχου καρκίνου του προστάτη (nmCRPC) σε άνδρες με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων. Σύμφωνα με την κλινική μελέτη ARAMIS, ο χρόνος επιβίωσης χωρίς μετάσταση (MFS) ήταν σημαντικά μεγαλύτερος με τη θεραπεία Darolutamide σε σχέση με το placebo σε ασθενείς με nmCRPC. Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του Darolutamide με ADT, σε σύγκριση με την ADT ως μονοθεραπεία σε άνδρες με nmCRPC, δεν έχει αξιολογηθεί στην Ελλάδα.

**Στόχος:** Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπείας Darolutamide σε συνδυασμό με ADT,

έναντι της μονοθεραπείας με ADT σε άνδρες με nmCRPC και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων στην Ελλάδα.

**Μέθοδος:** Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του μοντέλου Markov υπό την οπτική γωνία του ελληνικού Εθνικού Συστήματος Υγείας και με χρονικό ορίζοντα όλη τη διάρκεια της ζωής των ασθενών (lifetime analysis). Το μοντέλο Markov περιλαμβάνει τρεις καταστάσεις υγείας: μη μεταστατικό στάδιο της νόσου, μεταστατικό στάδιο και θάνατος. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας στην ανάλυση βασίστηκε στις καμπύλες Kaplan-Meier της κλινικής μελέτης ARAMIS και υπολογίστηκε σε όρους προσδόκιμου επιβίωσης σταθμισμένου για ποιότητα ζωής (QALYs). Η εκτίμηση του κόστους στηρίχθηκε σε ξένη βιβλιογραφία και προσαρμόστηκε σε ελληνικά δεδομένα τιμών. Τέλος, προκειμένου να αντιμετωπιστεί η αβεβαιότητα γύρω από ορισμένες παραμέτρους του μοντέλου, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας.

**Αποτελέσματα:** Η θεραπεία με Darolutamide εμφανίζει υψηλότερο κόστος ανά ασθενή, ενώ συγχρόνως αυξάνει τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής, σε σύγκριση με το placebo. Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) υπολογίστηκε 25.131,96€ ανά κερδισμένο QALY καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Επίσης, η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι ο ICER είναι ευαίσθητος στις μεταβολές της τιμής του φαρμάκου και στο κόστος της παρηγορητικής θεραπείας.

**Συμπεράσματα:** Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, η θεραπεία Darolutamide με ADT σε σύγκριση με την ADT ως μονοθεραπεία, μπορεί να αποτελέσει μια οικονομικά αποδοτική επιλογή για τους άνδρες με nmCRPC και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων στο σύστημα υγείας της Ελλάδας.

# **Cost-Effectiveness Analysis of Darolutamide with Androgen Deprivation Therapy for Men with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC) in High Risk of Progression**

## **Abstract**

**Keywords:** Prostate cancer, Non-metastatic, Economic evaluation, Markov model, QALYs, ICER, Darolutamide, ADT

**Background:** Prostate cancer is the second most frequent cancer diagnosis made in men worldwide. The major risk factors are ageing, genetic predisposition and nationality. Patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) have developed resistance to androgen deprivation therapy (ADT) and have increased PSA levels. Until metastasis is diagnosed, these patients undergo frequent diagnostic tests while experiencing side effects deriving from drug castration. New therapies have been studied in recent years which aim to delay the disease progression and improve patients' quality of life. Darolutamide is a novel androgen receptor inhibitor, approved in Europe in 2020 for the treatment of adult men with non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease. According to the ARAMIS clinical trial, metastasis-free survival was significantly longer with Darolutamide treatment than with placebo in men with nmCRPC. However, the cost-effectiveness of Darolutamide plus ADT compared to ADT alone for the treatment of men with nmCRPC has not been evaluated in Greece yet.

**Objective:** The objective of this dissertation is to assess the cost-effectiveness of Darolutamide plus ADT compared to ADT alone for the treatment of men with nmCRPC in high risk of metastatic progression in Greece.

**Methods:** This analysis was performed using a Markov model over a lifetime horizon (lifetime analysis) which adopted the perspective of the Greek healthcare system. Markov model consists of three health states: non-metastatic progression free state, metastatic progressed state and death. The assessment of the treatments' effectiveness was based on

the Kaplan-Meier curves of the ARAMIS clinical study and was measured in quality-adjusted life years (QALYs). The cost estimate was based on foreign literature and then adapted to Greek prices. Finally, in order to address the uncertainty around some parameters of the model, a sensitivity analysis was performed.

**Results:** Darolutamide treatment resulted in higher cost per patient, while it also increased QALYs compared to placebo. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was estimated at € 25,131.96 per QALY gained through the patients' lifetime. Sensitivity analysis also showed that ICER is sensitive to changes in drug prices and palliative care cost.

**Conclusions:** Based on the results of this analysis, treatment with Darolutamide plus ADT compared to ADT alone could be considered a cost-effective therapy for men with nmCRPC in high risk of metastatic progression in the current Greek healthcare system.

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	xi
Abstract.....	xiii
Κατάλογος Πινάκων .....	xix
Κατάλογος Διαγραμμάτων .....	xxi
Συνομογραφίες .....	xxiii
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....</b>	<b>1</b>
<b>ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ .....</b>	<b>1</b>
1.2 Δαπάνες υγείας.....	5
1.2.1 Εισαγωγή .....	5
1.2.2 Δαπάνες για την υγεία στην Ελλάδα .....	7
1.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τις δαπάνες υγείας.....	9
1.3.1 Εισαγωγή .....	9
1.3.2 Προσδόκιμο ζωής .....	10
1.3.3 Σύγχρονος τρόπος ζωής και κατάσταση υγείας .....	10
1.3.4 Εξέλιξη τεχνολογιών υγείας .....	11
1.3.5 Προκλητή ζήτηση.....	11
1.3.6 Οικονομικό πρόβλημα.....	11
1.4 Η οικονομική κρίση και το Ελληνικό Εθνικό Σύστημα Υγείας (ΕΣΥ) .....	13
1.4.1 Εισαγωγή .....	13
1.4.2 Μέτρα εξορθολογισμού της δαπάνης υγείας στην Ελλάδα.....	14
1.5 Η Οικονομική Αξιολόγηση στον Τομέα της Υγείας.....	16
1.5.1 Εισαγωγή .....	16
1.5.2 Είδη οικονομικής αξιολόγησης .....	18
1.5.3 Οπτική της μελέτης .....	25

1.5.4 Κατηγορίες κόστους .....	25
1.5.5 Προεξόφληση .....	27
1.5.6 Health Economic Models – Μοντέλα που εφαρμόζονται στα Οικονομικά της Υγείας .....	27
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....</b>	<b>31</b>
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ .....</b>	<b>31</b>
2.1 Εισαγωγή.....	31
2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά .....	33
2.3 Αιτιολογία νόσου .....	37
2.4 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	39
2.5 Φορτίο της νόσου .....	44
2.5.1 Ποιότητα ζωής.....	45
2.5.2 Οικονομικό αντίκτυπο της νόσου.....	48
2.6 Πρόγνωση και Διάγνωση .....	50
2.6.1 Προγνωστικός έλεγχος- Μέτρηση PSA .....	51
2.6.2 Προγνωστικός έλεγχος-Δακτυλική εξέταση (DRE).....	52
2.6.3 Διορθικό υπερηχογράφημα προστάτη (TRUS) .....	53
2.6.4 Πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (mpMRI) .....	53
2.6.5 Βιοψία προστάτη .....	54
2.6.6 Σταδιοποίηση.....	56
2.6.7 Διαγνωστικός έλεγχος λεμφαδενικών και απώτερων μεταστάσεων .....	58
2.6.7.1 Κλασσικές μέθοδοι απεικόνισης .....	59
2.6.7.2 Νεότερες μέθοδοι απεικόνισης.....	60
2.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	61
2.7.1 Ενεργός παρακολούθηση (Active surveillance).....	62
2.7.2 Προσεκτική παρακολούθηση (Watchful waiting).....	62
2.7.3 Ριζική προστατεκτομή (Radical Prostatectomy, RP) .....	62



2.7.4 Ακτινοθεραπεία .....	63
2.7.5 Ορμονοθεραπεία.....	64
2.7.5.1 Χειρουργικός ευνουχισμός-Ορχεκτομή .....	65
2.7.5.2 Οιστρογόνα.....	66
2.7.5.3 LHRH αγωνιστές.....	66
2.7.5.4 LHRH ανταγωνιστές .....	67
2.7.5.5 Αντι-ανδρογόνα .....	67
2.7.5.6 Νέας γενιάς αναστολείς στο μονοπάτι σηματοδότησης των ανδρογονικών υποδοχέων (New androgen receptor pathway targetting agents, ARTA).....	68
2.7.6 Χημειοθεραπεία.....	71
2.7.7 Νέες θεραπείες.....	72
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....</b>	<b>73</b>
<b>ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ .....</b>	<b>73</b>
3.1 Σκοπός.....	73
3.2 Δεδομένα.....	74
3.2.1 Βασική μελέτη ενδιαφέροντος-ARAMIS .....	74
3.2.2 Προφίλ ασφάλειας φαρμάκου .....	79
3.3 Μέθοδος.....	81
3.3.1 Μοντέλο ανάλυσης.....	82
3.3.2 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και QoL .....	85
3.3.3 Εκτίμηση κόστους .....	92
3.3.4 Αποτελέσματα της οικονομικής αξιολόγησης – Βασική ανάλυση .....	106
3.3.5 Ανάλυση ευαισθησίας .....	107
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....</b>	<b>113</b>
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>113</b>
4.1 Συζήτηση.....	113
4.2 Περιορισμοί της μελέτης.....	114

4.3 Σύγκριση με άλλες μελέτες .....	115
4.4 Συμπεράσματα .....	116
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>119</b>

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 2.1 Σύστημα βαθμονόμησης ISUP 2014

Πίνακας 2.2 Ομάδες κινδύνου σε εντοπισμένο και τοπικά προχωρημένο PCa

Πίνακας 3.1 Σύνολο ανεπιθύμητων ενεργειών στην κλινική μελέτη ARAMIS

Πίνακας 3.2 Ποσοστά ασθενών χωρίς μετάσταση (nmCRPC) για κάθε μήνα παρακολούθησης από την καμπύλη Kaplan-Meier MFS

Πίνακας 3.3 Ποσοστό επιβίωσης ασθενών για κάθε μήνα παρακολούθησης από την καμπύλη Kaplan-Meier OS

Πίνακας 3.4 Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα Darolutamide

Πίνακας 3.5 Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα Placebo

Πίνακας 3.6 Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας στο μοντέλο της οικονομικής ανάλυσης

Πίνακας 3.7 Περίληψη των μελετών που εντοπίστηκαν στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης

Πίνακας 3.8 Κόστος ADT θεραπείας

Πίνακας 3.9 Κόστος θεραπείας με δαρολουταμίδη

Πίνακας 3.10 Συνοπτικός πίνακας μηνιαίου συνολικού κόστους θεραπείας στην κατάσταση υγείας nmCRPC

Πίνακας 3.11 Κόστος επακόλουθης θεραπείας στο στάδιο mCRPC

Πίνακας 3.12 Κατανομή ασθενών στην επακόλουθη θεραπεία για την κατάσταση υγείας mCRPC

Πίνακας 3.13 Συνολικό κόστος επακόλουθης θεραπείας για την κατάσταση υγείας mCRPC

Πίνακας 3.14 Κόστος παρακολούθησης στην κατάσταση υγείας nmCRPC

Πίνακας 3.15 Κόστος παρακολούθησης στην κατάσταση υγείας mCRPC

Πίνακας 3.16 Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών

Πίνακας 3.17 Κόστος σε κάθε κατάσταση υγείας για κάθε ομάδα θεραπείας

Πίνακας 3.18 Αποτελέσματα βασικής ανάλυσης

Πίνακας 3.19 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 1

Πίνακας 3.20 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 2

Πίνακας 3.21 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 3

Πίνακας 3.22 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 4

Πίνακας 3.23 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 5

## Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1.1 Ποσοστό % του ΑΕΠ για υγειονομικές δαπάνες στην ΕΕ

Διάγραμμα 1.2 Άμεσες ιδιωτικές πληρωμές Ελλάδα-ΕΕ

Διάγραμμα 1.3 Μεταβολή των δημόσιων δαπανών για την υγεία στην Ελλάδα

Διάγραμμα 1.4 Επίπεδα μη καλυπτόμενων αναγκών και ανισότητας όσον αφορά την πρόσβαση σε περίθαλψη

Διάγραμμα 1.5 Καμπύλη αποδοχής κόστους-αποτελεσματικότητας νέας παρέμβασης

Διάγραμμα 1.6 Απεικόνιση QALYs ως προς το χρόνο και την υγεία

Διάγραμμα 2.1 Νέα περιστατικά καρκίνου παγκοσμίως, Άνδρες, Όλες οι ηλικίες, 2020

Διάγραμμα 2.2 Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιστατικών PCa ανά πληθυσμό για τα έτη 2020-2040 (Άνδρες 0-85 ετών)

Διάγραμμα 2.3 Ποσοστά πενταετούς επιβίωσης με PCa στις Ηνωμένες Πολιτείες 2011–2017

Διάγραμμα 2.4 Νέα περιστατικά καρκίνου προστάτη στην Ελλάδα, Άνδρες, Όλες οι ηλικίες, 2020

Διάγραμμα 2.5 Συνολικό κόστος ανά ασθενή με καρκίνο του προστάτη ανά ομάδα κινδύνου, USA

Διάγραμμα 3.1 Καμπύλη Kaplan-Meier για Metastasis-free Survival, κλινική μελέτη ARAMIS

Διάγραμμα 3.2 Καμπύλη Kaplan-Meier για Overall Survival, κλινική μελέτη ARAMIS



## Συντομογραφίες

ΑΕΠ	Ακαθόριστο Εγχώριο Προϊόν
ΕΑΑΦΑΧ	Επιτροπή Αξιολόγησης και Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης
ΕΕ	Ευρωπαϊκή Ένωση
ΕΟΕ	Ελληνική Ουρολογική Εταιρεία
ΕΟΠΥΥ	Εθνικός Οργανισμός Παροχή Υπηρεσιών Υγείας
ΕΣΥ	Εθνικό Σύστημα Υγείας
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΚΑΦ	Κατάλογος Αποζημιωμένων Φαρμάκων
ΚΕΝ	Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια
ΚΥΠ	Καλοήθης Υπερπλασία του Προστάτη
ΟΟΣΑ	Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης
ΠΕΔΥ	Πρωτοβάθμιο Εθνικό Δίκτυο Υγείας
ΠΟΠ	Πρόγραμμα Οικονομικής Προσαρμογής
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ADT	Androgen Deprivation Therapy
ΑΕ	Adverse Events
AR	Androgen receptor
ARTA	Androgen receptor pathway targeting agent
ASR	Age – standardized rate
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BS	Bone scintigraphy
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBA	Cost-benefit analysis
CEA	Cost-effectiveness analysis
CMA	Cost-minimization analysis
CRPC	Castration Resistant Prostate Cancer
CT	Computed tomography
CUA	Cost-utility analysis
DRGs	Diagnosis-related groups
DRE	Digital Rectal Exam
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-PR 25	European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-PR 25
EORTCQLQ-30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30
EPIC	Expanded prostate cancer index composite
EPIC 26	Expanded prostate cancer index composite short form 26
EQ	EuroQol
EQ-5D-3L	EurQol 5-dimensions 3-levels
ERG	Evidence Review Group

EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FACT-P PCS	Prostate Cancer Specific subscale of the FACT-P
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follicle stimulating hormone
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
HRQoL	Health-related quality of life
HTA	Health Technology Assessment
HUI	Health Utility Index
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	International Society of Urological Pathology
LH	Luteinizing hormone
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone
LYG	Life years gained
MCDA	Multi-criteria decision analysis
mCRPC	Metastatic castration resistant prostate cancer
MFS	Metastasis-free survival
MHSPC	Metastatic hormone sensitive prostate cancer
mpMRI	Multiparametric magnetic resonance imaging
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NICE	National Institute for health and Care Excellence
nmCRPC	Non metastatic castration resistant prostate cancer
OR	Odd ratio
OS	Overall survival
PCa	Prostate Cancer
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCQoL	Prostate Cancer Quality of Life Instrument
PET	Positron Emission Tomography
PI-RADS	Prostate Imaging – Reporting and Data System
PROMs	Patient-reported outcome measures
PSA	Prostate Specific Antigen
PSAD	Prostate Specific Antigen Density
PSA-DT	Prostate Specific Antigen Doubling Time
PSAV	Prostate Specific Antigen Velocity
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen
QALY	Quality-adjusted Life Years
QoL	Quality of Life
QWB	Quality of Well-being



RP	Radical Prostatectomy
SSE	Severe skeletal event
TNM	Tumour Node Metastasis
TRUS	Transrectal ultrasonography
UCLA PCI	University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index
VAS	Visual Analog Scale
WTP	Willingness to pay
3D-CRT	Three-dimensional Conformal Radiotherapy



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

### 1.1 Εισαγωγή

Η οικονομική επιστήμη κατατάσσεται μεταξύ των κοινωνικών επιστημών, καθώς αντικείμενό της αποτελεί η μελέτη της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Σύμφωνα με τον νομπελίστα οικονομολόγο Paul Samuelson (1915-2009), *«Τα οικονομικά μελετούν πώς οι άνθρωποι και η κοινωνία επιλέγουν, με ή χωρίς τη χρήση χρημάτων, να χρησιμοποιήσουν σπάνιους παραγωγικούς πόρους που θα μπορούσαν να έχουν εναλλακτικές χρήσεις, για την παραγωγή διαφόρων προϊόντων με την πάροδο του χρόνου, και να τα διανείμουν για κατανάλωση, τώρα και στο εγγύς μέλλον, μεταξύ διαφόρων ανθρώπων και ομάδων στην κοινωνία.»* (Samuelson, 1997).

Άσχετα από το επίπεδο της οικονομικής της ανάπτυξης, κάθε κοινωνία έρχεται αντιμέτωπη με το βασικό «οικονομικό πρόβλημα», δηλαδή το ζήτημα της ορθολογικής διαχείρισης και κατανομής των σπάνιων πόρων. Το οικονομικό πρόβλημα προκύπτει επειδή, αν και οι ανάγκες και οι επιθυμίες των ανθρώπων είναι απεριόριστες και ακόρεστες, οι διαθέσιμοι παραγωγικοί συντελεστές (φυσικοί και ανθρωπίνι) και η τεχνογνωσία για την ικανοποίηση αναγκών και επιθυμιών, είναι περιορισμένοι. Απαραίτητο εργαλείο για την ορθολογική λήψη αποφάσεων, τη χάραξη πολιτικής και τη διαμόρφωση στρατηγικών, αποτελεί το κόστος ευκαιρίας, δηλαδή ο προσδιορισμός του οφέλους που θα απέδιδε η επόμενη καλύτερη εναλλακτική πορεία δράσης με τη χρήση των διαθέσιμων πόρων. Τελικά, η απόφαση που θα μεγιστοποιήσει το όφελος ή θα μειώσει το κόστος για την επίτευξη δεδομένου επιπέδου οφέλους, ισοδυναμεί με οικονομική αποδοτικότητα (efficiency) (Guinness and Wiseman, 2011). Ο όρος της αποδοτικότητας προέρχεται από τον οικονομολόγο Vilfredo Pareto (1848-1923). Σύμφωνα με το κριτήριο αριστοποίησης κατά Pareto, μια κατανομή θεωρείται αποτελεσματική όταν μια μεταβολή στην κατανομή των πόρων βελτιώνει τη θέση ενός ατόμου, χωρίς να χειροτερεύει τη θέση κάποιου άλλου.

Μια από τις πιο βασικές διακρίσεις στην οικονομική θεωρία είναι μεταξύ των εννοιών της οικονομικής αποδοτικότητας και της οικονομικής δικαιοσύνης (equity). Η

αποδοτικότητα αναφέρεται στη σχέση μεταξύ εισροών και εκροών, εκφρασμένη σε όρους κόστους και οφέλους. Πιο ειδικά, αναφέρεται στον τρόπο με τον οποίο κατανέμονται οι πόροι σε διάφορες δραστηριότητες, με σκοπό τη μεγιστοποίηση της ευημερίας των ατόμων μιας κοινωνίας με ένα δεδομένο επίπεδο δημόσιας δαπάνης. Υπάρχουν δύο επιμέρους κατηγορίες οικονομικής αποδοτικότητας, η τεχνική και η κατανομητική. Ο όρος τεχνική αποδοτικότητα αναφέρεται στην μεγιστοποίηση του παραγόμενου προϊόντος με δεδομένες τις εισροές, και η κατανομητική αποδοτικότητα αναφέρεται στη μεγιστοποίηση της αξίας των πόρων. Η οικονομική δικαιοσύνη αναφέρεται στον τρόπο με τον οποίο αυτή η ευημερία διανέμεται ανάμεσα στην κοινωνία. Ακόμη και στην περίπτωση κατανομής των πόρων με τρόπο που ικανοποιεί τα κριτήρια της αποδοτικότητας, το αποτέλεσμα μπορεί να μην είναι επιθυμητό από άποψη οικονομικής δικαιοσύνης. Επομένως, συχνά παρατηρείται μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ των δυο εννοιών. Η μεγάλη δυσκολία της οικονομικής επιστήμης, αλλά και της οικονομικής πολιτικής, έγκειται στο να επιλέξει εκείνη τη σχέση που είναι άριστη για μια κοινωνία. Ο όρος «άριστη» αναφέρεται στον τρόπο που ο κάθε πολίτης θα βιώσει ικανοποίηση (satisfaction) ή χρησιμότητα (utility) ή στον τρόπο που θα αυξηθεί η κοινωνική ευημερία (social welfare) του πληθυσμού.

Πιο συγκεκριμένα, ο χώρος της υγείας σε μια κοινωνία χαρακτηρίζεται από εξαιρετική πολυπλοκότητα και σε αυτόν συναντώνται όλα τα είδη αποφάσεων, καθώς τόσο τα διοικητικά στελέχη, όσο και οι λειτουργοί ενός συστήματος υγείας, καλούνται να αποφασίσουν υπό συνθήκες αβεβαιότητας και συγκρούσεων. Καθώς η οριοθέτηση ενός προβλήματος δεν σημαίνει πάντοτε και την επίλυσή του, η αξιοποίηση συμπληρωματικών τεχνικών κρίνεται απαραίτητη. Για αυτό το λόγο, η διαδικασία λήψης αποφάσεων στον τομέα των υπηρεσιών υγείας υποστηρίζεται σημαντικά από τεχνικές ενδεχομενικής ανάλυσης (πχ decision trees, utility theory). Μέσω ενός ειλικρινούς και σωστού προσδιορισμού των εναλλακτικών λύσεων και του ορισμού των πιθανοτήτων και της βαρύτητας, μπορεί να επιτευχθεί η βέλτιστη απόφαση. Τέλος, ο προσδιορισμός κριτηρίων λήψης αποφάσεων στον χώρο των υπηρεσιών υγείας θεωρείται προφανής και προσανατολισμένος στο συμφέρον του οργανισμού και την επίτευξη του ρόλου του, δηλαδή στην παροχή φροντίδας στους ασθενείς. Ωστόσο, στην πράξη συχνά εμφανίζονται αντικρουόμενα συμφέροντα. Ενδεικτικά, κατά τη λήψη μιας απόφασης στο χώρο της υγείας θα πρέπει να συνυπολογίζονται η ισότητα των πολιτών στην πρόσβαση, ο σεβασμός της αξιοπρέπειας του ασθενή, η ορθή και ενδεδειγμένη ιατρική και

νοσηλευτική φροντίδα, η ικανοποίηση του προσωπικού και η διαφάνεια στη λειτουργία των επαγγελματιών υγείας (Πολύζος, 2014).

Τα οικονομικά της υγείας είναι ο τομέας της εφαρμογής της οικονομικής θεωρίας, των οικονομικών μοντέλων και των εμπειρικών τεχνικών για τη λήψη αποφάσεων από υπευθύνους χάραξης πολιτικής, παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και κυβερνήσεις, σχετικά με την υγεία και την υγειονομική περίθαλψη (Morris et al., 2007). Βασικό αντικείμενο μελέτης της επιστήμης των οικονομικών της υγείας αποτελεί η άριστη κατανομή των διαθέσιμων πόρων, με στόχο την παραγωγή υπηρεσιών υγείας και την προαγωγή της υγείας των πολιτών της κοινωνίας.

Σύμφωνα με τον ισχύοντα ορισμό από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το 1948, η υγεία είναι μια κατάσταση πλήρους σωματικής, νοητικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι απλώς η απουσία νόσου ή αναπηρίας. Ο τομέας των υπηρεσιών υγείας, αντιπροσωπεύει μια αγορά με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, τα οποία θα μπορούσαν εξαρχής να αποδοθούν στη φύση του ίδιου του αγαθού «υγεία». Από τις πρώτες ακόμα μελέτες οικονομολόγων, όπως οι Selma Mushkin (1958) και Kenneth Arrow (1963), οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στον κλάδο των υπηρεσιών υγείας, απεδείχθη πως ο τομέας δεν ακολουθεί το υπόδειγμα της ελεύθερης αγοράς, ενώ η εφαρμογή κλασσικών οικονομικών μοντέλων αποτυγχάνει. Ο βραβευμένος με Νόμπελ, καθηγητής K. Arrow, είχε επικεντρώσει την ανάλυσή του στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του τομέα της παροχής υπηρεσιών υγείας, και ειδικότερα της ιατρικής φροντίδας, τα οποία τοποθετούν τον τομέα σε απόσταση από το ανταγωνιστικό υπόδειγμα. Συγκεκριμένα, εξετάζοντας τη δομή, την οργάνωση, τις λειτουργίες και τη χρηματοδότηση των συστημάτων υγείας, αναγνωρίζονται τα εξής ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στις υπηρεσίες υγείας: η παρουσία αβεβαιότητας, η ασύμμετρη πληροφόρηση, οι εξωτερικές επιδράσεις (externalities), και ο ηθικός κίνδυνος (Hurley, 2000). Είναι, λοιπόν, ο συνδυασμός αυτών των χαρακτηριστικών που θέτει μια σημαντική πρόκληση στη χάραξη πολιτικής υγείας.

Η αβεβαιότητα έγκειται στη φύση της ζήτησης για υπηρεσίες υγείας, η οποία είναι ασταθής και απρόβλεπτη. Το γεγονός της ασθένειας, είναι μια απόκλιση από την κανονική ροή της ζωής του ατόμου. Επιπλέον, ο ασθενής δε δύναται να προσδιορίσει με σιγουριά ούτε τον χρόνο ίασης από την ασθένεια, ούτε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ενώ αγνοεί το σύνολο των ενδεχόμενων αποτελεσμάτων. Σε κάθε περίπτωση,

την ευθύνη και τον συνακόλουθο κίνδυνο της διάγνωσης και της θεραπευτικής επιλογής, φέρουν οι ιατροί.

Οι ασθενείς, ως καταναλωτές υπηρεσιών υγείας, επιθυμούν να μεγιστοποιήσουν την ευημερία τους, αλλά ταυτόχρονα στερούνται επαρκούς πληροφόρησης. Η κυριαρχία τους στην κατανάλωση περιορίζεται λόγω της ασύμμετρης πληροφόρησης, ενώ σε αντίθεση με λοιπές αγορές, ο καταναλωτής δεν έχει σαφή εικόνα της ποιότητας του αγαθού που καταναλώνει. Κατά συνέπεια, δημιουργείται μιας σχέσης εκπροσώπησης μεταξύ ασθενή και παρόχου υπηρεσιών υγείας. Η καθιέρωση αυτής της σχέσης εντολέα-εντολοδόχου, συνεπάγεται την απόλυτη εξάρτηση του ασθενή από τον πάροχο, με αποτέλεσμα η καμπύλη ζήτησης για προϊόντα και υπηρεσίες υγείας, να διαμορφώνεται από τον δεύτερο. Ο ιατρός, εφόσον οι ασθενείς αδυνατούν να διαμορφώσουν τις προτιμήσεις τους, καλείται να λάβει αποφάσεις για την κατανομή των διαθέσιμων πόρων στο σύστημα υγείας. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε μη ορθολογική κατανάλωση των υπηρεσιών υγείας και στην παρουσία φαινομένων, όπως η προκλητή ζήτηση, ειδικά σε συστήματα υγείας όπου επικρατεί η αμοιβή κατά πράξη (fee-for-service).

Η ασυμμετρία πληροφόρησης μπορεί να εμφανίζεται και στη σχέση μεταξύ του καταναλωτή-αγοραστή υπηρεσιών υγείας και της ασφαλιστικής εταιρίας, εφόσον όμως ο αγοραστής γνωρίζει περισσότερα από τον πάροχο. Για παράδειγμα, όταν ένας ασθενής υψηλού κινδύνου αποκρύπτει το ιατρικό ιστορικό του από τον ασφαλιστικό του φορέα. Τέτοια φαινόμενα δύνανται να οδηγήσουν σε περαιτέρω προβλήματα και αποτυχίες της αγοράς, όπως είναι η δυσμενής επιλογή και ο ηθικός κίνδυνος (Mwachofi and Al-Assaf, 2011). Συγκεκριμένα, με τον όρο «ηθικό κίνδυνο», αναφερόμαστε στην οικονομική συμπεριφορά ασθενή και ιατρικού-νοσηλευτικού προσωπικού, οι οποίοι δεν έχουν κίνητρα περικοπής του κόστους της ιατρικής φροντίδας, καθώς αυτό το αναλαμβάνει ο ασφαλιστικός φορέας (third payer).

Ένα επίσης συχνό φαινόμενο στην αγορά υπηρεσιών υγείας, αποτελεί η ύπαρξη εξωτερικών επιδράσεων (externalities), με θετικό ή αρνητικό αντίκτυπο. Οι θετικές εξωτερικές επιδράσεις εμφανίζονται όταν οι αποφάσεις ή ενέργειες ενός καταναλωτή ή παραγωγού υπηρεσιών υγείας, καταλήγουν στην ευημερία ενός τρίτου, μη εμπλεκόμενου μέλους (π.χ. εμβολιασμός του γενικού πληθυσμού). Αντίστοιχα, οι αρνητικές εξωτερικές επιδράσεις ορισμένων παρεμβάσεων, για παράδειγμα το κάπνισμα, επιφέρουν κόστος στα μη εμπλεκόμενα μέλη.

Το σύστημα υγείας και η αγορά του φαρμάκου αποτελούνται από τρεις βασικούς πυλώνες: ιατρούς, ασθενείς και ασφαλιστικό τομέα. Κάθε πλευρά, έχοντας διαφορετικές ανάγκες και συμφέροντα, συμβάλλει στη διαμόρφωση της καμπύλης ζήτησης στην αγορά υπηρεσιών υγείας (τριχοτόμηση της ζήτησης). Συμπερασματικά, λοιπόν, πρόκειται για μια αγορά η οποία αποτυγχάνει να κατανέμει αποδοτικά τους διαθέσιμους πόρους, ενώ πρέπει να ενισχύει την κοινωνική ευημερία. Τον ρόλο του «ρυθμιστή» καλείται να επιτελέσει το κράτος, μέσω συγκεκριμένων πολιτικών υγείας και μέτρων οικονομικής και ασφαλιστικής πολιτικής, με στόχο τον περιορισμό της δαπάνης και την αύξηση του κοινωνικού οφέλους.

## **1.2 Δαπάνες υγείας**

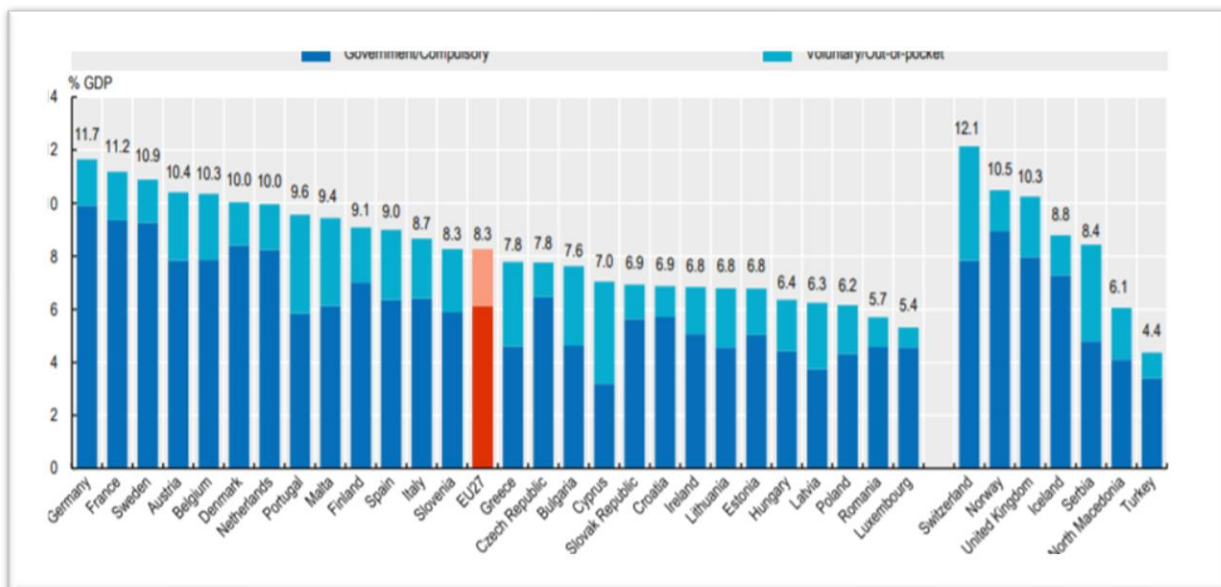
### **1.2.1 Εισαγωγή**

Η υγεία αποτελεί έναν από τους κύριους κλάδους της παγκόσμιας οικονομίας, ο οποίος συνδέεται με την οικονομική ανάπτυξη, τη δημογραφική αλλαγή και τις τεχνολογικές εξελίξεις. Ο όρος «υγειονομική δαπάνη», αναφέρεται σε κάθε τύπο δαπάνης που έχει ως πρωταρχικό σκοπό τη βελτίωση ή την πρόληψη της επιδείνωσης της κατάστασης υγείας ενός ατόμου ή του πληθυσμού. Αποτελεί, δηλαδή, το μέτρο της τελικής κατανάλωσης αγαθών και υπηρεσιών υγείας.

Σύμφωνα με την αναφορά παγκόσμιας χρηματοδότησης για την υγεία του ΠΟΥ, το έτος 2016 η παγκόσμια υγειονομική δαπάνη άγγιξε τα 7,5 τρισεκατομμύρια δολάρια, με αντιστοιχία περίπου στο 10% του παγκόσμιου ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος (ΑΕΠ). Η μέση κατά κεφαλή δαπάνη για την υγεία ήταν 1.000 δολάρια, αλλά οι μισές χώρες του κόσμου ξόδεψαν λιγότερο από 350 δολάρια ανά άτομο (Xu et al., 2018). Επιπλέον, οι συνολικές δαπάνες για την υγεία αυξάνονται ταχύτερα από το ΑΕΠ στις χώρες με χαμηλά και μεσαία εισοδήματα (περίπου 6% κατά μέσο όρο) από ό, τι στις χώρες υψηλού εισοδήματος (4%). Σύμφωνα με την έκθεση, οι δαπάνες της υγείας αποτελούνται από κρατικές δαπάνες, άμεσες ιδιωτικές πληρωμές των ασθενών (out-of pocket) και λοιπές πηγές, όπως η ασφάλιση υγείας, τα προγράμματα ασφαλιστικής κάλυψης από εργοδότες και ορισμένες δραστηριότητες μη κυβερνητικών οργανώσεων.

Βάσει της έκθεσης αυτής, οι ενδονοσοκομειακές και εξωνοσοκομειακές δαπάνες (συμπεριλαμβανομένης της ημερήσιας φροντίδας και της κατ' οίκον θεραπευτικής αγωγής), η φαρμακευτική δαπάνη και οι ιατρικές προμήθειες συνιστούν το 70% των συνολικών δαπανών για την υγεία παγκοσμίως. Το επίπεδο των δαπανών για την υγεία σε μια χώρα και πώς αυτό μεταβάλλεται στον χρόνο, εξαρτάται από ένα ευρύ φάσμα δημογραφικών, κοινωνικών και οικονομικών παραγόντων, καθώς επίσης και από τις ρυθμίσεις χρηματοδότησης και την οργανωτική δομή του ίδιου του συστήματος υγείας.

Στον ευρωπαϊκό χώρο υπάρχουν διαφοροποιήσεις στο επίπεδο και τις αυξητικές τάσεις των δαπανών για την υγεία. Παρατηρείται μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ εσόδων και υγειονομικής δαπάνης, καθώς οι ευρωπαϊκές χώρες υψηλού εισοδήματος φαίνεται να ξοδεύουν περισσότερο για την υγεία. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την έκθεση του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) για το 2020, εκτιμάται ότι το 2019 οι χώρες της ΕΕ (Ευρωπαϊκή Ένωση, ΕΕ) ξόδεψαν κατά μέσο όρο 8,3% του ΑΕΠ για την υγειονομική περίθαλψη, ένα ποσοστό που παρέμεινε σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητο από το 2014.



Πηγή: Health at a Glance: Europe 2020, ΟΟΣΑ

### Διάγραμμα 1.1

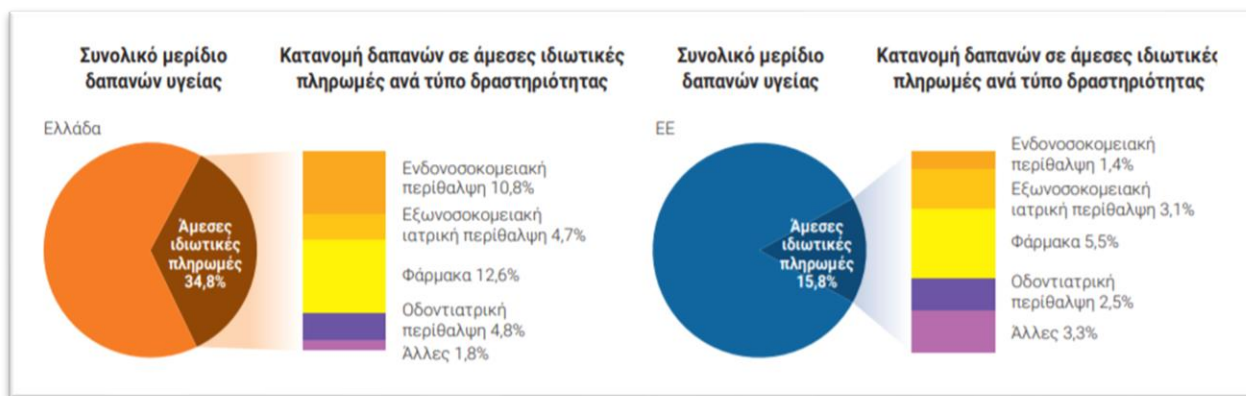
Ποσοστό % του ΑΕΠ για υγειονομικές δαπάνες στην ΕΕ



Το 2019, το ένα τέταρτο όλων των κρατών μελών της ΕΕ δαπάνησαν τουλάχιστον το 10% του ΑΕΠ τους για την υγεία, με τη Γερμανία (11,7%) και τη Γαλλία (11,2%) να έχουν τα υψηλότερα ποσοστά. Η Ελβετία διέθεσε το μεγαλύτερο μερίδιο (12,1%) του ΑΕΠ της για την υγεία, ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά σημείωσαν οι χώρες Λουξεμβούργο (5,4%), Ρουμανία (5,7%), Πολωνία (6,2%) και Λετονία (6,3%). Το ίδιο έτος, η υγειονομική δαπάνη της Ελλάδας ανήλθε στο 7,8% του ΑΕΠ της χώρας (OECD and European Union, 2020).

### 1.2.2 Δαπάνες για την υγεία στην Ελλάδα

Σύμφωνα με το Προφίλ Υγείας 2019 του ΟΟΣΑ για την Ελλάδα, συνολικά στη χώρα μόνο το 61 % των δαπανών για την υγειονομική περίθαλψη προέρχεται από δημόσιες πηγές, ενώ το 34,8 % χρηματοδοτείται απευθείας από τα νοικοκυριά (ποσοστό διπλάσιο από τον μέσο όρο της ΕΕ και το τέταρτο μεγαλύτερο ποσοστό στην ΕΕ). Το ποσοστό αυτό κυμάνθηκε ανάμεσα στο 28 % το 2010, που ήταν το χαμηλότερο σημείο, έως το 37% το 2014, που ήταν το υψηλότερο σημείο. Τα υψηλά επίπεδα επιμερισμού του κόστους πηγάζουν σε μεγάλο βαθμό από την προκλητή ζήτηση (ζήτηση που υποκινείται από την πλευρά της προσφοράς). Οφείλονται κυρίως στις συμμετοχές των ασφαλισμένων για τα φάρμακα και στις άμεσες πληρωμές για υπηρεσίες που δεν περιλαμβάνονται στη δέσμη παροχών, επισκέψεις σε ειδικούς ιατρούς, νοσηλευτική περίθαλψη, καθώς και οδοντιατρική περίθαλψη (OECD and Greece, 2019). Οι πληρωμές για φάρμακα συνιστούν το μεγαλύτερο μερίδιο των δαπανών σε άμεσες ιδιωτικές πληρωμές (12,6 %), ακολουθούμενες από τις πληρωμές για ενδονοσοκομειακές υπηρεσίες (10,8 %). Το τελευταίο αυτό ποσοστό αποτελεί ενδεχομένως έκπληξη, δεδομένου ότι η περίθαλψη στα δημόσια νοσοκομεία είναι δωρεάν. Αν και ορισμένες από αυτές τις δαπάνες ενδέχεται να διατίθενται για νοσοκομειακές υπηρεσίες που παρέχονται από ιδιωτικούς φορείς, υπάρχουν έμμεσα στοιχεία που καταδεικνύουν την καταβολή άτυπων πληρωμών στα ελληνικά δημόσια νοσοκομεία.

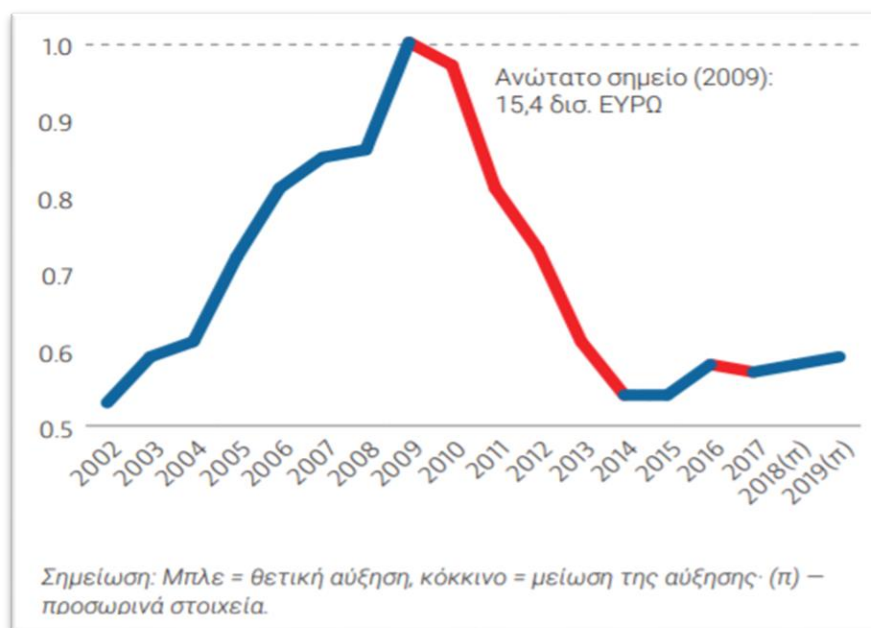


Πηγή: Η Κατάσταση της Υγείας στην ΕΕ · ΕΛΛΑΔΑ · Προφίλ Υγείας 2019, ΟΟΣΑ

## Διάγραμμα 1.2

### Άμεσες ιδιωτικές πληρωμές Ελλάδα-ΕΕ

Αναφορικά με τον φαρμακευτικό κλάδο, τα μέτρα που ελήφθησαν για τη μείωση της κρατικής φαρμακευτικής δαπάνης οδήγησαν, εν μέρει, στη μετακύλιση του κόστους στους ασθενείς: το μέσο ποσοστό επιμερισμού της φαρμακευτικής δαπάνης αυξήθηκε από 13 % το 2012 σε 18 % το 2013, και η μέση επιβάρυνση του ασθενούς ανά συνταγή αυξήθηκε κατά δύο τρίτα κατά την περίοδο από το 2011 έως το 2014. Επίσης, το 2014 επιβλήθηκε χρέωση 1 ευρώ ανά ηλεκτρονική συνταγή, εκτός των ομάδων ασθενών που εξαιρούνται του μέτρου, βάσει συγκεκριμένων προϋποθέσεων. Οι ασθενείς καταβάλλουν τη διαφορά μεταξύ της τιμής λιανικής πώλησης και του ποσού αποζημίωσης μέχρι ανώτατου ορίου 20 ευρώ ανά συσκευασία, κατά περίπτωση. Οι απαλλαγές από τον επιμερισμό του κόστους για φάρμακα περιλαμβάνουν όσους πάσχουν από απειλητικές για τη ζωή παθήσεις, άτομα/ οικογένειες με πολύ χαμηλό εισόδημα και άτομα με χρόνιες παθήσεις και ετήσιο εισόδημα χαμηλότερο από 6000 ευρώ.



Πηγή: Η Κατάσταση της Υγείας στην ΕΕ · ΕΛΛΑΔΑ · Προφίλ Υγείας 2019, ΟΟΣΑ

### Διάγραμμα 1.3

#### Μεταβολή των δημόσιων δαπανών για την υγεία στην Ελλάδα

Με την έξοδο της χώρας από το πρόγραμμα οικονομικής προσαρμογής τον Αύγουστο του 2018, τέθηκαν σε εφαρμογή πολιτικές για τη συγκράτηση του κόστους και την καταστολή της δαπάνης. Η ελληνική κυβέρνηση διατήρησε το ανώτατο όριο των δημόσιων δαπανών για την υγεία στο 6 % του ΑΕΠ και επέβαλε περικοπές δαπανών σε ολόκληρο τον τομέα της υγείας. Κατά συνέπεια, οι συνολικές δημόσιες δαπάνες υγείας σημείωσαν σημαντική μείωση, από 15,41 δις € το 2009 σε 8,81 δις € το 2017 (ποσοστό μείωσης 42,8%). Το 2017 η Ελλάδα δαπάνησε 1623€ κατ' άτομο για υγειονομική περίθαλψη, ποσό πολύ χαμηλότερο από τον μέσο όρο στην ΕΕ (2884 €).

### 1.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τις δαπάνες υγείας

#### 1.3.1 Εισαγωγή

Το δημογραφικό και κοινωνικοοικονομικό πλαίσιο στην Ελλάδα επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την κατανομή της υγειονομικής δαπάνης της χώρας και δεν ευνοεί την επίτευξη

των στόχων του συστήματος υγείας. Παρακάτω, αναφέρονται οι βασικοί παράγοντες που συμβάλλουν στη διαμόρφωση των δαπανών υγείας.

### 1.3.2 Προσδόκιμο ζωής

Το προσδόκιμο όριο ζωής στην Ελλάδα συγκαταλέγεται από το 2000 μεταξύ των υψηλότερων στην Ευρώπη. Το έτος 2017, το προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση στην Ελλάδα έφτασε τα 81,4 έτη, υπερβαίνοντας τα 80,9 έτη της ΕΕ. Ωστόσο, αυξάνεται με βραδύτερο ρυθμό σε σύγκριση με πολλές άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Μέχρι πρόσφατα, το προσδόκιμο ζωής αυξανόταν γρήγορα και σταθερά σε όλες τις χώρες της ΕΕ, περίπου κατά 2,5 χρόνια ανά δεκαετία.

Εξαιτίας αυτής της αυξητικής τάσης και των χαμηλών δεικτών γονιμότητας, περισσότερα από ένα στα πέντε (22 %) άτομα στην Ελλάδα είναι ηλικίας 65 ετών και άνω, μια αναλογία που προβλέπεται να αυξηθεί σε περισσότερο από ένα τρίτο (34 %) έως το 2070. Κατά συνέπεια, μειώνεται το ποσοστό του εργατικού δυναμικού που είναι ικανό να στηρίξει οικονομικά το σύστημα, αφού όλο και περισσότεροι συνταξιούχοι απολαμβάνουν τις παροχές του. Επιπλέον, τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας έχουν πιο αυξημένες ανάγκες σε αγαθά και υπηρεσίες υγείας και με υψηλότερη συχνότητα, εξαιτίας χρόνιων νοσημάτων και συννοσηροτήτων.

Παρόλα αυτά, σύμφωνα με κάποιες εκτιμήσεις στην αρχή της πανδημίας COVID-19, ίσως σημειωθεί μείωση του προσδόκιμου ζωής σε όλες τις χώρες όπου το προσδόκιμο ζωής ήταν ήδη υψηλό και όπου το ποσοστό μόλυνσης θα ξεπεράσει το 1% ή το 2% του πληθυσμού (IIASA, 2020).

### 1.3.3 Σύγχρονος τρόπος ζωής και κατάσταση υγείας

Σύμφωνα με το Προφίλ Υγείας 2019 του ΟΟΣΑ για την Ελλάδα, το 42 % όλων των θανάτων στη χώρα μπορούν να αποδοθούν σε συμπεριφορικούς παράγοντες κινδύνου (έναντι 39 % στην ΕΕ), συμπεριλαμβανομένων του καπνίσματος, των διατροφικών κινδύνων, της κατανάλωσης αλκοόλ και της χαμηλής σωματικής δραστηριότητας. Τα υψηλά επίπεδα υπερβολικού βάρους και παχυσαρκίας, ιδίως στα παιδιά, αποτελούν

σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Η κακή διατροφική συμπεριφορά της πλειοψηφίας των Ελλήνων με χαμηλή πρόσληψη προϊόντων ολικής άλεσης, φρούτων και λαχανικών και υψηλή κατανάλωση αλατιού, συμβάλλουν στην εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων στον πληθυσμό και συνεπώς μείωση των ετών υγιούς ζωής. Παράγοντες κινδύνου, όπως η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ή η χρήση ναρκωτικών ουσιών και φαρμάκων, μπορεί να επιδεινώσουν την ψυχική υγεία εφήβων και ενηλίκων, με αποτέλεσμα την αύξηση της δαπάνης για την υγεία (πχ φαρμακευτική δαπάνη). Όλοι οι παραπάνω συμπεριφορικοί παράγοντες κινδύνου στην Ελλάδα είναι πιο συνηθισμένοι σε άτομα χαμηλότερου μορφωτικού επιπέδου ή εισοδήματος.

#### 1.3.4 Εξέλιξη τεχνολογιών υγείας

Η εξέλιξη στα αγαθά και τις υπηρεσίες υγείας συνδέεται με την επένδυση χρόνου και πόρων τόσο στην έρευνα, προκειμένου να αναπτυχθούν νέες τεχνολογίες, όσο και στην εκπαίδευση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, προκειμένου να έχουν την απαραίτητη τεχνογνωσία για τον χειρισμό των καινοτόμων παρεμβάσεων.

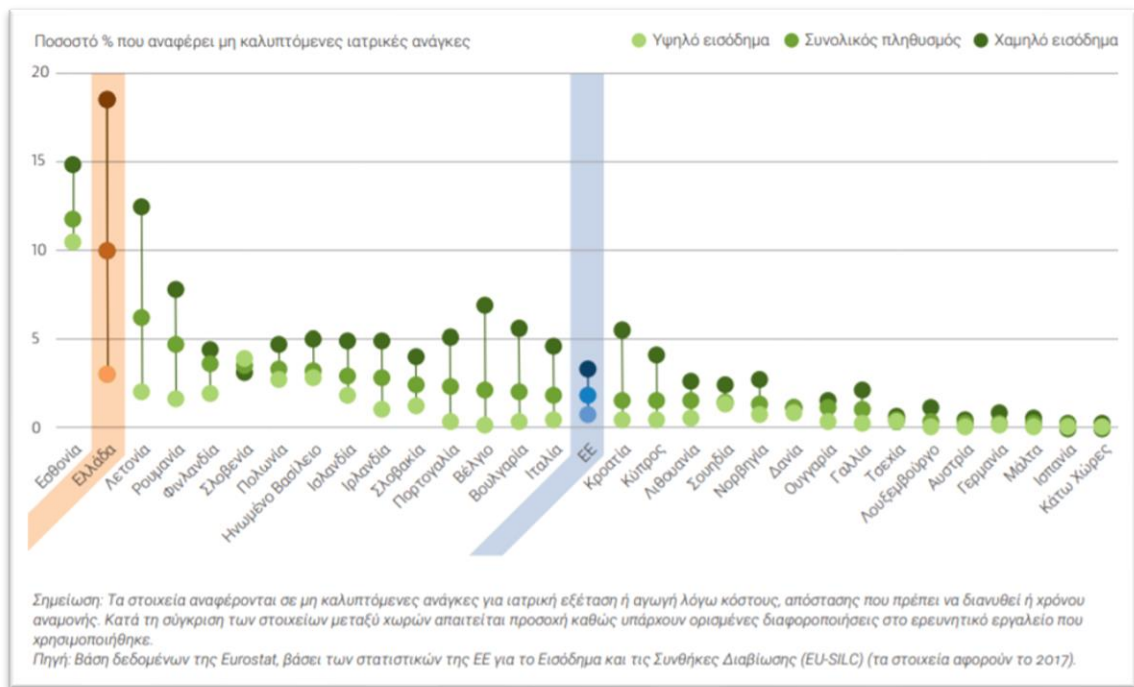
#### 1.3.5 Προκλητή ζήτηση

Η υπερβολική κατανάλωση των υπηρεσιών υγείας από τους πολίτες όταν αυτό δεν κρίνεται απαραίτητο (supplier-induced demand), δύναται να προκαλέσει μόνο επιπλέον κόστος, το οποίο επιβαρύνει το σύστημα υγείας της χώρας.

#### 1.3.6 Οικονομικό πρόβλημα

Ιδιαίτερα κατά την περίοδο της οικονομικής κρίσης στη χώρα, παρατηρήθηκε ότι συχνά οι άνθρωποι εγκαταλείπουν τη σημαντική ανάγκη για υγειονομική περίθαλψη, είτε εξαιτίας παραγόντων σχετικών με τη λειτουργία του συστήματος (π.χ. κόστος υγειονομικής περίθαλψης, υψηλή συμμετοχή ασθενή σε φάρμακα, λίστες αναμονής, θέματα ασφαλιστικής κάλυψης), είτε για προσωπικούς λόγους, όπως φόβος και έλλειψη

χρόνου για αναζήτηση φροντίδας. Οι ανεκπλήρωτες ανάγκες γύρω από την υγειονομική περίθαλψη εξαιτίας του κόστους είναι σταθερά υψηλότερες μεταξύ των ατόμων που ανήκουν σε ομάδες χαμηλού εισοδήματος, συγκριτικά με εκείνες των ομάδων υψηλού εισοδήματος.



Πηγή: Η Κατάσταση της Υγείας στην ΕΕ · ΕΛΛΑΔΑ · Προφίλ Υγείας 2019, ΟΟΣΑ

### Διάγραμμα 1.4

#### Επίπεδα μη καλυπτόμενων αναγκών και ανισότητας όσον αφορά την πρόσβαση σε περίθαλψη

Εγείρονται, λοιπόν, ζητήματα αναφορικά με την ισότητα και τα εμπόδια πρόσβασης στις υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης για τους μειονεκτούντες πληθυσμούς, γεγονός που καταδεικνύει την επιτακτική ανάγκη για την χάραξη νέων πολιτικών υγείας.

## 1.4 Η οικονομική κρίση και το Ελληνικό Εθνικό Σύστημα Υγείας (ΕΣΥ)

### 1.4.1 Εισαγωγή

Η εκάστοτε κυβέρνηση κάθε κράτους οφείλει να μεριμνά για την προάσπιση και προαγωγή της δημόσιας υγείας όλων των πολιτών. Η κάλυψη των υγειονομικών αναγκών του πληθυσμού απαιτεί την ύπαρξη ενός βιώσιμου συστήματος υγείας, το οποίο θα παρέχει επαρκή ιατροφαρμακευτική περίθαλψη και ισότιμη πρόσβαση των ασθενών σε υπηρεσίες υγείας και καινοτόμες θεραπείες, εφαρμόζοντας παράλληλα μέτρα περιστολής της νοσοκομειακής και φαρμακευτικής δαπάνης.

Τα σύγχρονα συστήματα υγείας αποτελούν πολύπλοκα οικοσυστήματα με αλληλεξαρτώμενα μέρη που αλληλοεπιδρούν με μη γραμμικό τρόπο. Σκοπός ενός συστήματος υγείας είναι η αντιμετώπιση των αναγκών υγείας και φροντίδας του πληθυσμού σε όλο το φάσμα της φροντίδας (προστασία-πρόληψη-προαγωγή της υγείας, θεραπεία και αποκατάσταση), αλλά και της ιατροκοινωνικής μέριμνας (Τούντας, 2008).

Το Εθνικό Σύστημα Υγείας (ΕΣΥ) στην Ελλάδα θεσμοθετήθηκε το 1983 με τον νόμο Ν.1397/1983, αποβλέποντας στην ιατροφαρμακευτική και νοσηλευτική κάλυψη των αναγκών του ελληνικού πληθυσμού, μέσω της παροχής δωρεάν υπηρεσιών. Η λειτουργία του εξυπηρετεί όλα τα άτομα που διαμένουν στην Ελληνική επικράτεια. Στα πλαίσια μεταρρύθμισης και αναβάθμισης της δημόσιας υγείας, εφαρμόστηκε σε κάποιο βαθμό γιατί: (α) ήταν σχεδόν καθολική απαίτηση της κοινωνίας η δημιουργία ενός δημόσιου συστήματος υγείας, (β) υπήρχε πολιτική βούληση, (γ) εξασφαλίστηκε επαρκής χρηματοδότηση και ικανοποιητικά κίνητρα και (δ) υποστηρίχθηκε από μεγάλο μέρος του ιατρικού σώματος (Τούντας Γ., Κυριόπουλος Γ., 2020). Αιχμή του συστήματος ήταν η δημιουργία Κέντρων Υγείας, περιφερειακών και νομαρχιακών νοσοκομείων στην Ελλάδα.

Τις τελευταίες δεκαετίες, αλλαγές σε οικονομικό, κοινωνικό, δημογραφικό και τεχνολογικό επίπεδο, είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση της ζήτησης σε υπηρεσίες υγείας και συνεπώς την αύξηση του κόστους περίθαλψης, ενώ ταυτόχρονα οι πόροι στο Ελληνικό ΕΣΥ παραμένουν περιορισμένοι. Το ΕΣΥ, όπως όλα τα συστήματα υγείας διεθνώς, θα πρέπει να είναι έτοιμα να ανταπεξέλθουν στις σύγχρονες προκλήσεις, όπως είναι η αύξηση του προσδόκιμου ορίου ζωής του πληθυσμού, η επικράτηση χρόνιων και

εκφυλιστικών νοσημάτων, η εξάρση ψυχικών διαταραχών, οι κοινωνικές ανισότητες και η εξέλιξη των τεχνολογιών υγείας.

Η οικονομική κρίση στην Ελλάδα κατά την τελευταία δεκαετία (2010-2018) οδήγησε τη χώρα σε ένα καθεστώς διεθνούς επιτήρησης και ελέγχου, επιφέροντας προγράμματα οικονομικής προσαρμογής (ΠΟΠ) και μια σειρά διαρθρωτικών μεταρρυθμίσεων, με στόχο αφενός την αναδιάρθρωση της οικονομίας και αφετέρου τον περιορισμό της δαπάνης. Στο πλαίσιο του προγράμματος δημοσιονομικής προσαρμογής, ο υγειονομικός τομέας βρέθηκε στο επίκεντρο εξαιτίας της αυξητικής τάσης των δαπανών υγείας στη χώρα (Κυριόπουλος Γ., Αθανασάκης Κ., 2015).

#### 1.4.2 Μέτρα εξορθολογισμού της δαπάνης υγείας στην Ελλάδα

Υπό το μνημονιακό καθεστώς πραγματοποιήθηκαν κάποιες από τις πιο σημαντικές μεταρρυθμίσεις στον τομέα της υγείας της χώρας, όπως η ένταξη των πολυιατρείων του ΙΚΑ στο Πρωτοβάθμιο Εθνικό Δίκτυο Υγείας (ΠΕΔΥ), η ηλεκτρονική συνταγογράφηση και η ίδρυση του Εθνικού Οργανισμού Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ) το 2011. Υπό την εποπτεία του Υπουργείου Υγείας, ο ΕΟΠΥΥ επιτελεί τον ρόλο του ως ένας ενιαίος ασφαλιστικός φορέας και ενεργεί ως μοναδικός αγοραστής των υπηρεσιών υγείας που χρηματοδοτούνται από το κράτος και παρέχονται από το ΕΣΥ. Επιπλέον, το 2016 θεσπίστηκε νόμος για την καθολική υγειονομική κάλυψη ανασφάλιστων κοινωνικών ομάδων (Νόμος 4368/2016-ΦΕΚ Α'21/21-2-2016). Παράλληλα, συνεχίζουν να υφίστανται σημαντικά εμπόδια στην πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας για ορισμένες ευπαθείς ομάδες, όπως είναι οι χρονίως πάσχοντες, οι άστεγοι, οι αιτούντες άσυλο (μέχρι να λάβουν το καθεστώς πρόσφυγα), η εθνοτική μειονότητα των Ρομά και οι παράτυποι μετανάστες. Εξάλλου, κατά τη διάρκεια της κρίσης διευρύνθηκαν οι ανισότητες σε βάρος των μη ευνοούμενων ομάδων πληθυσμού, πλήττοντας έτσι τα κριτήρια της ισότητας και της κοινωνικής δικαιοσύνης (Yfantopoulos JN, Chatzaras A., 2018).

Εκτενή μέτρα λήφθηκαν και στον φαρμακευτικό κλάδο, εστιάζοντας στην τροποποίηση των διαδικασιών τιμολόγησης, αποζημίωσης και συνταγογράφησης φαρμακευτικών σκευασμάτων. Σημαντικό μέτρο στην ελαχιστοποίηση της φαρμακευτικής δαπάνης αποτελεί η διασφάλιση της τεκμηριωμένης με διάγνωση, συνταγογράφησης από την πλευρά της ιατρικής κοινότητας. Η ανάπτυξη ενός



ελεγχόμενου συστήματος ηλεκτρονικής συνταγογράφησης και η ύπαρξη κατευθυντήριων οδηγιών, διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων, συντέλεσαν στην προαγωγή της υγείας των ασθενών, στη μείωση των ιατρικών σφαλμάτων, στη μείωση του χρόνου εργασίας ιατρών και φαρμακοποιών, σε σχέση με τη χειρόγραφη συνταγογράφηση, και τελικά στη βελτίωση της αποδοτικότητας του συστήματος υγείας.

Η αγορά του φαρμάκου φέρει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, καθώς αποτελείται από δυο λειτουργικά συνδεδεμένες και αλληλοεξαρτώμενες υποαγορές. Η μια εξ αυτών διαθέτει χαρακτήρα μονοπωλιακής-μονοψωνιακής αγοράς και αφορά τα προϊόντα υπό προστασία/ «πατέντα». Η δεύτερη υποαγορά διαθέτει χαρακτηριστικά που ομοιάζουν του ελεύθερου ανταγωνισμού, και περιλαμβάνει τα «εκτός πατέντας» και γενόσημα προϊόντα. Στην αγορά των υπό προστασία προϊόντων ενδείκνυται η κρατική παρέμβαση σε θέματα αποζημίωσης και τιμολόγησης των φαρμάκων, ενώ η αγορά των γενοσήμων και “off patent” σκευασμάτων επιτρέπει την αυτορρύθμιση μέσω του μηχανισμού των τιμών, ενώ παράλληλα προάγει την αυτοβελτίωση της αποδοτικότητας της αγοράς (Scherer, 2000). Σημαντικό μέτρο της εγχώριας φαρμακευτικής πολιτικής, αποτέλεσε η διατήρηση ενός ύψους τιμών στον τομέα της μη προστατευμένης αγοράς (γενόσημα), με σκοπό τη βιωσιμότητα των εγχώριων επιχειρήσεων παραγωγής γενοσήμων φαρμάκων, έναν κλάδο με προστιθέμενη αξία και αναπτυξιακή δυναμική για την ελληνική οικονομία.

Τα μέτρα «rebate» και «clawback» ανήκουν στην κατηγορία των κρατικών παρεμβάσεων και πολιτικών για τον καλύτερο έλεγχο και τη μείωση των φαρμακευτικών δαπανών. Ειδικότερα, με την εισαγωγή του όρου «rebate» (Ν. 3918/2011) εννοούμε την υποχρεωτική έκπτωση, την οποία καλούνται να κάνουν στον ΕΟΠΥΥ και στα νοσοκομεία, οι ιδιώτες πάροχοι (ιατροί, φαρμακοποιοί, φαρμακευτικές εταιρείες, διαγνωστικά κέντρα) ανάλογα με τον τζίρο τους προς τον Οργανισμό. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα, το rebate υπολογίζεται βάσει ύψους πωλήσεων προϊόντος. Από την άλλη πλευρά, το «clawback» νομοθετήθηκε το 2012 με τον Ν.4052/2012 και ορίζεται ως ο αυτόματος μηχανισμός επιστροφής των υπερβάσεων στον προϋπολογισμό του ΕΟΠΥΥ/νοσοκομείων. Αφορά τους παρόχους του Οργανισμού, οι οποίοι επιστρέφουν κάθε χρόνο αναλογικά το μερίδιο της υπέρβασης. Ο μηχανισμός αυτός καθιερώθηκε με σκοπό τη μείωση των φαινομένων προκλητής ζήτησης.

Από το έτος 2010 ξεκίνησε μια περίοδος σημαντικών αλλαγών, με μεταρρυθμίσεις που άλλαξαν σημαντικά τη μορφή λειτουργίας των νοσοκομείων του ΕΣΥ. Το δημόσιο σύστημα υγείας εμφάνιζε ιδιαίτερες αδυναμίες από την ίδρυσή του, οι οποίες έχρηζαν μέτρα εξυγίανσης. Μέσω των μνημονίων που υπέγραψε η Ελλάδα, πραγματοποιήθηκαν διαρθρωτικές διαφοροποιήσεις στη διοίκηση των νοσοκομείων, τη χρηματοοικονομική διοίκηση των οργανισμών και τη διαμόρφωση ομοιογενών κανόνων λειτουργίας σε ιατρικό και διοικητικό επίπεδο. Συγκεκριμένα, οι μεταρρυθμίσεις αφορούν πέντε τομείς δραστηριότητας των νοσοκομείων: την οικονομική διαχείριση, το σύστημα προμηθειών, την ποιότητα παροχής υπηρεσιών υγείας, τη διάθεση νέων εργαλείων ηλεκτρονικής διακυβέρνησης και τον ανθρώπινο παράγοντα. Οι αλλαγές αυτές συνοδεύτηκαν με σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργία των υπηρεσιών υγείας, στα επίπεδα άγχους των εργαζομένων και στην αύξηση της ταλαιπωρίας των ασθενών. Παρόλα αυτά, η στρατηγική αυτής της μεταρρύθμισης κατευθύνεται προς την ποιοτική αναβάθμιση του ΕΣΥ και φιλοδοξεί να αντιμετωπιστούν οι ανεπάρκειες σε πόρους.

Μια καινοτομία στον τομέα της δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας περίθαλψης αποτέλεσε η θεσμοθέτηση ενός νέου, προοπτικού μηχανισμού αποζημίωσης, όπως είναι το σύστημα πληρωμών βάσει διαγνωστικά ομοιογενών ομάδων (Diagnosis-related group, DRGs), η οποία πρόκειται να αντικαταστήσει τον τρέχοντα τρόπο αποζημίωσης νοσοκομειακών υπηρεσιών, δηλαδή τα Κλειστά Ελληνικά Νοσήλια (ΚΕΝ). Η εφαρμογή του Ελληνικού Συστήματος DRG αναμένεται να συμβάλει στη συγκράτηση της υγειονομικής δαπάνης, ενώ ταυτόχρονα προβλέπει την αύξηση της αποδοτικότητας των νοσοκομείων, μέσω μιας πιο δίκαιης κατανομής και ορθολογικής χρήσης των διαθέσιμων πόρων.

## **1.5 Η Οικονομική Αξιολόγηση στον Τομέα της Υγείας**

### **1.5.1 Εισαγωγή**

Η φαρμακευτική καινοτομία συνιστά έναν από τους πλέον αναπτυσσόμενους επιστημονικούς κλάδους, με προεκτάσεις στο επίπεδο υγείας και στην ποιότητας ζωής του πληθυσμού, καθώς επίσης και στη φαρμακευτική δαπάνη. Υπό το καθεστώς της ασυμμετρίας πόρων και αναγκών για υπηρεσίες υγείας, τα συστήματα υγείας διεθνώς

καλούνται να αξιολογήσουν τον βαθμό καινοτομίας θεραπευτικών παρεμβάσεων και να λάβουν αποφάσεις σχετικά με την αποζημίωση της νεοεισερχόμενης τεχνολογίας υγείας. Παραδείγματα τεχνολογιών υγείας περιλαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα, ιατρικό εξοπλισμό, μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας, αποκατάσταση, και μεθόδους πρόληψης.

Στο πλαίσιο της ορθολογικής και αποδοτικής κατανομής των διαθέσιμων πόρων, η Οικονομική Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας (HTA, Health Technology Assessment), έχοντας ως πυρήνα την οικονομική αξιολόγηση, αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την τιμολόγηση ενός φαρμακευτικού προϊόντος, την αποζημίωσή του από τους ασφαλιστικούς φορείς, και την έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών για την συνταγογράφησης του.

Ειδικότερα, η Οικονομική Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας συγκρίνει διαφορετικές τεχνολογίες, με σκοπό τον υπολογισμό της προστιθέμενης αξίας της νέας τεχνολογίας υγείας σε σχέση με τις υφιστάμενες εναλλακτικές επιλογές. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η οικονομική αξιολόγηση περιλαμβάνει τον προσδιορισμό, τη μέτρηση, την αποτίμηση, και στη συνέχεια τη σύγκριση του κόστους (εισροών) και των οφελών (αποτελεσμάτων) δύο ή περισσότερων εναλλακτικών θεραπειών ή δραστηριοτήτων. Πρόκειται για μια πολυθεματική διαδικασία, η οποία χρησιμοποιώντας αξιόπιστες μεθόδους προσδιορίζει την πραγματική αξία των τεχνολογιών υγείας σε διαφορετικές συνθήκες, διευκολύνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ενημερωμένη λήψη αποφάσεων όσον αφορά στην κατανομή των πόρων των συστημάτων υγείας.

Οι HTAs έχουν υποχρεωτικό ή προαιρετικό χαρακτήρα και αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο της υγιούς οικονομικής αγοράς. Έχουν ήδη εφαρμοστεί σε πολλές χώρες μεταξύ των οποίων η Αυστραλία, ο Καναδάς, το Ηνωμένο Βασίλειο, Γερμανία, Γαλλία, Βέλγιο και Φινλανδία. Στην Ελλάδα, η Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας θεσμοθετήθηκε τον Ιανουάριο του 2018 και τον Ιούνιο του ίδιου έτους συγκροτήθηκαν δύο επιτροπές, η Επιτροπή Αξιολόγησης και Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (ΕΑΑΦΑΧ) και η Επιτροπή Διαπραγμάτευσης Τιμών Φαρμάκων, με στόχο τη θέσπιση ενός ανεξάρτητου ενιαίου οργανισμού αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας, σύμφωνα με τα πρότυπα άλλων ευρωπαϊκών χωρών.

Η ΕΕΦΑΧ υπάγεται στο Υπουργείο Υγείας, λειτουργεί ως γνωμοδοτικό όργανο, και έχει ως έργο την αξιολόγηση φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης και τη γνωμοδότηση προς τον υπουργό Υγείας, ο οποίος αποφασίζει σχετικά με την ένταξη ή απένταξη φαρμάκων

από τον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων (ΚΑΦ) και την αναθεώρηση του καταλόγου. Τα βασικά κριτήρια αξιολόγησης είναι ασφαλώς το κλινικό όφελος, η σύγκριση με διαθέσιμες αποζημιούμενες θεραπείες, ο βαθμός αξιοπιστίας των δεδομένων των κλινικών μελετών, ο λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας και η επίπτωση στον προϋπολογισμό για την υγεία. Επιπλέον, κατά την αξιολόγηση λαμβάνονται υποχρεωτικά υπόψη οι αξιολογήσεις που διενεργούνται στο πλαίσιο του ευρωπαϊκού δικτύου για την Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας (EUnetHTA).

Η θέση της Επιτροπής Διαπραγμάτευσης βρίσκεται μετά την ολοκλήρωση της επιστημονικής αξιολόγησης των υπό εξέταση φακέλων από την ΕΑΑΦΑΧ, και ρόλος της είναι η διερεύνηση του λόγου κόστους/αποτελεσματικότητας του υπό εξέταση φαρμάκου και η εκτίμηση της επίπτωσης στον προϋπολογισμό. Βάσει αυτών προβαίνουν τελικά σε θετική ή αρνητική εισήγηση για την ένταξη του φαρμάκου στον ΚΑΦ.

#### 1.5.2 Είδη οικονομικής αξιολόγησης

Η οικονομική αξιολόγηση, ως εργαλείο λήψης αποφάσεων της οικονομικής επιστήμης, αποτελεί ένα σύνολο τεχνικών συγκριτικής ανάλυσης των εναλλακτικών ιατρικών μέτρων, θεραπειών και προγραμμάτων υγείας, σε σχέση με τα κόστη τους και τα αποτελέσματά τους. Το κόστος εκφράζεται ως η νομισματική αξία των χρησιμοποιούμενων εισροών για την πραγματοποίηση μιας παρέμβασης, ενώ το όφελος και τα αποτελέσματα είναι οι εκροές. Στην ουσία, μέσω αυτού του εργαλείου γίνεται η εκτίμηση των οφελών που αποκτήθηκαν έναντι όσων θα μπορούσαν να αποκτηθούν διαφορετικά με άλλη χρήση και κατανομή αυτών των πόρων, δηλαδή προσδιορίζεται το κόστος ευκαιρίας. Επίσης, η επιλογή μεταξύ προγραμμάτων υγείας προϋποθέτει μια σύγκριση αυτών ως προς την οικονομική αποδοτικότητα και την κοινωνική δικαιοσύνη.

Συνεπώς, οι οικονομικές αξιολογήσεις μπορούν να υποστηρίξουν καλύτερα τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής, ώστε να κατανοήσουν ποιες υγειονομικές παρεμβάσεις προσφέρουν μεγαλύτερη αξία με τη χρήση των περιορισμένων διαθέσιμων πόρων. Με αυτόν τον τρόπο πραγματοποιείται η άμεση και έγκυρη λήψη αποφάσεων για τις δαπάνες υγείας, ενώ υποστηρίζονται πιο μακροπρόθεσμα οι αποφάσεις σχετικά με τον προγραμματισμό του προϋπολογισμού. Επιπλέον, αναγνωρίζεται η συνεισφορά και η αξία της ενσωμάτωσης της οικονομικής αξιολόγησης, ιδιαίτερα σε θέματα διαφάνειας

και λογοδοσίας των θεσμικών οργάνων και υπεύθυνων για τη λήψη αποφάσεων (Makhani et al., 2020). Η διεθνής κοινότητα των επιστημόνων της ΗΤΑ έχει προτείνει την ανάπτυξη ενός συστήματος λήψης αποφάσεων αποζημίωσης με βάση τη μεθοδολογία της πολυκριτηριακής ανάλυσης αποφάσεων (multi-criteria decision analysis, MCDA). Απώτερος σκοπός της MCDA είναι η κατά το δυνατό αντικειμενική φύση της διαδικασίας λήψης αποφάσεων, καθώς και η βαρύτητα και διαφάνεια στα κριτήρια για την τελική απόφαση (Culyer, 2009).

Οι οικονομικές αξιολογήσεις προσεγγίζουν το κόστος με κοινό τρόπο, αλλά διαφοροποιούνται στον τρόπο αποτίμησης του οφέλους (Drummond et al., 1997). Έτσι, διακρίνονται τέσσερα είδη οικονομικής αξιολόγησης:

-Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (Cost minimization analysis/CMA)

-Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (Cost-effectiveness analysis/CEA)

-Ανάλυση κόστους-οφέλους (Cost-benefit analysis/CBA)

-Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (Cost-utility analysis/CUA)

Η *ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους* χρησιμοποιείται για τη σύγκριση μεταξύ δυο ή περισσότερων προγραμμάτων υγείας, τα οποία παρέχουν ισοδύναμα υγειονομικά αποτελέσματα στο χρήστη και εκτιμάται ποια παρέμβαση επιφέρει το χαμηλότερο κόστος. Σε αυτή την περίπτωση, βασική προϋπόθεση είναι ο αναλυτής να μπορεί να τεκμηριώσει βιβλιογραφικά ότι οι συγκρινόμενες παρεμβάσεις έχουν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα (Brown et al., 2003). Η επιλογή μεταξύ των δύο προγραμμάτων γίνεται καθαρά με βάση το οικονομικό κόστος. Η ανάλυση αυτή δεν χρησιμοποιείται συχνά, καθώς δύσκολα δύο διαφορετικές παρεμβάσεις έχουν κλινικά ισοδύναμα αποτελέσματα ώστε να μπορούν να συγκριθούν με αξιοπιστία.

Η *ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας* χρησιμοποιείται για τη σύγκριση θεραπευτικών παρεμβάσεων μετρώντας το καθαρό κόστος τους σε χρηματικές μονάδες και την αποτελεσματικότητά τους σε κάποια μονάδα μέτρησης κλινικού αποτελέσματος π.χ. κερδισμένα έτη ζωής ή βελτιώσεις στη λειτουργική κατάσταση (μονάδες αρτηριακής πίεσης ή χοληστερόλης). Η ανάλυση αυτή θεωρείται μία πλήρης μορφή οικονομικής αξιολόγησης και από την πλευρά του κόστους και από την πλευρά των αποτελεσμάτων. Ένας σημαντικός περιορισμός της CEA είναι η σύγκριση μεταξύ των παρεμβάσεων μόνο με κοινές μονάδες εκροών (κλινικά αποτελέσματα). Για παράδειγμα, οι παρεμβάσεις

υγείας που αποσκοπούν στην επιμήκυνση της επιβίωσης (κερδισμένα έτη ζωής) του ασθενή δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα με αυτές που βελτιώνουν μια φυσική λειτουργία.

Σε αντίθεση με την ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους, η CEA δεν πραγματοποιείται με σκοπό να επιλέξουμε το πρόγραμμα που δίνει το χαμηλότερο κόστος, αλλά εκείνο που δίνει το χαμηλότερο κόστος και το καλύτερο αποτέλεσμα. Επιχειρεί, δηλαδή, να δώσει απάντηση στο ερώτημα ποια εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση αποδίδει τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα για κάθε χρηματική μονάδα που δαπανάται. Δεδομένου ότι το κόστος και τα οφέλη μετρούνται σε μη συγκρίσιμες μονάδες, μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας χρησιμοποιείται για να αποτιμήσει τη σχετική αποδοτικότητα των εναλλακτικών παρεμβάσεων που αναλύονται.

Από τη σύγκριση του κόστους και του αποτελέσματος κάθε εναλλακτικής παρέμβασης, προκύπτει ο οριακός λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας, γνωστός ως ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio). Ο δείκτης ICER αποτελεί ένα μέτρο του πρόσθετου κόστους μιας παρέμβασης σε συνδυασμό με το πρόσθετο αποτέλεσμα που προκύπτει και εκτιμάται συνήθως σε €/QALY (Quality-adjusted Life Years).

$$\begin{aligned} \text{ICER} &= \frac{\text{Incremental costs}}{\text{Incremental effectiveness}} = \frac{\text{Cost}_A - \text{Cost}_B}{\text{QALY}_A - \text{QALY}_B} \\ &= \text{Cost per 1 QALY} \end{aligned}$$

**Εικόνα 1.1**

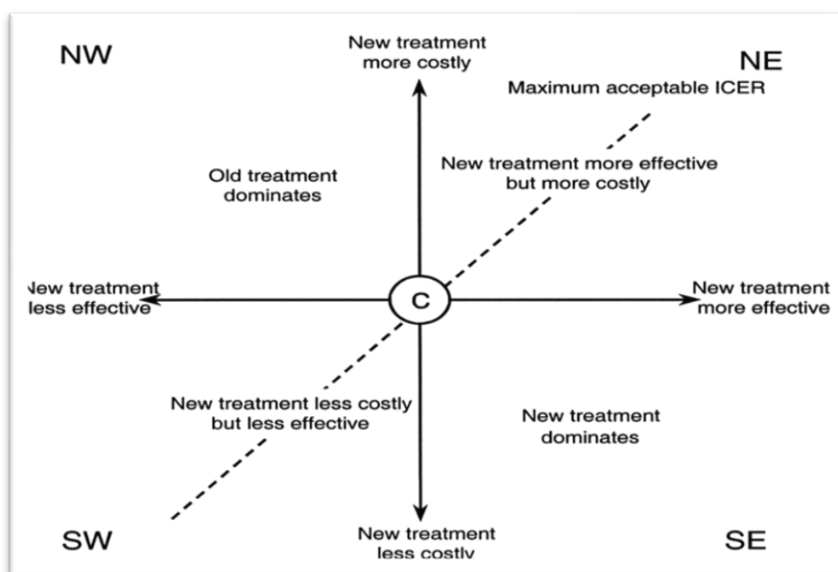
### **Υπολογισμός του δείκτη ICER**

Εάν μπορεί να επιλεγεί μόνο μία εναλλακτική παρέμβαση, επιλέγεται αυτή με τον χαμηλότερο ICER. Όταν μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί εναλλακτικών λύσεων, απαιτείται ο υπολογισμός του ICER για κάθε πιθανό συνδυασμό προκειμένου να αποφασιστεί ποιος είναι ο πιο οικονομικά αποδοτικός.

Αυτά τα ζητήματα μπορούν να απεικονιστούν χρησιμοποιώντας ένα διάγραμμα επιπέδου κόστους-αποτελεσματικότητας, γνωστό και ως “cost-effectiveness plane”. Οι ICERs παρουσιάζονται γραφικά ως συνδυασμοί του κόστους και των επιπτώσεων μιας

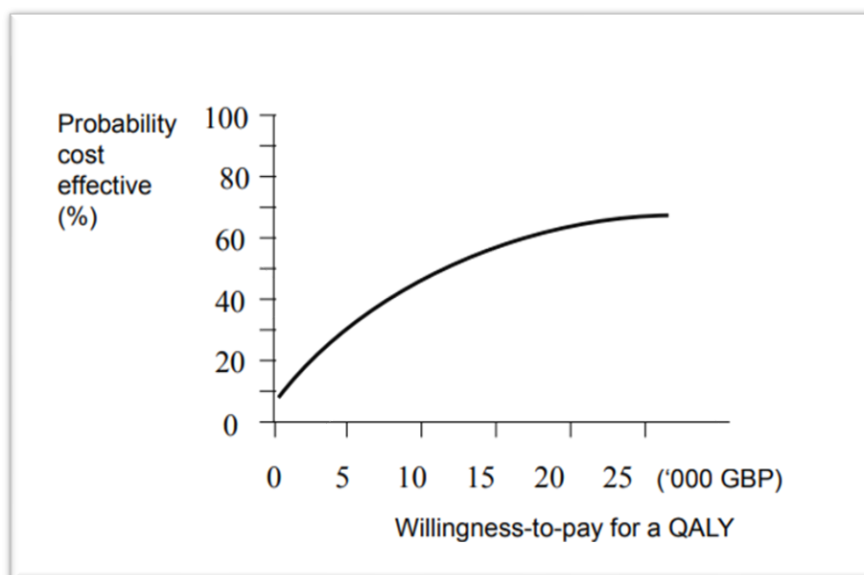
παρέμβασης στην υγεία, σε σύγκριση με μια εναλλακτική παρέμβαση. Το κόστος τοποθετείται στον άξονα y και η αποτελεσματικότητα στον άξονα x. Με διακεκομμένη γραμμή παρουσιάζεται το ανώτατο αποδεκτό όριο (threshold) για τον ICER, το οποίο είναι είτε αδρό (implicit), είτε σαφώς ορισμένο (explicit). Προκειμένου μια νέα εναλλακτική παρέμβαση να θεωρηθεί οικονομικά αποδοτική, ο ICER αυτής θα πρέπει να τοποθετείται σε οποιοδήποτε σημείο του επιπέδου βρίσκεται κάτω από τη διακεκομμένη γραμμή. Στην περίπτωση που ο ICER της υπό μελέτη παρέμβασης βρίσκεται πάνω από τη γραμμή, τότε δεν πληρούνται τα κριτήρια οικονομικής αποδοτικότητας ώστε να επιλεγεί.

Είθισται να τίθενται όρια αποδοχής τα οποία κυμαίνονται περίπου στα 30.000€/QALY, ως αποδεκτά όρια της οικονομικής αποδοτικότητας των παρεμβάσεων. Σύμφωνα με την οδηγία του ΠΟΥ, οικονομικά αποδοτική μπορεί να θεωρηθεί μια παρέμβαση που είναι 3 φορές το κατά κεφαλήν ΑΕΠ της χώρας.



**Εικόνα 1.2**  
**Cost-effectiveness plane**

Επιπλέον, προκειμένου μια παρέμβαση να οριστεί ως οικονομικά αποδοτική πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ποσό που είναι πρόθυμοι να πληρώσουν οι υπεύθυνοι λήψης των αποφάσεων (willingness to pay, WTP). Για τον σκοπό αυτό, η καμπύλη αποδοχής οδηγεί στις αποφάσεις για την βέλτιστη κάθε φορά κατανομή των διαθέσιμων πόρων.



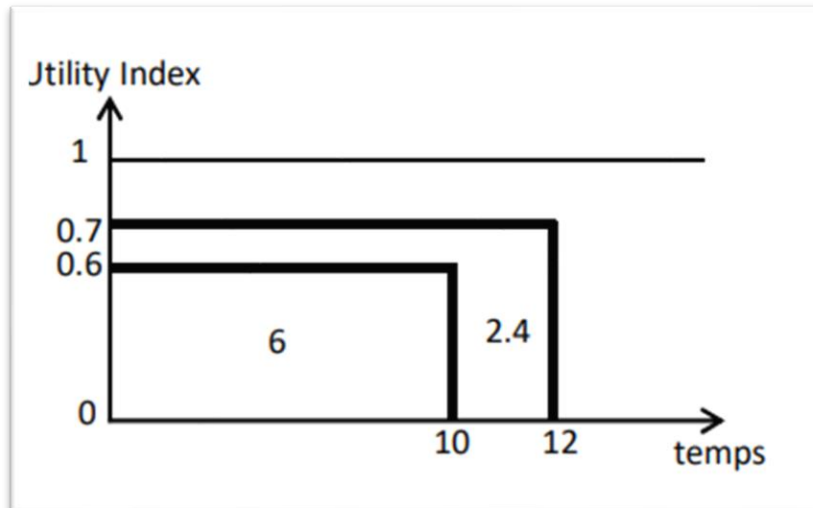
**Διάγραμμα 1.5**

**Καμπύλη αποδοχής κόστους-αποτελεσματικότητας νέας παρέμβασης**

Η *ανάλυση κόστους-χρησιμότητας* είναι μια προσαρμογή της CEA, στην οποία η αποτίμηση του οφέλους μιας παρέμβασης πραγματοποιείται με τη χρήση ενός μέτρου χρησιμότητας. Η συνηθέστερη μονάδα μέτρησης στην οποία εκφράζονται τα αποτελέσματα της CUA είναι €/QALY, δηλαδή κόστος ανά ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής.

Ένα «ποιοτικώς σταθμισμένο έτος ζωής» σημαίνει ένα έτος σταθμισμένο σε σχέση με τον συντελεστή ποιότητας που βιώνει ο ασθενής όταν πάσχει από μια ασθένεια ή όταν βιώνει την επίδραση μιας θεραπείας. Τα QALYs αποτελούν μονάδα μέτρησης των ατομικών προτιμήσεων, δηλαδή, δείχνουν τη χρησιμότητα που το άτομο αποδίδει για τον εαυτό του και δεν αφορούν το κοινωνικό σύνολο. Οι μικρότερες τιμές των QALYs δίνονται για τις καταστάσεις υγείας που θεωρούνται κοντά στο θάνατο, ενώ οι μεγαλύτερες τιμές δίνονται για αυτές που προσεγγίζουν την απόλυτη υγεία. Μία εύχρηστη κλίμακα είναι αυτή που κυμαίνεται από 0 έως 1.





**Διάγραμμα 1.6**

**Απεικόνιση QALYs ως προς το χρόνο και την υγεία**

Μέσω της CUA δεν προσδιορίζεται μόνο ο αριθμός των ετών που κερδίζονται από μια παρέμβαση υγείας, αλλά και η ποιότητα αυτών. Αυτή η μορφή οικονομικής αξιολόγησης μπορεί και ανταποκρίνεται καλύτερα στις περιπτώσεις των υγειονομικών προγραμμάτων τα οποία επιχειρούν παράταση της ζωής ή ελάττωση της νοσηρότητας (ποιοτική διάσταση), σε σύγκριση με τη θνησιμότητα (Κυριόπουλος, 1993). Η επιμήκυνση της ζωής είναι εύκολο να εκτιμηθεί μέσω των αποδεδειγμένων κλινικών στοιχείων (evidence-based data), αλλά η αποτίμηση της βελτίωσης είναι πιο δύσκολη.

Η αποτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών πραγματοποιείται μέσω βασικών τεχνικών αξιολόγησης. Μια από τις πιο διαδεδομένες μεθόδους αποτελεί η χρήση ειδικών ερωτηματολογίων από ερευνητές. Τα πιο γνωστά ερωτηματολόγια είναι το “EuroQol EQ 5D”, το “Health Utility Index” (HUI), το “Quality of well-Being Scale” (QWB), το SF-36. Στα ερωτηματολόγια αυτά οι ασθενείς απαντούν διάφορες ερωτήσεις σχετικά με καθημερινές δραστηριότητες, κινητικότητα, αυτοεξυπηρέτηση κ.λπ., και επιλέγουν μεταξύ των διαθέσιμων επιλογών, όπως «με καμία δυσκολία», «με κάποια δυσκολία», «με πολλή δυσκολία». Οι απαντήσεις τους μεταφράζονται σε πόντους κλίμακας, και τελικά προκύπτει ένα σκορ της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Η άριστη κατάσταση υγείας ορίζεται ως σκορ 1 και η κατάσταση θανάτου ως σκορ 0. Άλλα παραδείγματα τεχνικών αξιολόγησης της χρησιμότητας αποτελούν η οπτική αναλογική κλίμακα (visual

analogue scale, VAS), οι δείκτες γενικών χαρακτηριστικών της υγείας και το τυπικό παίγνιο.

Η CUA αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για να συγκρίνει μεταξύ τους τελείως διαφορετικά προγράμματα υγείας, καθώς κάθε έκβαση έχει μία συγκεκριμένη αξία. Στη βιβλιογραφία πολλές φορές δεν γίνεται διάκριση ανάμεσα στην CUA και την CEA, αλλά η πρώτη περιγράφεται ως μέρος της δεύτερης). Το πιο σημαντικό σημείο διαφοροποίησής τους είναι ότι η πρώτη δίνει αξία στις προτιμήσεις των ατόμων (χρησιμότητες) και βάσει αυτών αξιολογούνται τα αποτελέσματα.

Η *ανάλυση κόστους-οφέλους* περιλαμβάνει τη μέτρηση του κόστους και των ωφελειών με ανάλογους όρους, καθώς η αποτίμηση και των δυο γίνεται σε χρηματικές μονάδες (willingness to pay). Με άλλα λόγια, στην *ανάλυση κόστους-οφέλους* συγκρίνεται η χρηματική αξία των πόρων που δαπανώνται για μία ιατρική παρέμβαση με τη χρηματική αξία των πόρων που κερδίζονται από την εφαρμογή της ιατρικής αυτής παρέμβασης. Η δυσκολία στη μετατροπή των αποτελεσμάτων σε χρηματικές μονάδες, οδηγεί στη χρήση της *ανάλυσης κόστους – αποτελεσματικότητας*.

Σύμφωνα με την *ανάλυση κόστους-οφέλους*, μία παρέμβαση αξίζει να υιοθετηθεί όταν το κοινωνικό όφελος από αυτήν ξεπερνά το κόστος της. Γενικά, τα οφέλη ταξινομούνται βιβλιογραφικά ως εξής: υγεία, παραγωγικότητα και εξοικονόμηση μελλοντικών δαπανών (Getzen, 2003). Η CBA στηρίζεται, λοιπόν, στις αρχές των οικονομικών της ευημερίας, καθώς ενσωματώνει και δεοντολογικά ζητήματα. Η CBA, εκτός από αξιολόγηση προγραμμάτων υγείας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση προγραμμάτων που αφορούν γενικότερα την κατανομή πόρων στον οικονομικό κλάδο.

Συχνά, η αποτίμηση της ωφέλειας σε χρηματικούς όρους γίνεται με τη μέθοδο της ενδεχόμενης αποτίμησης. Για την πλειοψηφία των αγαθών και υπηρεσιών, γίνεται η υπόθεση ότι τα ποσά που είναι πρόθυμοι να προσφέρουν οι καταναλωτές για την απόκτησή τους, αντανακλούν τα οφέλη που τα συνοδεύουν. Για τον σκοπό αυτό, τίθενται ερωτήματα μέσω ερευνών και πειραμάτων προκειμένου να διευκρινιστεί το μέγιστο ποσό που θα δέχονταν να πληρώσουν για να απολαύσουν αυτό το όφελος. Έτσι υπολογίζεται η μέγιστη προθυμία πληρωμής (WTP). Στο πλαίσιο των προγραμμάτων υγείας, η προθυμία πληρωμής αναφέρεται στην αποζημίωση που καταβάλλει ο ερωτώμενος, είτε για τη βελτίωση, είτε για τη μη επιδείνωση της κατάστασης της υγείας του.

### 1.5.3 Οπτική της μελέτης

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η οικονομική αξιολόγηση των προγραμμάτων υγείας αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στο πλαίσιο μιας ορθολογικής πολιτικής υγείας. Η έννοια του κόστους στις οικονομικές αξιολογήσεις για την υγεία, διαφοροποιείται ανάλογα με την οπτική της μελέτης και τον φορέα που τη διενεργεί (π.χ. ασθενής, ιδιωτικό νοσοκομείο, δημόσιο νοσοκομείο, ιδιωτικός ασφαλιστικός φορέας, επιχειρηματικός κλάδος, Υπουργείο Υγείας, ταμείο κοινωνικής ασφάλισης). Αυτό σημαίνει ότι ανάλογα με την οπτική που υιοθετείται κάθε φορά, τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν, ακόμα και στην περίπτωση που αξιολογούνται οι ίδιες παρεμβάσεις/προγράμματα υγείας.

Η οικονομική αξιολόγηση για λογαριασμό της πολιτείας επιβάλλει την υιοθέτηση της ευρύτερης δυνατής οπτικής, δηλαδή της “κοινωνικής” (societal). Η οπτική του κοινωνικού συνόλου θεωρείται συνήθως η πιο πλήρης και οφείλει να λαμβάνει υπόψη τα κριτήρια της οικονομικής αποδοτικότητας και της κοινωνικής δικαιοσύνης.

Σύμφωνα με το Ινστιτούτο για την Ποιότητα και την Αποτελεσματικότητα στον τομέα της Υγείας (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) της Γερμανίας, η «οπτική γωνία» της οικονομικής αξιολόγησης προγραμμάτων υγείας καθορίζει τη διαδικασία εκτίμησης του κόστους. Δηλαδή, εκτός από την αναγνώριση της κατηγορίας των πόρων που καταναλώνονται, πραγματοποιούνται η ποσοτικοποίηση και η αποτίμησή τους.

### 1.5.4 Κατηγορίες κόστους

Κατά τον προσδιορισμό του κόστους στις οικονομικές αξιολογήσεις προγραμμάτων υγείας, χρησιμοποιούνται διάφορα είδη κόστους στη βιβλιογραφία. Το συνολικό κόστος χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες: το άμεσο (direct cost), το έμμεσο (indirect cost) και το άυλο (intangible cost) (Jo C., 2014).

Το **άμεσο κόστος** αποτελεί το κόστος των πόρων που δεσμεύονται εξαιτίας της θεραπείας (π.χ. υποδομές, εξοπλισμός, μισθοδοσία προσωπικού, αναλώσιμα, φάρμακα, διαγνωστικές εξετάσεις κα). Αυτές οι κατηγορίες κόστους, διακρίνονται σε σταθερό και μεταβλητό κόστος. Σταθερό θεωρείται το κόστος που δεν μεταβάλλεται με τον αριθμό

των κύκλων παρακολούθησης, ενώ το μεταβλητό κόστος είναι ανάλογο του αριθμού των πραγματοποιηθέντων επισκέψεων. Τα άμεσα κόστη προκύπτουν από το σύστημα υγείας, την κοινωνία, τον ίδιο τον ασθενή και την οικογένειά του. Κατά συνέπεια, ένας περαιτέρω διαχωρισμός του άμεσου κόστους είναι το άμεσο ιατρικό κόστος και το άμεσο μη ιατρικό κόστος.

Το άμεσο ιατρικό κόστος προκύπτει από την πλευρά της παροχής των υπηρεσιών υγείας, και περιλαμβάνει όλους τους πόρους που καταναλώθηκαν κατά τη διάρκεια της υγειονομικής περίθαλψης του ασθενή για τη θεραπεία, διάγνωση, παρακολούθηση έως και αποκατάσταση μιας νόσου. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν οι ημέρες νοσηλείας, η φαρμακευτική αγωγή, οι επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία, η χρήση διαγνωστικής τεχνολογίας, οι εργαστηριακές εξετάσεις, η νοσοκομειακή φροντίδα και οι υπηρεσίες ιατρών και νοσηλευτικού προσωπικού. Ως άμεσο μη ιατρικό κόστος εννοούμε τις δαπάνες που ανακύπτουν περίξ της περίθαλψης του ασθενούς, για παράδειγμα το κόστος μετακίνησης του ασθενούς και της οικογένειάς του από και προς τους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, το κόστος νοσηλευτικής φροντίδας κατ' οίκον, κόστος ειδικής διατροφής.

Με τον όρο **έμμεσο** κόστος αναφερόμαστε στην έλλειψη παραγωγικότητας λόγω κάποιας ασθένειας ή ιατρικής παρέμβασης. Περιλαμβάνει το κόστος που συνδέεται είτε με περιπτώσεις προσωρινής απουσίας από την εργασία ή μακροχρόνιας ανικανότητας για εργασία εξαιτίας χρόνιας νόσου ή αναπηρίας, είτε με απώλεια παραγωγικότητας λόγω του πρόωμου θανάτου του ασθενούς. Η διαδικασία συλλογής και υπολογισμού του έμμεσου κόστους έχει υψηλή δυσκολία.

Το **άυλο ή αφανές κόστος** αναφέρεται στην εμπειρία της νόσου που βιώνει τόσο ο ίδιος ασθενής, όσο και τα μέλη του οικογενειακού του περιβάλλοντος, και τον αντίκτυπο αυτής στην ποιότητα ζωής τους. Τέτοια παραδείγματα εμπειριών αποτελούν ο πόνος, το άγχος και η διαταραχή της ψυχικής υγείας που βιώνει ο ασθενής και οι φροντιστές του. Οι εμπειρίες αυτές, όπως είναι κατανοητό, δεν μπορούν να αποτιμηθούν σε νομισματικές μονάδες και για αυτό είναι πολύ δύσκολο να μετρηθούν ποσοτικά. Για τον λόγο αυτό, το άυλο κόστος συνήθως δεν περιλαμβάνεται σε μελέτες οικονομικής αξιολόγησης.

### 1.5.5 Προεξόφληση

Η λογική της προεξόφλησης έγκειται στο ότι η αξία ενός αγαθού ή μιας υπηρεσίας μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, καθώς υπάρχει μεγάλη πιθανότητα οι άνθρωποι που επωφελούνται στο παρόν από αυτή την παρέμβαση, να μην είναι ζωντανοί ώστε να βιώνουν την ωφέλειά της στο μέλλον. Επιπλέον, οι άνθρωποι και η κοινωνία, ίσως προτιμούν την κατανάλωση στο παρόν παρά στο μέλλον, ενώ στην περίπτωση που αναμένεται αύξηση των εισοδημάτων, το οριακό όφελος από μια πρόσθετη μονάδα κατανάλωσης θα είναι χαμηλότερο στο μέλλον. Αυτό σημαίνει πως οποιαδήποτε αύξηση της κατανάλωσης είναι πιο πολύτιμη τώρα από ό,τι στο μέλλον.

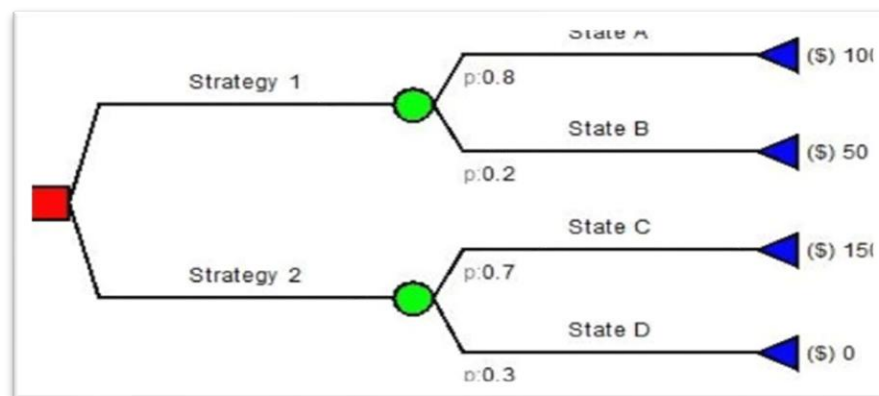
Για τους παραπάνω λόγους, η διαδικασία της προεξόφλησης προτείνεται στις οικονομικές αξιολογήσεις, για τις περιπτώσεις των παρεμβάσεων στις οποίες μεσολαβεί τουλάχιστον ένα έτος μεταξύ της οικονομικής επένδυσης και της ωφέλειας που προκύπτει από αυτή (Haycox A. & Martin A., 2009).

### 1.5.6 Health Economic Models – Μοντέλα που εφαρμόζονται στα Οικονομικά της Υγείας

Η επιλογή και η δημιουργία του κατάλληλου μοντέλου ανάλυσης αποτελεί ένα καθοριστικό βήμα για την επιτυχία της διαδικασίας αξιολόγησης στην επιστημονική λήψη αποφάσεων. Στον κλάδο των Οικονομικών της Υγείας χρησιμοποιούνται μαθηματικά μοντέλα και υποδείγματα ανάλυσης αποφάσεων, με σκοπό την εκτίμηση του συνολικού αντίκτυπου των νέων παρεμβάσεων στην υγεία, σε βάθος χρόνου.

Μέσω της χρήσης μοντέλων, διευκολύνεται η διαδικασία λήψης αποφάσεων από τους αρμόδιους φορείς, οι οποίοι είναι επιφορτισμένοι με την ευθύνη αξιολόγησης των προγραμμάτων υγείας και χάραξης πολιτικής υγείας. Η χρήση τέτοιων μοντέλων επιτρέπει τη γενίκευση αυτής της αξιολόγησης πέραν της διάρκειας παρατήρησης μιας κλινικής μελέτης, ενώ τα δεδομένα που ενσωματώνουν, εκτός από δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, μπορεί να προέρχονται από μελέτες παρατήρησης, βάσεις δεδομένων ασφαλιστικών εταιρειών, επιδημιολογικά δεδομένα, έρευνες αποτίμησης χρησιμότητας και ποιότητας ζωής κ.λπ.

Τα δένδρα λήψης αποφάσεων αποτελούν τον πιο απλό τρόπο περιγραφής ενός προβλήματος γιατί παρουσιάζουν με σαφήνεια και απλό τρόπο κάθε ενέργεια (απόφαση), καθώς και τις αντίστοιχες εκβάσεις. Κάθε δένδρο αποφάσεων διαμορφώνεται σύμφωνα με το συγκεκριμένο πρόβλημα στο οποίο αναφέρεται και αποτελεί μια χρονολογική απεικόνισή του. Όλα τα πιθανά αποτελέσματα σχηματίζονται στο μοντέλο ως ξεχωριστά κλαδιά. Η διαμόρφωση κάθε δένδρου αποφάσεων αρχίζει από τα αριστερά προς τα δεξιά με ένα σημείο λήψης αποφάσεων. Αφού «λήψη αποφάσεων» σημαίνει η επιλογή μεταξύ δύο τουλάχιστον εναλλακτικών λύσεων, είναι ευνόητο ότι το δένδρο αρχίζει με δύο τουλάχιστον βασικούς «κλώνους», δηλαδή μία διακλάδωση. Ένα δένδρο αποφάσεων αποτελείται από μια σειρά «κόμβων». Ο κόμβος που δεν έχει καμία εισερχόμενη άκρη ονομάζεται ρίζα, ο κόμβος που έχει εξερχόμενη άκρη αναφέρεται ως εσωτερικός κόμβος, ενώ όλοι ονομάζονται τερματικοί κόμβοι ή κόμβοι απόφασης. Κάθε κόμβος μπορεί να λάβει τη μορφή μιας «επιλογής» (δηλαδή μιας απόφασης σχετικά με το ποια εναλλακτική παρέμβαση πρέπει να χρησιμοποιήσει) ή μια «πιθανότητα» (δηλαδή ένα γεγονός που συμβαίνει ή δεν συμβαίνει). Τα κόστη και τα αποτελέσματα αποδίδονται σε κάθε τμήμα κάθε κλάδου, ενώ το συνολικό άθροισμα των πιθανοτήτων σε κάθε κόμβο πρέπει πάντα να ισούται με τη μονάδα.



Πηγή: Carta A. et al., 2020

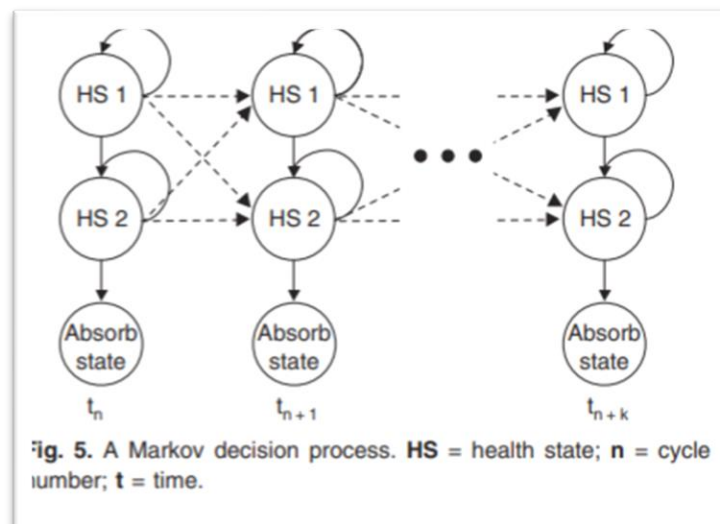
### Εικόνα 1.3

#### Δέντρο λήψης αποφάσεων

Το μοντέλο Markov αναπτύχθηκε από τον Ρώσο επιστήμονα Andrei Markov (1856–1922) και αποτελεί ένα στοχαστικό μοντέλο ανάλυσης, το οποίο χρησιμοποιείται συχνά στις φαρμακοοικονομικές αναλύσεις για την αξιολόγηση παρεμβάσεων. Είναι εξαιρετικά

κατάλληλα μοντέλα σε περιπτώσεις παρεμβάσεων που αφορούν ασθένειες με συνεχή διαχρονικό κίνδυνο (π.χ. κίνδυνος μετάστασης, κίνδυνος αιμορραγίας) (Carta, 2020).

Ένα μαρκοβιανό μοντέλο παρουσιάζει όλες τις πιθανές, αμοιβαίως αποκλειόμενες, συνέπειες της υπό μελέτη παρέμβασης. Για μια δεδομένη χρονική στιγμή, κάθε άτομο μπορεί να βρίσκεται μόνο σε μια από αυτές τις καταστάσεις υγείας (Markov states). Τα άτομα μεταβαίνουν μεταξύ αυτών των καταστάσεων υγείας ή καταλήγουν, καθώς η υγεία τους μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου. Ο χρόνος αυτός ορίζεται ως μια διακριτή χρονική περίοδος (συνήθως ένας ορισμένος αριθμός εβδομάδων ή μηνών ή ετών) και ονομάζεται «κύκλος Markov». Επίσης, οι μετακινήσεις από μια κατάσταση σε μια άλλη στον επόμενο κύκλο του μοντέλου, εκτιμώνται με βάση τις πιθανότητες μετάβασης. Χαρακτηριστικό του μοντέλου Markov αποτελεί το γεγονός ότι δε λαμβάνει υπόψιν τι συνέβη σε προηγούμενους κύκλους του μοντέλου. Επίσης, η πιθανότητα μετάβασης σε επόμενη κατάσταση υγείας εξαρτάται αποκλειστικά από την εκάστοτε παρούσα κατάσταση υγείας (Stahl, 2008). Συνήθως στην οικονομική αξιολόγηση της υγείας χρησιμοποιούνται μη ομοιογενή μοντέλα Markov (αλλιώς μοντέλα Semi-Markov). Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν αλλαγές στις πιθανότητες μετάβασης σε κάθε κύκλο.



Πηγή: Stahl JE.et al, 2008

### Εικόνα 1.4 Μοντέλο Markov

Ο χρόνος που περνάει κάθε ομάδα ασθενών σε κάθε κατάσταση υγείας για ένα κύκλο του μοντέλου, καθώς και οι πιθανότητες μετάβασης από τη μια κατάσταση στην άλλη, συνδέονται με ένα κόστος και ένα αποτέλεσμα υγείας. Στο τέλος, υπολογίζεται το συνολικό κόστος και τα αποτελέσματα υγείας (εκφρασμένα σε κλινικούς όρους ή QALYs) για κάθε ομάδα ασθενών στους διαδοχικούς κύκλους και στον χρονικό ορίζοντα που έχει οριστεί από τη μελέτη, προκειμένου να συγκριθεί η συνολική εμπειρία της κοορτής με την κοορτή μιας εναλλακτικής παρέμβασης.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

#### 2.1 Εισαγωγή

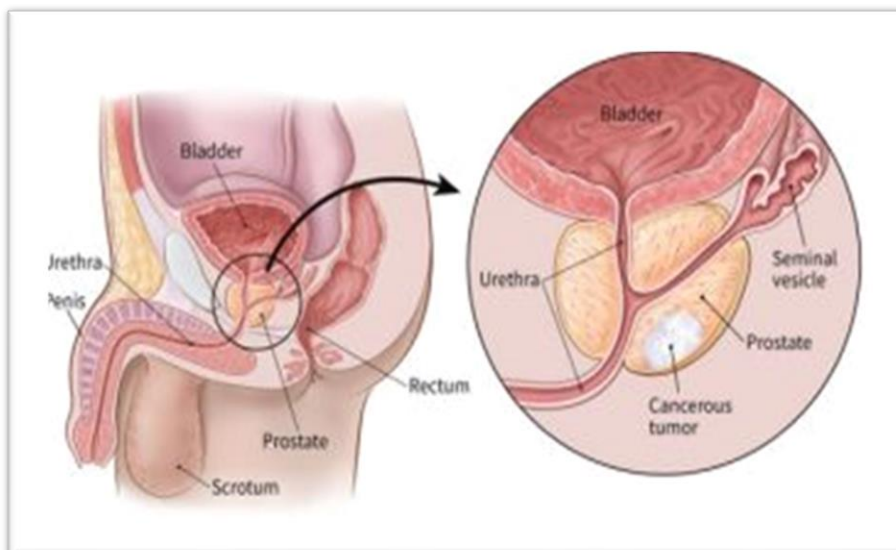
Ο καρκίνος του προστάτη (Prostate Cancer, PCa) αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή διάγνωση καρκίνου στους άνδρες παγκοσμίως, ενώ σύμφωνα με στοιχεία του 2018, το 3.8% των συνολικών θανάτων από καρκίνο σε άνδρες, οφείλεται σε καρκίνο του προστάτη. Η συχνότητα εμφάνισης και τα ποσοστά θνησιμότητας σχετίζονται στενά με την ηλικία, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να παρατηρείται σε ηλικιωμένους άνδρες > 65 ετών (Rawla, 2019). Έχει καλό βαθμό πρόβλεψης, αφού περίπου το 90% όλων των περιστατικών PCa εντοπίζονται όταν ο καρκίνος περιορίζεται στον προστατικό αδένα ή στην περιοχή γύρω από αυτόν. Τα ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας του είναι υψηλά σε σύγκριση με άλλους τύπους νεοπλασιών. Ο καρκίνος του προστάτη μπορεί να είναι ασυμπτωματικός σε πρώιμο στάδιο και συχνά έχει μια χαλαρή πορεία που μπορεί να απαιτεί μόνο την ενεργή παρακολούθηση. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), οι άνδρες με διάγνωση PCa πρώιμου σταδίου έχουν ποσοστό πενταετούς επιβίωσης μεγαλύτερο από 99%.

Όπως σε όλο το σώμα, έτσι και στον προστάτη τα κύτταρα αντικαθίστανται συνεχώς από νέα. Ο καρκίνος αποτελεί μια κατάσταση κατά την οποία η ισορροπία αυτής της εναλλαγής χάνεται και τα φυσιολογικά κύτταρα του προστάτη πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα, για λόγους οι οποίοι δεν είναι απολύτως διευκρινισμένοι. Ο πολλαπλασιασμός αυτών των κυττάρων έχει σαν συνέπεια τη δημιουργία όγκου, ο οποίος αρχικά εντοπίζεται μέσα στον αδένα του προστάτη και ονομάζεται **τοπικά εντοπισμένος καρκίνος του προστάτη**. Στον PCa τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται από τα φυσιολογικά και να διηθούν παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς, όπως η ουροδόχος κύστη (**τοπικά προχωρημένος ή περιοχικός καρκίνος του προστάτη**). Εν συνεχεία, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να εξαπλωθούν μέσω των λεμφαγγείων μέχρι τους λεμφαδένες ή μέσω της κυκλοφορίας του αίματος σε απομακρυσμένα όργανα, όπως τα οστά. Σε αυτή την περίπτωση ο καρκίνος έχει εξελιχθεί και αναφερόμαστε σε **μεταστατικό καρκίνο του προστάτη**. Οι ασθενείς στο μεταστατικό στάδιο του καρκίνου βιώνουν συχνά συμπτώματα έντονης κούρασης,

οστικού πόνου και προβλήματα στην ούρηση. Κάποιες φορές ο πρωτοπαθής όγκος ενός ασθενή διαγιγνώσκεται εξαιτίας των συμπτωμάτων της μεταστατικής εστίας. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με καρκίνο του προστάτη και μεταστάσεις στα οστά της πυελικής ζώνης μπορεί να παρουσιάσει πόνο χαμηλά στη ράχη (που προκαλείται από τις οστικές μεταστάσεις), πριν ακόμα εμφανιστούν τα συμπτώματα που προκαλεί ο πρωτοπαθής όγκος στον προστάτη.

Ο καρκίνος του προστάτη εντοπίστηκε για πρώτη φορά τον 19ο αιώνα μ.Χ. όταν ο George Langstaff (1780-1846) ανέφερε την πρώτη χειρουργική περίπτωση καρκίνου του προστάτη το 1817. Το έτος 1853 στο Λονδίνο, ο χειρουργός J. Adams βασίστηκε σε μια ιστολογική εξέταση για να περιγράψει την πρώτη περίπτωση καρκίνου του προστάτη (Ghabili et al., 2016).

Ο προστάτης είναι ένας μικρός ορμονοεξαρτώμενος αδένας του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, σε σχήμα και μέγεθος καρυδιού, που μεγαλώνει με την πάροδο της ηλικίας. Βρίσκεται στη βάση της ουροδόχου κύστης και μπροστά από τον ορθό, δια μέσου του οποίου πραγματοποιείται η δακτυλική εξέταση από τον ιατρό, με ψηλάφηση του αδένα. Ο προστάτης περιβάλλει την αρχική μοίρα της ουρήθρας και παράγει το προστατικό υγρό, ένα λεπτόρρευστο έκκριμα που αποτελεί 20-30% του σπέρματος, μαζί με τα σπερματοζωάρια που παράγονται από τους όρχεις και το υγρό των σπερματοδόχων κύστεων. Η προστατική έκκριση ρυθμίζεται κυρίως από τη δράση των ανδρογόνων ορμονών και από νευρικά ερεθίσματα. Επίσης, παράγει μια πρωτεΐνη που ονομάζεται ειδικό προστατικό αντιγόνο (Prostate Specific Antigen, PSA). Ο προστάτης χωρίζεται σε δύο λοβούς και 4 ζώνες (περιφερική, κεντρική, μεταβατική και πρόσθια ζώνη). Περιβάλλεται από ινομυώδες στρώμα και καλύπτεται από την προστατική περιτονία (Kahle et al., 1985). Τα κύρια ανδρογόνα, τεστοστερόνη και διυδροτεστοστερόνη, συνδέονται και ενεργοποιούν τον υποδοχέα ανδρογόνων (Androgen Receptor, AR), ξεκινώντας την πυρηνική μετατόπιση του υποδοχέα και έναν επακόλουθο καταρράκτη σηματοδότησης. Λόγω της ανδρογονικής εξάρτησης του προστάτη, οι θεραπείες ανδρογονικού αποκλεισμού έχουν αναδειχθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη.



Πηγή: [www.cancer.org](http://www.cancer.org)

### Εικόνα 2.1

### Καρκίνος του προστάτη

Συχνά ο καρκίνος του προστάτη συγχέεται λανθασμένα με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ). Η ΚΥΠ χαρακτηρίζεται από διόγκωση του προστατικού αδένου εξαιτίας της αύξησης του αριθμού των κυττάρων του, κυρίως στη μεταβατική ζώνη του αδένου, αλλά δεν επεκτείνεται σε άλλους ιστούς. Η ΚΥΠ δεν συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου. Τα συμπτώματα της ΚΥΠ συνδέονται με την πίεση των παρακείμενων δομών π.χ. της ουρήθρας, και ορισμένα από αυτά είναι κοινά με τα συμπτώματα του καρκίνου του προστάτη.

### 2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η πλειοψηφία των ασθενών (>95%) με καρκίνο του προστάτη εμφανίζουν αδενοκαρκίνωμα, το οποίο αναπτύσσεται στα επιθηλιακά εκκριτικά κύτταρα του προστατικού αδένου. Στις περισσότερες περιπτώσεις το αδενοκαρκίνωμα εμφανίζει αργό ρυθμό εξέλιξης, ενώ άλλα αδενοκαρκινώματα εξελίσσονται ταχύτατα, ανάλογα με το είδος των κυττάρων που διαφοροποιείται στον ιστό. Τα συμπτώματα του αδενοκαρκινώματος του προστάτη μπορεί να περιλαμβάνουν συχνή έπειξη για ούρηση, επώδυνη ούρηση και εκσπερμάτωση, αιματουρία, καθώς και αίμα στο σπέρμα. Οι 9 στις 10 περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος προκαλούν αύξηση στα επίπεδα του PSA. Υπάρχουν

και άλλοι, σπανιότεροι, ιστοπαθολογικοί υπότυποι του καρκίνου του προστάτη, όπως το νευροενδοκρινικό καρκίνωμα, το σάρκωμα, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα, το πλακώδες καρκίνωμα και το μεταβατικό κυτταρικό καρκίνωμα ή ουροθηλιακός καρκίνος.

Οι νευροενδοκρινικοί καρκίνοι είναι ένας σπάνιος τύπος νεοπλασίας που ξεκινάει να αναπτύσσεται σε νευροενδοκρινικά κύτταρα, συνήθως του γαστρεντερικού συστήματος, πριν εξαπλωθούν σε άλλους ιστούς, όπως ο προστάτης. Όταν κάποια νευροενδοκρινή καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν ορμόνες στην κυκλοφορία του αίματος, εμφανίζονται συμπτώματα (π.χ. διάρροια, εξάψεις δέρματος) του λεγόμενου καρκινοειδούς συνδρόμου (Parimi et al., 2014). Τα σαρκώματα περιλαμβάνουν λιγότερο από 0,1% όλων των περιπτώσεων πρωτοπαθούς καρκίνου του προστάτη και αναπτύσσονται σε μαλακούς ιστούς, δηλαδή μυικούς ιστούς και νευρώνες. Τα σαρκώματα στον προστάτη είναι δύσκολα στον εντοπισμό τους και συνήθως δεν προκαλούν μεταβολές στα επίπεδα του PSA. Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα είναι ένας πολύ επιθετικός καρκίνος, με κακή πρόγνωση και εκτιμώμενο χρόνο ζωής περίπου ένα έτος. Το πλακώδες καρκίνωμα είναι πολύ επιθετικό και επηρεάζει τα πλακώδη κύτταρα στο επιθήλιο που καλύπτει τον αδένα. Στον ουροθηλιακό καρκίνο συνήθως ο όγκος ξεκινάει να αναπτύσσεται στα περιφερικά όργανα, δηλαδή την ουροδόχο κύστη ή την ουρήθρα, συνεχίζοντας μετά την εξάπλωσή του στον προστάτη.

Η συμπτωματολογία του καρκίνου του προστάτη στους ασθενείς ομοιάζει των συμπτωμάτων της ΚΥΠ. Ο καρκίνος του προστάτη αναπτύσσεται συνήθως με αργό ρυθμό και προκαλεί συμπτώματα όταν η νόσος είναι ήδη πια προχωρημένη. Κάποια πρώιμα συμπτώματα εμφανίζονται στο ουροποιητικό, όπως η αύξηση της συχνότητας της ούρησης, η δυσκολία στην έναρξη της ούρησης, οι πολλαπλές εγέρσεις για ούρηση κατά τη διάρκεια της νύχτας και η αίσθηση επείγουσας ούρησης. Λιγότερο συχνά συμπτώματα είναι, το αίμα στα ούρα και στο σπέρμα, ο πόνος στα οστά και η απώλεια του ελέγχου της ουροδόχου κύστης. Επομένως, άντρες με τα παραπάνω συμπτώματα ή με παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία ή το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του προστάτη, θα πρέπει να προγραμματίζουν συχνά τις απαραίτητες εξετάσεις σε ουρολόγο.

Ανάλογα με το μέγεθος και τη θέση του στην περιοχή του προστάτη, ένας όγκος μπορεί να συμπιέσει την ουρήθρα και να εμποδίσει τη φυσιολογική ροή των ούρων. Οι άνδρες με τοπικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη, ειδικά πρώιμου σταδίου, εξαιτίας της ανατομικής θέσης του αδένα κοντά στην ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη, μπορεί

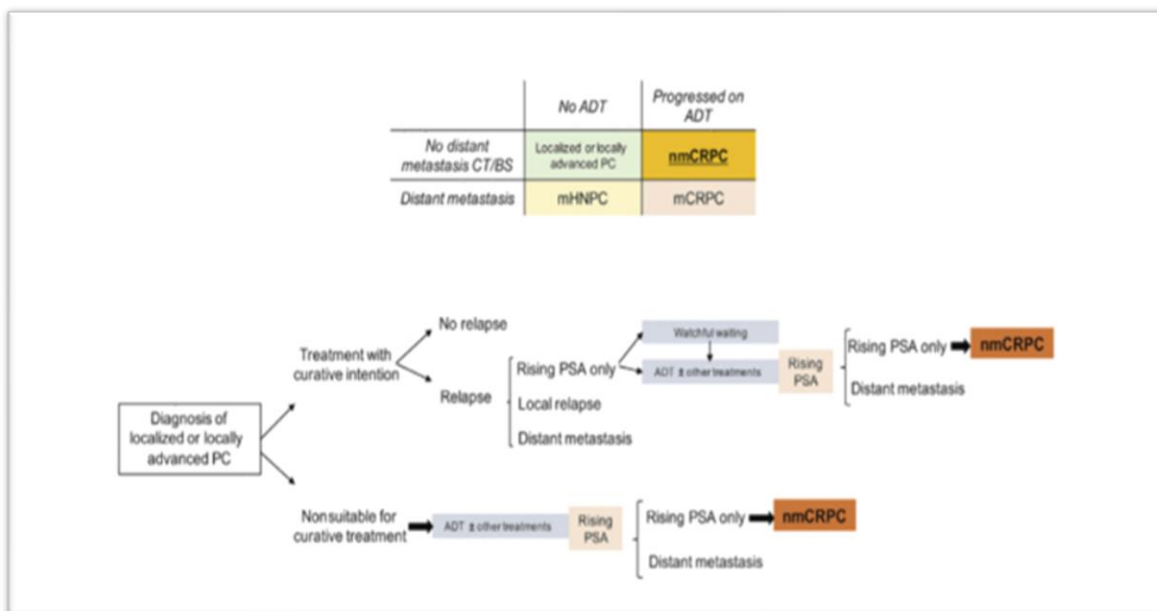
να εμφανίσουν μια ποικιλία ουρολογικών συμπτωμάτων, όπως κάψιμο ή πόνο κατά την ούρηση, δυσκολία στην ούρηση (πρόβλημα κατά την έναρξη και τη διακοπή), νυκτουρία, επιτακτική ούρηση, μειωμένη ταχύτητα ροής ούρων, αιματουρία, αίμα στο σπέρμα, στυτική δυσλειτουργία και επώδυνη εκσπερμάτωση. Ωστόσο έχει φανεί ότι οι ασθενείς με συμπτώματα στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα δεν διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του προστάτη ή να έχουν χειρότερη πρόγνωση συγκριτικά με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς (Young et al., 2015).

Οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη και μεταστάσεις σε απομακρυσμένους ιστούς, μπορεί να εμφανίσουν επιπλέον συμπτώματα π.χ. οίδημα στα πόδια ή στην πυελική περιοχή, οστικούς πόνους και κατάγματα, απώλεια βάρους, έντονη κούραση. Ορισμένα από αυτά σχετίζονται με την ανατομική θέση στην οποία πραγματοποιείται η μετάσταση του καρκίνου. Οι πιο συχνές μεταστατικές θέσεις του PCa είναι τα οστά (84%), οι απομακρυσμένοι λεμφαδένες (10,6%), το ήπαρ (10,2%) και ο θώρακας (9,1%) (Gandaglia et al., 2014).

Εκτιμάται ότι σε ένα ποσοστό 40-50% των ασθενών που έλαβαν αρχική διάγνωση τοπικά εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη σε πρώιμο στάδιο, η νόσος θα εξελιχθεί. Τα στάδια του καρκίνου του προστάτη ταξινομούνται με βάση τον βαθμό επέκτασης της κακοήθειας (τοπικά εντοπισμένος, περιοχικός, μεταστατικός) και την ανταπόκριση στην ορμονική θεραπεία ή την τοπική θεραπεία με ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία. Ασθενείς που μετά το χειρουργείο ή την ακτινοθεραπεία θα εμφανίσουν βιοχημική υποτροπή (αύξηση των επιπέδων PSA), θα εξακολουθήσουν να λαμβάνουν θεραπεία καταστολής ανδρογόνων (Androgen Deprivation Therapy, ADT), και τελικά κάποια στιγμή θα καταστούν ανθεκτικοί σε αυτή. Σε αυτή την περίπτωση, αναφερόμαστε σε **ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη** (castration resistant prostate cancer, CRPC). Ο μέσος χρόνος για την ανάπτυξη αντίστασης στον φαρμακευτικό ευνουχισμό είναι οι 19 μήνες. Ο ορισμός του ευνουχοάντοχου καρκίνου του προστάτη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας είναι 3 συνεχόμενες αυξήσεις της τιμής του PSA σε εβδομαδιαίες μετρήσεις, με τουλάχιστον 2 τιμές κατά 50% υψηλότερες του ναδύρ, επί μιας τιμής του PSA > 2 ng/ml και επί μιας τεστοστερόνης στα επίπεδα του ευνουχισμού (<50 ng/dl).

Ο **μη μεταστατικός ευνουχοάντοχος καρκίνος του προστάτη** (non-metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC) χαρακτηρίζεται από μια αυξανόμενη

συγκέντρωση PSA, παρά τον φαρμακευτικό ή χειρουργικό ευνουχισμό του ασθενή, χωρίς ανιχνεύσιμες μεταστάσεις με τις μεθόδους συμβατικής απεικόνισης. Πιο απλά, ο nmCRPC συνεχίζει να περιορίζεται στην περιοχή του προστάτη, αλλά δεν ανταποκρίνεται πλέον στην ορμονική θεραπεία (ADT). Οι άνδρες ασθενείς με nmCRPC είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, αλλά εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων. Περίπου το 30% των ασθενών με nmCRPC αναπτύσσουν μετάσταση στα οστά εντός διετίας. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με nmCRPC, οι οποίοι εμφανίζουν μικρό χρόνο διπλασιασμού του PSA (π.χ.  $\leq 10$  μήνες) και αυξημένα επίπεδα PSA, διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων. Η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία συστήνει εξέταση PSA κάθε 3 μήνες για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς με nmCRPC.



Πηγή: Mateo et al., 2019

**Εικόνα 2.2**

**Σχηματική απεικόνιση της εξελικτικής πορείας του PCa έως τη διάγνωση του nmCRPC σταδίου**

Οι ασθενείς στο στάδιο αυτό ουσιαστικά περιμένουν τη διάγνωση της πρώτης μετάστασης προτού μπορέσουν να λάβουν την επόμενη αποτελεσματική θεραπεία στο μεταστατικό στάδιο. Μέχρι την πρόσφατη εισαγωγή των αναστολέων των ανδρογονικών υποδοχέων δεύτερης γενιάς (απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη), οι θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με nmCRPC ήταν η συνεχής ADT και η ενεργός παρακολούθηση.

### 2.3 Αιτιολογία νόσου

Στην αιτιολογία του καρκίνου του προστάτη υπεισέρχονται διάφοροι παράγοντες, όπως η εθνικότητα, η ηλικία, τα επίπεδα ορμονών (π.χ. τεστοστερόνης), καθώς επίσης και γενετικοί παράγοντες. Υπάρχουν σημαντικές φυλετικές και εθνοτικές διαφορές στην επιδημιολογία του PCa. Για παράδειγμα, άνδρες αφρικανικής καταγωγής φαίνεται να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PCa προχωρημένου σταδίου σε σχέση με λευκούς άνδρες, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τη διαφορά στον ρυθμό επίπτωσης της νόσου (Kheirandish P., Chingwundoh F., 2011). Επίσης, οι Αφρο-Αμερικανοί έχουν υπερδιπλάσιο ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη σε σύγκριση με τους λευκούς (Hoffman et al., 2001).

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη αυξάνεται με την ηλικία. Ο καρκίνος του προστάτη είναι σπάνιος σε άνδρες ηλικίας <40 έτη, τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη αυξάνεται από 0,005% σε άνδρες κάτω των 39 ετών, σε 2,2% στους άνδρες μεταξύ 40 και 59 ετών και 13,7% στους άνδρες μεταξύ 60 και 79 ετών (Newcomer et al., 1997). Επίσης, το 50% των ανδρών μεταξύ 70 και 80 ετών εμφανίζουν ιστολογικές ενδείξεις κακοήθειας στον προστάτη (Carter et al., 1990). Ο προσυμπτωματικός έλεγχος του PSA και η πλειοψηφία των ιστολογικών διαγνώσεων, συμβάλλουν σημαντικά στην έγκαιρη θεραπεία και στη μείωση της θνησιμότητας από τη νόσο.

Αναφορικά με την κληρονομικότητα της νόσου, μόνο ένας μικρός υποπληθυσμός ανδρών με καρκίνο του προστάτη εμφανίζει πράγματι κληρονομικό PCa. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η έναρξη της νόσου πραγματοποιείται 6-7 έτη νωρίτερα, αλλά η επιθετικότητα και η κλινική πορεία δεν φαίνεται να διαφοροποιείται σε σχέση με μη κληρονομικούς τύπους καρκίνου του προστάτη (Randazzo et al., 2016). Οι άνδρες με έναν αδελφό ή πατέρα που έχουν διάγνωση PCa, εμφανίζουν δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας (Kalish et al., 2000). Επιπλέον, μέσω μιας μελέτης εκτιμάται ότι η διακύμανση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη σε δίδυμα αδέρφια είναι 57%, γεγονός που καθιστά τον καρκίνο του προστάτη έναν από τους πιο κληρονομικούς καρκίνους (Chen et al., 2008). Άνδρες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού ή καρκίνο του προστάτη φαίνεται να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης PCa, και ενδεχομένως σε αυτές τις περιπτώσεις οι κληρονομικές

μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA να παρέχουν έναν πιθανό βιολογικό μηχανισμό. Συγκεκριμένα, άνδρες που φέρουν μετάλλαξη στο BRCA2 συσχετίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, διάγνωση του καρκίνου σε νεότερη ηλικία και κλινικά πιο σημαντικό βαθμό κακοήθειας σε σύγκριση με τους μη φορείς. Η επίδραση του BRCA1 στον καρκίνο του προστάτη παραμένει ασαφής (Page et al., 2019).

Επιπλέον, έχει μελετηθεί μια ευρεία λίστα εξωγενών και περιβαλλοντικών παραγόντων οι οποίοι έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη ή την εξέλιξη της νόσου. Το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος έχουν συσχετιστεί με πολλούς τύπους καρκίνου και με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη. Για την συσχέτιση παχυσαρκίας και καρκίνου του προστάτη έχουν προταθεί τρεις πιθανοί λόγοι: ο παράγοντας IGF-1, οι ορμόνες φύλου και οι λιποκίνες (ορμόνες του λιπώδους ιστού) (Smith L.A. et al., 2018).

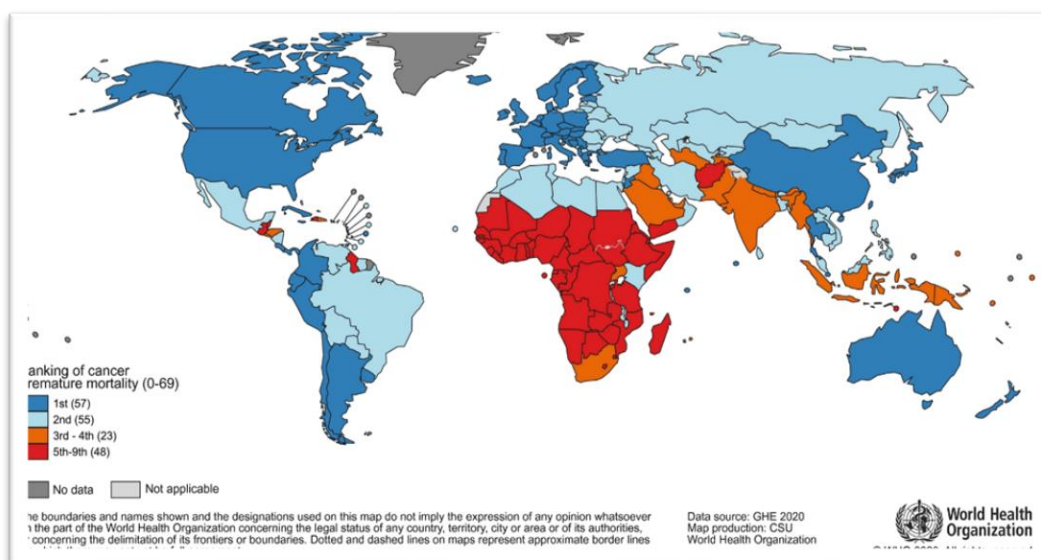
Υπάρχει ένα πλήθος μελετών για τη σχέση μεταξύ των επιπέδων ανδρογόνων του οργανισμού και του καρκίνου του προστάτη. Η τεστοστερόνη και η διυδροτεστοστερόνη είναι τα δυο κύρια ανδρογόνα που ευθύνονται για την ανάπτυξη του προστατικού αδένου, μέσω της σύνδεσής τους με τους ARs. Έχει φανεί ότι άνδρες με χαμηλά επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης στο αίμα (<10%) έχουν πολύ μικρό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη (OR: 0.77), ενώ παράλληλα δεν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο άνδρες με υπογοναδισμό, οι οποίοι λαμβάνουν συμπληρώματα τεστοστερόνης. Επίσης, τα φαρμακευτικά σκευάσματα με αναστολείς της 5α-ρεδουκτάσης (π.χ. φιναστερίδη) με ένδειξη για ΚΥΠ, φαίνεται να μειώνουν τον συνολικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι η αναστολή της μετατροπής της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη (ενεργή μορφή), η οποία ενισχύει την ανάπτυξη των κυττάρων του προστατικού αδένου.

Οι διατροφικές συνήθειες έχουν συσχετισθεί με πολλούς τύπους καρκίνου. Συγκεκριμένα για τον καρκίνο του προστάτη, έχει φανεί από μελέτες ότι ο δυτικός τρόπος διατροφής, πλούσιος σε λιπαρά, τροφές υψηλής επεξεργασίας, βιταμίνη D και γαλακτοκομικά, συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης PCa (Trudeau et al., 2020). Αντιθέτως, η κατανάλωση τροφίμων από σόγια, ένα χαρακτηριστικό της διατροφής των ασιατικών χωρών, έχει δείξει χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.



## 2.4 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο καρκίνος αποτελεί ζήτημα μείζονος σημασίας σε διεθνές επίπεδο και η διαχείρισή του απασχολεί πολλούς οργανισμούς, κυβερνητικούς ή μη. Σύμφωνα με εκτιμήσεις του ΠΟΥ το 2019, ο καρκίνος αποτελεί την πρώτη ή δεύτερη αιτία θανάτου πριν από την ηλικία των 70 ετών σε 112 χώρες παγκοσμίως. Βάσει της Διεθνούς Έκθεσης για τις νεοπλασίες, την GLOBOCAN, του Διεθνούς Οργανισμού για την Έρευνα του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, IARC), το έτος 2020 διαγνώστηκαν 19,3 εκατομμύρια νέα περιστατικά καρκίνου, ενώ σημειώθηκαν σχεδόν 10 εκατομμύρια θάνατοι από καρκίνο παγκοσμίως. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τον συχνότερα διαγνωσμένο καρκίνο, με περίπου 2,3 εκατομμύρια νέα περιστατικά (11,7%), ξεπερνώντας έτσι στην κατάταξη τον καρκίνο του πνεύμονα (11,4%), ακολουθούμενα από περιστατικά με καρκίνο του παχέος εντέρου (10,0%) και του προστάτη (7,3%) (Sung et al., 2020).



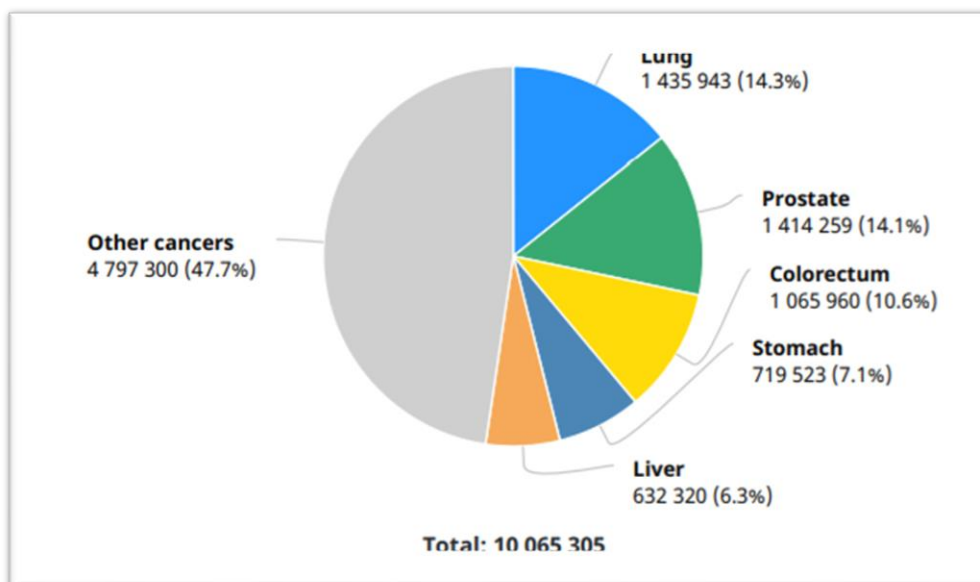
Πηγή: WHO, 2020

### Εικόνα 2.3

#### Εθνική κατάταξη του καρκίνου ως αιτία θανάτου σε ηλικίες <70 (2019)

Ειδικότερα, ο καρκίνος του προστάτη είναι ο δεύτερος συχνότερα διαγνωσμένος καρκίνος στους άνδρες, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, και τρίτος στην παγκόσμια κατάταξη των διαγνωσμένων καρκίνων και στα δυο φύλα, μετά τον καρκίνο του μαστού

και τον καρκίνο του πνεύμονα. Η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη στον ανδρικό πληθυσμό διεθνώς για το έτος 2020, υπολογίζεται ίση με 37,5 ανά 100.000 σε αναπτυγμένες χώρες. Στοιχεία της GLOBOCAN για το 2020 αναφέρουν 1,414,259 εκατομμύρια νέα περιστατικά με PCa παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας έτσι το 7.3% όλων των καρκίνων που διαγνώστηκαν το έτος αυτό. Επιπλέον, αναφέρονται 375,404 θάνατοι από καρκίνο του προστάτη, αριθμός που αντιστοιχεί στο 3,8% των θανάτων που προκλήθηκαν συνολικά από κάποιον καρκίνο για το έτος 2020. Εκτιμάται ότι θα διαγνωστούν έως και 2.235.568 νέα κρούσματα μέχρι το έτος 2040 παγκοσμίως, αλλά θα παρατηρηθεί μικρή διακύμανση της θνησιμότητας (Ferlay et al., 2021).

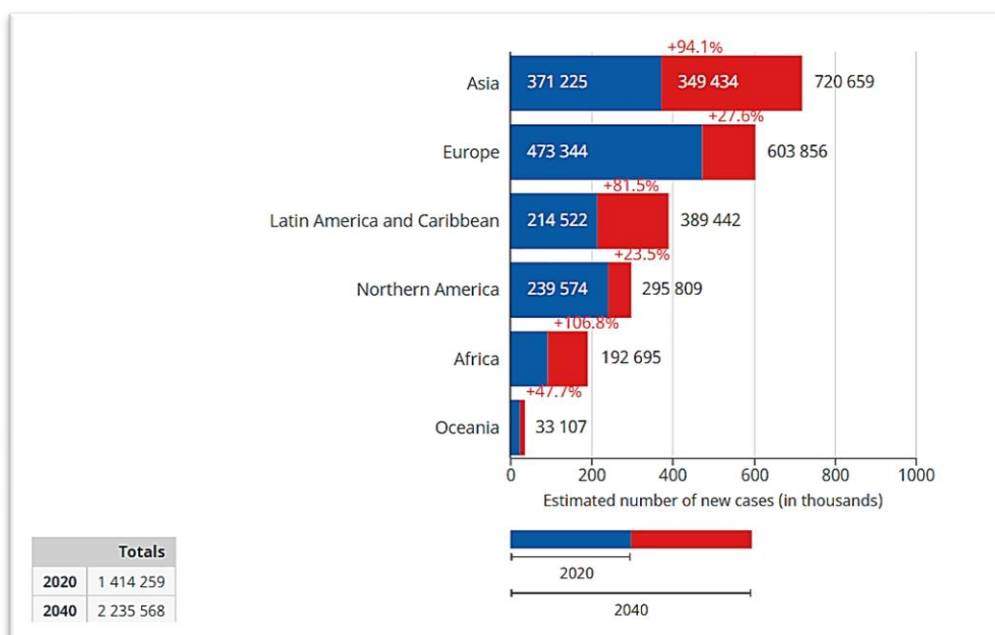


Πηγή: Sung et al., 2021

### Διάγραμμα 2.1

#### Νέα περιστατικά καρκίνου παγκοσμίως, Άνδρες, Όλες οι ηλικίες, 2020

Υψηλότερος επιπολασμός του PCa σημειώνεται στις αναπτυγμένες χώρες, κυρίως εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού και του δυτικού τρόπου ζωής και διατροφής που υιοθετείται. Για τους Αφρο-Αμερικανούς άνδρες τα ποσοστά επίπτωσης είναι υψηλότερα σε σύγκριση με τους Λευκούς άνδρες, με 158,3 νέες περιστατικά να διαγιγνώσκονται ανά 100.000 άνδρες και με διπλάσια θνησιμότητα. Σύμφωνα με μελέτες, η ανισότητα αυτή έχει αποδοθεί σε διαφορές σε κοινωνικούς, περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες (Cassell et al., 2019).



Πηγή: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>

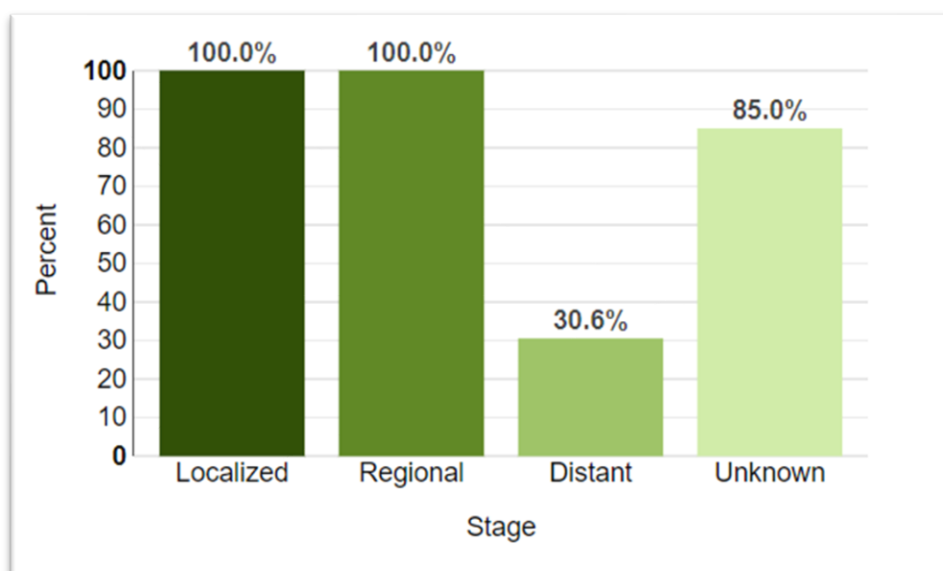
## Διάγραμμα 2.2

### Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιστατικών PCa ανά πληθυσμό για τα έτη 2020-2040 (Άνδρες 0-85 ετών)

Μια συστηματική ανασκόπηση των μελετών αυτοψίας έδειξε ότι ο επιπολασμός του PCa σε ηλικία <30 ετών είναι 5% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 3-8%), ενώ αυξάνεται με σχετικό λόγο (OR) 1,7 (1,6-1,8) ανά δεκαετία, σημειώνοντας τελικά επίπτωση 59% (48-71%) σε ηλικία > 79 ετών. Η επίπτωση νέων διαγνωσμένων PCa διαφοροποιείται αρκετά μεταξύ των γεωγραφικών περιοχών του πλανήτη. Πιο ειδικά, η επίπτωση είναι υψηλότερη στην Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία και τη Βόρεια Αμερική με ποσοστά βάσει ηλικίας (age-standardized rate, ASR) ανά 100.000 από 111,6 και 97,2 αντίστοιχα. Η Δυτική και Βόρεια Ευρώπη έχουν ASRs 94,9 και 85, αντίστοιχα, αριθμοί που σε μεγάλο βαθμό αποδίδονται στη χρήση ειδικών διαγνωστικών εξετάσεων και μέτρησης PSA, καθώς στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής του πληθυσμού. Αντιθέτως, στην Ανατολική και Νότια-Κεντρική Ασία η επίπτωση διάγνωσης ασθενών με PCa είναι χαμηλή (ASRs 10,5 και 4,5, αντίστοιχα).

Για τα έτη 2011-2017, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για άνδρες με καρκίνο του προστάτη υπολογίστηκε 97,5% στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το 74,3% των ασθενών με PCa έχουν διαγνωσθεί με τοπικά εντοπισμένο καρκίνο, 13% με περιοχικό καρκίνο, ενώ μόνο το 7% έχουν την πρώτη διάγνωση σε μεταστατικό στάδιο. Το ποσοστό πενταετούς

επιβίωσης των ασθενών με τοπικά εντοπισμένο και περιοχικό καρκίνο του προστάτη στις Ηνωμένες πολιτείες φτάνει το 100%, ενώ για άνδρες με προχωρημένο καρκίνο και μεταστάσεις σε απομακρυσμένους ιστούς, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης υπολογίζεται 30%.

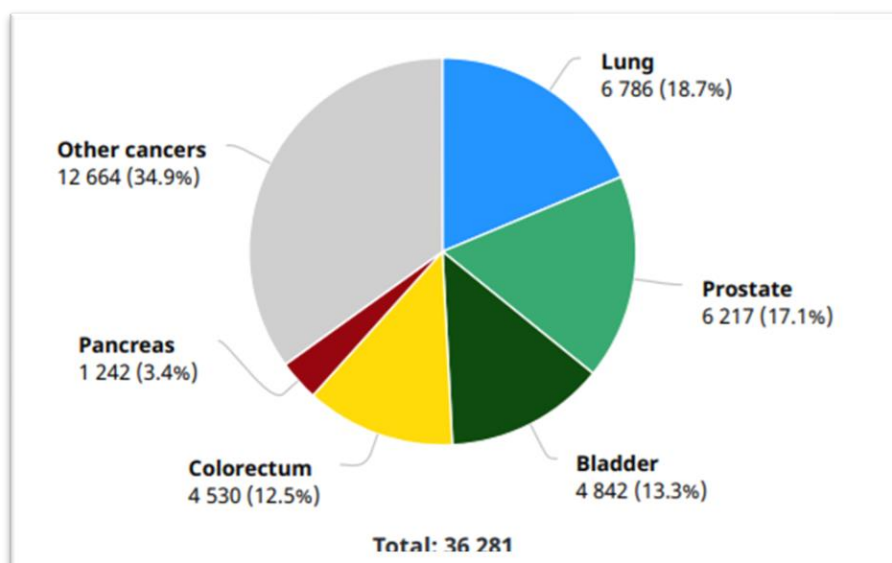


Πηγή: <https://seer.cancer.gov/>

### Διάγραμμα 2.3

#### Ποσοστά πενταετούς επιβίωσης με PCa στις Ηνωμένες Πολιτείες 2011–2017

Στην Ελλάδα για το έτος 2020, η έκθεση GLOBOCAN αναδεικνύει τον καρκίνο του προστάτη στην τέταρτη θέση των πιο συχνά διαγνωσμένων καρκίνων, μετά από τον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου. Ειδικότερα, αποτελεί τον δεύτερο πιο συχνό τύπο καρκίνου για τους άνδρες ασθενείς της χώρας (μετά τον καρκίνο του πνεύμονα), με 6217 νέα διαγνωσθέντα περιστατικά, 1835 θανάτους και επίπτωση της νόσου 9,6% για το 2020.



Πηγή: <https://gco.iarc.fr/>

#### Διάγραμμα 2.4

### Νέα περιστατικά καρκίνου προστάτη στην Ελλάδα, Άνδρες, Όλες οι ηλικίες, 2020

Σύμφωνα με στοιχεία μελετών, το 15% από τα νέα περιστατικά που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο του προστάτη, είναι ευνοχοάντοχα (CRPC). Περίπου το 16% αυτού του πληθυσμού δεν εμφανίζει μεταστάσεις, και σε αυτή την περίπτωση αναφερόμαστε σε ασθενείς με nmCRPC. Οι ασθενείς με nmCRPC είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, αλλά κινδυνεύουν για ανάπτυξη μεταστατικού PCa. Οι ασθενείς με μεταστατικό στάδιο PCa χαρακτηρίζονται από μικρότερες πιθανότητες συνολικής επιβίωσης, αυξημένο πόνο και μειωμένη ποιότητα ζωής. Εκτιμάται ότι το 33% των ασθενών με nmCRPC θα αναπτύξουν μεταστάσεις εντός 2 ετών από τη διάγνωση (Kirby et al., 2011).

Στην πραγματικότητα, ενώ ο nmCRPC έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των νοσούντων και στο σύνολο της δημόσιας υγείας, δεν έχει ποσοτικοποιηθεί επαρκώς. Μέσα στα επόμενα έτη, οι τάσεις στην επίπτωση του PCa εξαρτώνται από τον προσυμπτωματικό έλεγχο, ο οποίος αναμένεται να οδηγήσει σε αύξηση του επιπολασμού των μη μεταστατικών καρκίνων του προστάτη στις περισσότερες περιοχές. Ο ρυθμός επίπτωσης του nmCRPC στις Ηνωμένες Πολιτείες κυμαίνεται περίπου σε 50,000–60,000 περιστατικά ετησίως (Scher et al., 2015). Ο επιπολασμός του nmCRPC αποτελεί περίπου το 7% των συνολικών περιστατικών PCa σε πέντε ευρωπαϊκές χώρες (Γαλλία, Γερμανία,

Ιταλία, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο). Ανάλογα με τη χρήση θεραπείας ADT, αναμένεται να φτάσει τους 110.000 ασθενείς έως το 2026 (Liede et al., 2012).

## 2.5 Φορτίο της νόσου

Ο καρκίνος του προστάτη, όπως άλλωστε κάθε τύπος καρκίνου, επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής του νοσούντος και της οικογένειας ή/και του φροντιστή του, ενώ παράλληλα επιβαρύνει το σύστημα υγείας, δημιουργώντας υψηλά άμεσα και έμμεσα κόστη υπηρεσιών υγείας, ιδιαίτερα από τη χρονική στιγμή που η νόσος εξελίσσεται και ο ασθενής μεταβαίνει στο μεταστατικό στάδιο.

Η θεραπεία του PCa δύναται, επίσης, να επηρεάσει τη σωματική υγεία και ψυχολογική κατάσταση του ατόμου, καθώς επίσης και τις στενές και επαγγελματικές του σχέσεις ή το επίπεδο παραγωγικότητάς του στον εργασιακό χώρο. Η αποτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών σε πρώιμο ή μεταστατικό στάδιο του PCa, αποτελεί έναν χρήσιμο τρόπο να αντιληφθούμε τις αξίες και τις προτιμήσεις τους, προκειμένου να γίνουν οι βέλτιστες εξατομικευμένες θεραπευτικές προτάσεις, με όσο το δυνατόν λιγότερες χρόνιες και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες για τον ασθενή.

Πιο ειδικά, για τον σκοπό της παρούσας ανάλυσης, οι άνδρες ασθενείς με nmCRPC κατά πλειοψηφία δεν εμφανίζουν έντονα συμπτώματα στην καθημερινότητα, ωστόσο διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστατικής νόσου. Συγκεκριμένα, το 1/3 των περιστατικών με αυτόν τον τύπο καρκίνου αναπτύσσουν μεταστάσεις εντός δυο ετών. Συνεπώς κατανοούμε ότι η αποτίμηση των ακάλυπτων αναγκών του πληθυσμού στα διαφορετικά στάδια της νόσου, δύναται να αποτελέσει εφελκυστήριο για στοχευμένες θεραπείες, υψηλό επίπεδο πρόγνωσης και διαγνωστικές μεθόδους, με σκοπό τη μείωση του οικονομικού φορτίου της νόσου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, οι οποίοι βιώνουν το άγχος της επικείμενης εξέλιξης της νόσου.

### 2.5.1 Ποιότητα ζωής

Ο όρος «ποιότητα ζωής» (Quality of Life, QoL) είναι υποκειμενικός, αλλά δύναται να εντοπιστούν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Μέσω ειδικών ερωτηματολογίων “patient-reported outcome measures” (PROMs), δύναται να αξιολογηθούν τα κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ των ανδρών ασθενών με PCa, μετά τη διάγνωσή τους και μετά ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους. Κάθε απάντηση του ασθενή συνδέεται με μια βαθμολογία, η οποία αντικατοπτρίζει την ποιότητα ζωής του εκάστοτε ατόμου τη δεδομένη στιγμή. Οι ίδιοι οι ασθενείς αξιολογούν είτε συμπτώματα (π.χ. ουροποιητικού, ορμονικά, σεξουαλικής υγείας) που σχετίζονται με τη νόσο ή τη θεραπεία τους, είτε άλλους τομείς (π.χ. σωματική, κοινωνική και ψυχική υγεία) μέσω κάποιου PROM από τα παρακάτω:

- Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)
- Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-PR 25 (EORTC QLQ-PR 25)
- Expanded prostate cancer index composite (EPIC)
- Expanded prostate cancer index composite short form 26 (EPIC 26)
- UCLA Prostate Cancer Index (UCLA PCI)
- Prostate Cancer Quality of Life Instrument (PCQoL)
- Prostate Cancer Outcome Study Instrument

Όλα τα παραπάνω, αποτελούν εργαλεία αποτίμησης της QoL των ασθενών με PCa και κατά συνέπεια της χρησιμότητας, η οποία συνδέεται με κάθε θεραπευτική προσέγγιση. Επομένως, αυτά τα ερωτηματολόγια μπορούν να αποτελέσουν μέρος π.χ. μιας μελέτης κόστους-χρησιμότητας κατά την οικονομική αξιολόγηση ή τη σύγκριση θεραπειών.

Συγκεκριμένα για τον καρκίνο του προστάτη, υπάρχει πλήθος χειρουργικών και φαρμακευτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων και δυνατών συνδυασμών τους. Οι υπεύθυνοι ογκολόγοι και ουρολόγοι καλούνται να εκτιμήσουν το εκάστοτε περιστατικό προκειμένου να καταλήξουν στη βέλτιστη πρόταση, ανάλογα με το στάδιο της νόσου, την κλινική εικόνα της κακοήθειας, το ιατρικό ιστορικό, την ηλικία του ασθενή και την

αξιολόγηση του ίδιου του ατόμου σε πιθανή προηγούμενη θεραπεία (π.χ. για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες). Τα πιο συνηθισμένα μετεγχειρητικά ζητήματα αφορούν θέματα στύσης και εκσπερμάτωσης, πόνο κατά την επαφή, μακροχρόνια ακράτεια ή συσπάσεις της ουροδόχου κύστης. Επίσης, ειδικές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν δείξει συσχέτιση της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του προστάτη με ανάπτυξη δευτερογενών όγκων (π.χ. στο παχύ έντερο) και έντονες παρενέργειες στο γαστρεντερικό σύστημα (Wallis et al., 2016).

Μεταξύ των συχνότερων ανεπιθύμητων ενεργειών για τα φαρμακευτικά σκευάσματα της ADT αναφέρονται η έντονη κούραση, η στυτική δυσλειτουργία, η μείωση της libido, καθώς και παρενέργειες στο ουροποιητικό και γαστρεντερικό σύστημα. Μέσω μιας προοπτικής μελέτης σε ασθενείς με nmCRPC, διαπιστώθηκε ότι η ADT για τους πρώτους 12 μήνες μετά τη διάγνωση τοπικά εντοπισμένου PCa, συσχετίστηκε με χαμηλότερη συνολική ποιότητα ζωής σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν αυτή τη θεραπεία (Herr HW, O'Sullivan M, 2000). Παράλληλα, ασθενείς που έλαβαν LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) αγωνιστές ανέφεραν περισσότερη ανησυχία και μικρότερη συνολική υγεία σε σύγκριση με ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο (35.4% v 28.1%, P =0.01) (Potosky et al., 2001).

Άνδρες με mCRPC αξιολόγησαν την ποιότητα ζωής και τις φυσικές τους λειτουργίες σε αρκετά χαμηλότερα επίπεδα από τις κλινικά σημαντικές τιμές που ορίζονται ως κατώφλι (threshold values). Οι οστικές μεταστάσεις (κυρίως στη λεκάνη και στη σπονδυλική στήλη) εμφανίζονται στο 70% των ανδρών με προχωρημένη νόσο, ενώ ενυπάρχουν στο 90% των ασθενών που πεθαίνουν από καρκίνο του προστάτη (Holm et al., 2018). Επιπλέον, οι οστικές μεταστάσεις είναι συχνά εξαιρετικά επώδυνες και συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο οστικών καταγμάτων, με συνέπεια οι ασθενείς να υπόκεινται σε σύνθετα ορθοπαιδικά χειρουργεία. Εξαιτίας των συμπτωμάτων και των συχνών νοσηλείων, οι ασθενείς με mCRPC χαρακτηρίζονται από χαμηλό βαθμό ποιότητας ζωής.

Δεδομένου του επιπέδου νοσηρότητας και του υψηλού κινδύνου θνησιμότητας που συσχετίζεται με τον mCRPC, υπάρχει επιτακτική ανάγκη θεραπειών για την καθυστέρηση της ανάπτυξης μεταστάσεων. Τα τελευταία χρόνια αναπτύσσονται νεότερες θεραπείες για τους ασθενείς με nmCRPC. Οι πρόσφατες κλινικές μελέτες PROSPER και SPARTAN, για τα αντι-ανδρογόνα νέας γενιάς, ενζαλουταμίδη και



απαλουταμίδη αντίστοιχα, έδειξαν σημαντική παράταση του χρόνου παραμονής των ασθενών στο μη μεταστατικό στάδιο, μέχρι να πραγματοποιηθεί η πρώτη διάγνωση μετάστασης με απεικονιστικές μεθόδους, όπως η αξονική τομογραφία (computed tomography, CT) και το σπινθηρογράφημα οστών (bone scintigraphy, BS) (Mateo, 2019).

Επιπλέον, στην κλινική μελέτη SPARTAN η 50% μείωση των επιπέδων PSA που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση της απαλουταμίδης, συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου κλινικής επιδείνωσης των ασθενών με nmCRPC, σύμφωνα με τα ερωτηματολόγια για την αποτίμηση της ποιότητας ζωής. Επιπλέον, η ομάδα ασθενών που έλαβαν απαλουταμίδη σημείωσαν στατιστικά σημαντική παράταση στον χρόνο εξέλιξης των συμπτωμάτων (π.χ. σκελετικά συμπτώματα, πόνος) έναντι της ομάδας placebo ( $P < 0.001$ ) (Smith M.R. et al., 2018).

Η τρέχουσα θεραπεία σε ασθενείς με nmCRPC είναι η συνέχιση της ADT, παρόλο που ο καρκίνος μπορεί να μην ανταποκρίνεται. Οι ασθενείς στο στάδιο αυτό ουσιαστικά περιμένουν τη διάγνωση της πρώτης μετάστασης προτού μπορέσουν να λάβουν την επόμενη αποτελεσματική θεραπεία. Η περίοδος αυτή προκαλεί μεγάλο άγχος στους ασθενείς και στις οικογένειές τους, καθώς παρακολουθούν ανά τρεις μήνες τα επίπεδα του PSA να αυξάνονται, γνωρίζοντας τον επικείμενο κίνδυνο και χωρίς να διαθέτουν αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές.. Η καθυστέρηση των μεταστάσεων και των συναφών συμπτωμάτων της μεταστατικής νόσου μέσω νέων αποτελεσματικών θεραπειών, φαίνεται να μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με nmCRPC.

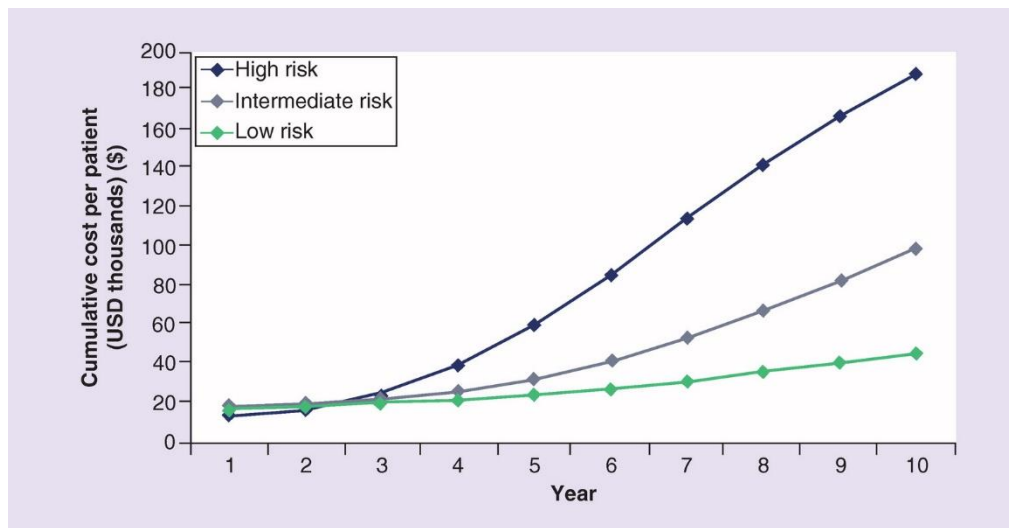
Η λήψη των ιατρικών αποφάσεων θα πρέπει να πραγματοποιείται πάντα με επίκεντρο τον ασθενή, συγκρίνοντας μεταξύ τους τις θεραπευτικές επιλογές και τελικά σταθμίζοντας τα οφέλη και το κόστος, με γνώμονα την συνολική επιβίωση και την ποιότητα ζωής του κάθε ασθενή ξεχωριστά. Για παράδειγμα, σε έναν ηλικιωμένο ασθενή με διάγνωση τοπικά εντοπισμένου PCa, υπάρχουν λιγότερες πιθανότητες εξέλιξης της νόσου, υπολογίζοντας τα έτη ζωής που του απομένουν. Στην περίπτωση αυτή, η επιλογή της ορμονοθεραπείας με το πλήθος των ανεπιθύμητων ενεργειών που τη συνοδεύουν, αναμένεται να στερήσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς έναντι μιας εναλλακτικής επιλογής π.χ. της ενεργούς παρακολούθησης.

## 2.5.2 Οικονομικό αντίκτυπο της νόσου

Μελέτη του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου το 2010 αναφέρει ότι το κόστος διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου του προστάτη στην Αμερική υπολογίστηκε ίσο με 11,85 δισεκατομμύρια δολάρια, καθιστώντας τον PCa πέμπτο στην κατάταξη των πιο δαπανηρών τύπων καρκίνου. Ειδικότερα, το κόστος της θεραπείας του καρκίνου του προστάτη φαίνεται να αυξάνεται με γρηγορότερο ρυθμό συγκριτικά με τις θεραπείες οποιουδήποτε άλλου τύπου καρκίνου (Mariotto et al., 2011).

Σε περιστατικά με τοπικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη, ο διαχωρισμός σε ομάδες ασθενών χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου αποτελεί τη βάση για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Κατά συνέπεια, από αυτή την κατάταξη εξαρτάται το συνολικό κόστος των ιατρικών πόρων που απαιτούνται για τη θεραπεία των ασθενών κάθε ομάδας. Επιλέγοντας ενεργό παρακολούθηση της νόσου (active surveillance) έναντι κάποιας θεραπείας για τους ασθενείς με PCa χαμηλού κινδύνου, οι ΗΠΑ θα εξοικονομούσαν 16,552 δολάρια ανά ασθενή μέσα σε μια δεκαετία (Gustavsen et al., 2020). Συμπερασματικά, η προσέγγιση της ενεργού παρακολούθησης σε ασθενείς με τοπικά εντοπισμένο PCa ως αρχικό τρόπο αντιμετώπισης, αναμένεται να μετριάσει τον αυξανόμενο οικονομικό αντίκτυπο της νόσου εξαιτίας της υιοθέτησης νέων και ακριβότερων θεραπειών, όπως είναι η απαλουταμίδα και η ενζαλουταμίδα. Επίσης, σε μια μελέτη κόστους διάρκειας δέκα ετών, συγκρίθηκε το κόστος θεραπείας μεταξύ του φαρμακευτικού και χειρουργικού ευνουχισμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού είχε έως και 20 φορές μεγαλύτερο κόστος από την επιλογή της ορχεκτομής (Mariani et al., 2001).

Μια αναδρομική μελέτη κοορτής στις Ηνωμένες Πολιτείες, έδειξε ότι η χρήση των πόρων υγειονομικής περίθαλψης για άνδρες ασθενείς με mCRPC ήταν περίπου 1,5-2,5 φορές μεγαλύτερη, σε σύγκριση με όσους άνδρες είχαν διαγνωσθεί με nmCRPC. Ο υπολογισμός του κόστους πραγματοποιήθηκε για τους ασθενείς με διάγνωση nmCRPC και στη μετάβασή τους σε mCRPC, ανάλογα με το πρόγραμμα της ασφαλιστικής τους κάλυψης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το συνολικό κόστος των υπηρεσιών υγείας που δαπανήθηκε για τους ασθενείς με mCRPC είναι 5,1-6,2 φορές μεγαλύτερο από το συνολικό κόστος για τους ασθενείς που ακόμα δεν έχουν αναπτύξει μετάσταση (nmCRPC) (Freedland et al., 2020).



Πηγή: Gustavsen et al., 2020

### Διάγραμμα 2.5

**Συνολικό κόστος ανά ασθενή με καρκίνο του προστάτη ανά ομάδα κινδύνου, USA**

Μια μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας του 2020, με χρήση μαρκοβιανού μοντέλου ανάλυσης, συνέκρινε μεταξύ τους τα αντιανδρογόνα νέας γενιάς, καθώς επίσης και με την κλασική ADT. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, η απαλουταμίδα συσχετίζεται με κερδισμένα έτη ζωής και QALYs, αντισταθμίζοντας έτσι το υψηλό κόστος της, έναντι της ενζαλουταμίδης. Επίσης, η ADT συσχετίστηκε με λιγότερα κερδισμένα έτη ζωής και QALYs, τα οποία αντισταθμίζονται από το χαμηλότερο συνολικό κόστος της έναντι των δυο νέων εναλλακτικών επιλογών. Τέλος, διατηρώντας ως ανώτατο αποδεκτό όριο για τον ICER τα 150.000 \$/QALY, ο συνδυασμός απαλουταμίδα+ADT φαίνεται να είναι πιο αποδοτικός συγκριτικά με το συνδυασμό ενζαλουταμίδα+ ADT ή τη μονοθεραπεία ADT (Riaz et al., 2020).

Σύμφωνα με τον NICE (National Institute for health and Care Excellence), σε ασθενείς με nmCRPC και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστατικής νόσου, οι οποίοι λαμβάνουν μόνο ADT και δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία, οι ιατροί τείνουν να πραγματοποιούν συχνότερες σαρώσεις και απεικονίσεις για τον πιθανό εντοπισμό της πρώτης μετάστασης. Οι ειδικοί ιατροί συμφωνούν ότι η ύπαρξη αποτελεσματικών θεραπειών με καλό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με nmCRPC, θα οδηγούσε σε μείωση των απεικονιστικών μεθόδων και θα ανακούφιζε οικονομικά το σύστημα υγείας.

Κατά συνέπεια, καταδεικνύεται η ανάγκη για διεξαγωγή περισσότερων οικονομικών μελετών σε ασθενείς με nmCRPC, οι οποίες θα εξετάζουν τον οικονομικό αντίκτυπο των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στον ίδιο τον ασθενή (out-of pocket costs), καθώς και στο σύστημα υγείας, συνολικά. Παράλληλα, θα αξιολογείται το κλινικό όφελος από την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και το επίπεδο της ποιότητας ζωής των ασθενών με nmCRPC.

## 2.6 Πρόγνωση και Διάγνωση

Η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη συνήθως τίθεται με βάση τον προσυμπτωματικό έλεγχο, ο οποίος περιλαμβάνει την δακτυλική εξέταση του προστάτη (Digital Rectal Exam, DRE) και/ή τη μέτρηση των τιμών PSA. Λόγω της έλλειψης διεθνούς ομοφωνίας, δεν συνιστάται ο πληθυσμιακός έλεγχος ασυμπτωματικών ανδρών (mass screening) για καρκίνο του προστάτη, αλλά πραγματοποιείται ευκαιριακός έλεγχος (opportunistic screening) ανδρών >45 ετών, έπειτα από κατάλληλη ενημέρωση για τα ποσοστά κινδύνου ΚΥΠ ή κακοήθειας στον προστάτη. Σε αρκετές περιπτώσεις, η διάγνωση PCa δύναται να πραγματοποιηθεί μετά από εμφάνιση συμπτωμάτων, τα οποία εν συνεχεία θα πυροδοτήσουν ιατρικό έλεγχο. Η οριστική διάγνωση του PCa βασίζεται στην ιστοπαθολογική επιβεβαίωση αδενοκαρκινώματος σε ιστοτεμάχια βιοψίας ή ως τυχαίο εύρημα σε ιστολογικά δείγματα μετά από διουρηθρική προστατεκτομή ή ανοικτή προστατεκτομή για θεραπεία καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Μετά την αρχική διάγνωση του PCa, ακολουθεί η κατάταξη του ασθενούς σε ομάδα κινδύνου και η σταδιοποίηση.

Η ανίχνευση και η σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη εξαρτώνται από τις διαθέσιμες μεθόδους διαγνωστικού ελέγχου. Η δακτυλική εξέταση, ο προσδιορισμός των επιπέδων του PSA, καθώς και ορισμένες απεικονιστικές μέθοδοι (imaging) που θα αναλυθούν παρακάτω, αποτελούν την πρώτη γραμμή για έγκαιρη διάγνωση του προστατικού καρκίνου. Στην περίπτωση που τα αποτελέσματα των εξετάσεων οδηγούν σε ενδεχόμενη κακοήθεια, τότε η τελική διάγνωση πραγματοποιείται μέσω της μεθόδου βιοψίας δειγμάτων από τον προστατικό ιστό.

### 2.6.1 Προγνωστικός έλεγχος- Μέτρηση PSA

Το PSA ή ειδικό προστατικό αντιγόνο είναι μια πρωτεΐνη η οποία παράγεται είτε από φυσιολογικά, είτε από καρκινικά κύτταρα του προστάτη και εντοπίζεται κυρίως στο σπέρμα, ρυθμίζοντας τη ρευστοποίησή του. Ποσότητες PSA εντοπίζονται και στο αίμα, με το μεγαλύτερο ποσοστό του PSA να κυκλοφορεί δεσμευμένο με πρωτεΐνες, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό είναι σε ελεύθερη μορφή (free PSA). Το άθροισμα του συνδεδεμένου και του ελεύθερου αποτελεί το ολικό PSA (total PSA), ενώ ο λόγος του ελεύθερου προς το ολικό PSA (ratio) παρέχει επιπλέον χρήσιμες πληροφορίες στο στάδιο του προγνωστικού ελέγχου. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων PSA απαιτείται μια απλή εργαστηριακή εξέταση αίματος και η τιμή του υπολογίζεται σε νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο αίματος (ng / mL).

Η πυκνότητα του PSA (Prostate-specific antigen density, PSAD) είναι το επίπεδο του PSA ορού διαιρούμενο με τον όγκο του προστάτη. Όσο υψηλότερο είναι το PSAD, τόσο πιο πιθανό να πρόκειται για κλινικά σημαντικό PCa. Επίσης, δυο μέθοδοι για τον προσδιορισμό της κινητικής του PSA είναι η ταχύτητα (PSA velocity, PSAV) και ο χρόνος διπλασιασμού (PSA doubling time, PSA-DT) του PSA. Το PSAV αποτελεί μέτρο του ρυθμού μεταβολής του PSA με την πάροδο του χρόνου. Μια ταχεία αύξηση μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη καρκίνου. Το PSA-DT είναι μέτρο της εκθετικής αύξησης του PSA στον ορό με την πάροδο του χρόνου. Προκειμένου να αξιολογηθεί η πορεία της νόσου μέσω PSAV και PSA-DT, υπολογίζονται μόνο τιμές των τελευταίων 12 μηνών.

Η Ευρωπαϊκή Ένωση Ουρολογίας (European Assosiation of Urology, EAU) συστήνει να πραγματοποιείται προληπτικός έλεγχος με PSA σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PCa:

- Άνδρες ηλικίας > 50 ετών
- Άνδρες ηλικίας > 45 ετών με οικογενειακό ιστορικό PCa
- Αφρο-Αμερικάνους ηλικίας > 45 ετών
- Άνδρες ηλικίας >40 ετών, φορείς μετάλλαξης στο γονίδιο BRCA2

Δεν έχουν καθοριστεί συγκεκριμένα πρότυπα και όρια τιμών για τη μέτρηση του PSA. Τα υψηλότερα επίπεδα αυτής της παραμέτρου υποδηλώνουν μεγαλύτερη πιθανότητα PCa. Παρόλα αυτά, πολλοί άνδρες μπορεί να εμφανίζουν χαμηλό PSA στον ορό και να

διαγνωστούν με PCa. Μελέτες έχουν δείξει πως άνδρες με PSA <1 ng/mL στα 40 έτη και <2 ng/mL στα 60 έτη διατρέχουν μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης μετάστασης ή θανάτου από PCa μέχρι και δεκαετίες αργότερα (Vickers et al., 2013).

Το ζήτημα της συχνότητας ελέγχου των επιπέδων PSA στον ανδρικό πληθυσμό εγείρει συζητήσεις στην επιστημονική κοινότητα και ενισχύει τον προβληματισμό των ασθενών για να ξεκινήσουν ή να συνεχίσουν τον ετήσιο έλεγχο. Η US Preventive Services Task Force αναφέρει ότι ένα ποσοστό ασθενών, όπως ηλικιωμένοι άνδρες >70 ετών, θα έχει μικρό πιθανό όφελος από τον προσυμπτωματικό έλεγχο. Συνιστάται σε κάθε περίπτωση ο ασθενής να κάνει μια εκτενή συζήτηση με τον θεράποντα ιατρό του για τα πιθανά οφέλη και κινδύνους του προσυμπτωματικού ελέγχου, πάντα σε σχέση με τα ειδικά χαρακτηριστικά (ηλικία, εθνικότητα, ιστορικό ασθένειας) και τις προτιμήσεις του. Για παράδειγμα, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τις πιθανότητες να βιώσουν πιθανές βλάβες από τον προσυμπτωματικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, που απαιτούν επιπρόσθετο έλεγχο και πιθανή βιοψία προστάτη (Grossman et al., 2018). Συνεπώς, εγείρονται ζητήματα υπερδιάγνωσης και υπερθεραπείας, τα οποία δύνανται να επιβαρύνουν τόσο τους ασθενείς, όσο και το σύστημα υγείας.

Σύμφωνα με την American Cancer Society, αν δεν εντοπιστεί καρκίνος του προστάτη στα αποτελέσματα του προσυμπτωματικού ελέγχου, τότε το χρονικό διάστημα μέχρι τον επόμενο έλεγχο, εξαρτάται από τις τιμές PSA του ασθενή. Ειδικότερα, άνδρες ασθενείς με PSA < 2,5 ng/mL μπορούν να εξετάζονται κάθε 2 έτη, ενώ για τιμές PSA ≥ 2,5 ng/mL συνιστάται ετήσιος έλεγχος.

#### 2.6.2 Προγνωστικός έλεγχος-Δακτυλική εξέταση (DRE)

Η δακτυλική εξέταση πρόκειται για μια απλή κλινική διαγνωστική εξέταση με σκοπό τον έλεγχο του μεγέθους και άλλων χαρακτηριστικών του προστάτη, μέσω της ψηλάφησης του αδένου από τον ιατρό. Λόγω της ανατομικής θέσης του προστάτη, ο ιατρός εκτιμά τον αδένου μέσω του ορθού. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, αφού στην περιοχή έχει τοποθετηθεί αρκετή ποσότητα λιπαντικής αλοιφής, ο ουρολόγος εισάγει τον δείκτη του χεριού του στο ορθό για να ψηλαφήσει τον προστάτη. Κατά την εξέταση μπορεί να

βρεθούν ανωμαλίες στην υφή, στο μέγεθος, στο σχήμα ή στα όρια του αδένου, καθώς και παρουσία ευαισθησίας ή πόνου κατά την ψηλάφηση.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα της δακτυλικής εξέτασης είναι χαμηλή (περίπου στο 60%), αφού η εκτίμηση είναι υποκειμενική και εξαρτάται από το επίπεδο εμπειρίας του ιατρού. Η πιθανότητα να υπάρχει καρκίνος στον προστάτη σε περίπτωση θετικής DRE είναι περίπου 30%. Παρόλα αυτά, είναι δυνατόν μέσω της DRE να εντοπιστεί κακοήθεια στον προστάτη σε άνδρες με «φυσιολογικά» επίπεδα PSA. Για τον λόγο αυτό, η EAU προτείνει τη χρήση και των δυο μεθόδων (DRE, PSA test) στον προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του προστάτη.

### 2.6.3 Διορθικό υπερηχογράφημα προστάτη (TRUS)

Σε περίπτωση που υπάρχει κάποιο παθολογικό εύρημα από τις προηγούμενες εξετάσεις (DRE, PSA), ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί να συνεχίσει με μία διαγνωστική μέθοδο απεικόνισης, όπως το διορθικό υπερηχογράφημα (Transrectal ultrasonography, TRUS). Πρόκειται για μια σχετικά ανώδυνη εξέταση μέσω της οποίας μπορούν να εντοπιστούν οι ύποπτες περιοχές στον προστάτη και εν συνεχεία, με τη χρήση μιας λεπτής βελόνας προσαρμοσμένης σε ειδικό όργανο, λαμβάνονται μικρά κομμάτια ιστού από τον προστάτη για βιοψία.

### 2.6.4 Πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (mpMRI)

Η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI) πρόκειται για μια μέθοδο απεικόνισης υψηλής ευαισθησίας για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Μέσω της mpMRI δύναται να σημειωθεί μείωση στην υπερδιάγνωση και να εντοπίζονται μόνο οι κλινικά σημαντικοί PCa. Έχει δείξει υψηλή ευαισθησία στον εντοπισμό PCa ISUP $\geq$ 2 και διαμέτρου $>$ 10 mm, αλλά φαίνεται να εντοπίζει μόνο 30% των PCa ISUP 1. Η πιθανότητα εντοπισμού κακοήθειας μέσω της mpMRI εκφράζεται με το σύστημα βαθμονόμησης Prostate Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EAU 2021, συστήνεται να πραγματοποιείται πριν από τη βιοψία και μόνο στην περίπτωση που είναι θετική (PI-RADS $\geq$ 3), ο ιατρός συνεχίζει με λήψη δείγματος από τον αδένα και βιοψία των τεμαχιδίων. Η mpMRI συστήνεται σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου PCa.

#### 2.6.5 Βιοψία προστάτη

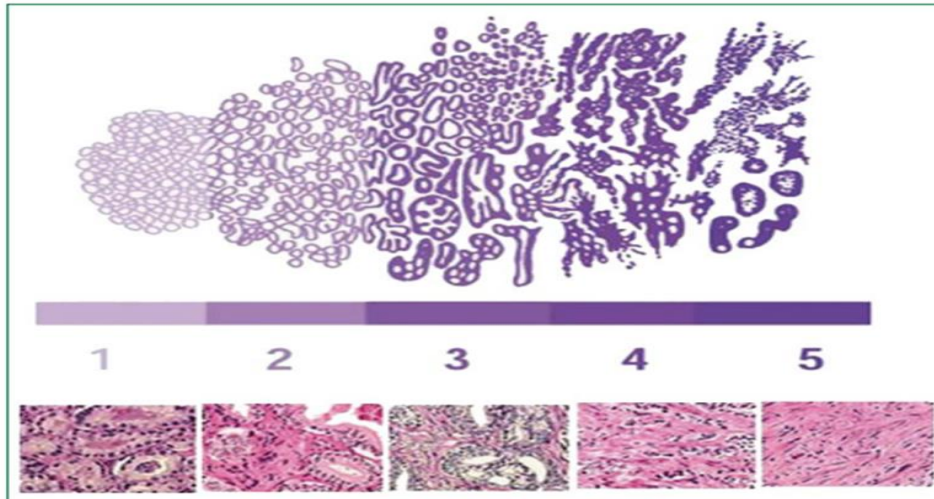
Η ανάγκη για βιοψία τεμαχιδίων βασίζεται στα επίπεδα PSA και σε ύποπτα ευρήματα της δακτυλικής εξέτασης ή/και κάποιας απεικονιστικής μεθόδου (TRUS, mpMRI). Κατά τη βιοψία λαμβάνονται αρκετά δείγματα από διαφορετικά μέρη του προστατικού ιστού, με στόχο την κυτταρική τους ανάλυση και τον εντοπισμό καρκινικών κυττάρων. Τα δείγματα μπορούν να ληφθούν εισάγοντας μια βελόνα διαμέσου του ορθού (διορθική βιοψία), του περινέου (περινεϊκή βιοψία) ή της ουρήθρας (διουρηθρική βιοψία). Η διουρηθρική βιοψία χρησιμοποιείται σε άνδρες με συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού λόγω ΚΥΠ και δεν συστήνεται ως εργαλείο εντοπισμού PCa. Η περινεϊκή βιοψία, σε σύγκριση με τη συστηματική διορθική βιοψία, χαρακτηρίζεται από αυξημένο ποσοστό ανίχνευσης κλινικά σημαντικών καρκίνων του προστάτη και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (Parker et al., 2020). Η αιματοουρία και το αίμα στο σπέρμα αποτελούν τις πιο συχνές επιπλοκές μετά την TRUS βιοψία.

Το 1960, ο Αμερικανός παθολογοανατόμος Donald Gleason περιέγραψε για πρώτη φορά διαφορετικά πρότυπα ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων σε βιοψίες ασθενών με καρκίνο του προστάτη. Με βάση τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών καρκινικών του προστάτη σε σχέση με κύτταρα υγιή ιστού, ο Gleason δημιούργησε το σύστημα Gleason, το οποίο αναγνωρίζει 5 επίπεδα αυξανόμενης επιθετικότητας του PCa. Η κλίμακα Gleason αποτελεί το πλέον διαδεδομένο σύστημα βαθμονόμησης του καρκίνου του προστάτη μέσω του οποίου εξάγονται χρήσιμες προγνωστικές πληροφορίες. Προκειμένου να αξιολογηθεί ο βαθμός κακοήθειας, ο ιατρός θα ορίσει ένα πρωτεύοντα βαθμό που αντιστοιχεί στο πιο συχνά παρατηρούμενο πρότυπο ανάπτυξης του όγκου, και έναν δευτερεύοντα βαθμό που αντιστοιχεί στο δεύτερο σε συχνότητα πρότυπο ανάπτυξης του όγκου (Harnden et al., 2007).

Το Gleason σκορ προκύπτει από την πρόσθεση του πρωτεύοντος και του δευτερεύοντος βαθμού και μπορεί να κυμαίνεται από 2 έως 10.



- καλά διαφοροποιημένοι όγκοι έχουν Gleason σκορ 2-4,
- μέτρια διαφοροποιημένοι όγκοι έχουν άθροισμα 5-6, και
- χαμηλής διαφοροποίησης όγκοι έχουν Gleason σκορ 8-10.



Πηγή: Harnden et al.,2007

**Εικόνα 2.4**

**Βαθμοί Gleason και βαθμοί διαφοροποίησης κυττάρων**

Οι όγκοι με Gleason σκορ 7, μερικές φορές ταξινομούνται ως μετρίως διαφοροποιημένοι (3+4) και άλλες φορές ως χαμηλής διαφοροποίησης (4+3). Όσο πιο επιθετικός είναι ο καρκίνος, τόσο πιο αδιαφοροποίητα είναι τα κύτταρα του προστάτη και τόσο υψηλότερο Gleason score σημειώνεται.

**Πίνακας 2.1**

**Σύστημα βαθμονόμησης ISUP 2014**

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

Πηγή: EAU Guidelines in Prostate Cancer 2021

Πρόσφατα, υιοθετήθηκαν οι ομάδες σύμφωνα με το International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 σύστημα βαθμονόμησης, στις οποίες γίνεται διαχωρισμός των ασθενών με Gleason Score 7 σε δύο σαφώς διακριτές ομάδες με διαφορετικά προγνωστικά χαρακτηριστικά.

## 2.6.6 Σταδιοποίηση

Προκειμένου να εκτιμηθεί η επιθετική βιολογία του καρκίνου του προστάτη, πραγματοποιείται η κατάταξη του μέσω συστημάτων κατάταξης κινδύνου, ανάλογα με το μέγεθος του όγκου, το Gleason score και τα επίπεδα του PSA. Το 1998 προτάθηκε από ερευνητές ένα σύστημα κατάταξης σε τρεις ομάδες κινδύνου (low, intermediate, high), το οποίο υιοθετήθηκε από την EAU και είναι αποδεκτό και από την Ελληνική Ουρολογική Εταιρεία (EOE) (Rodrigues et al., 2012). Μέτρο για την κατάταξη του τοπικά εντοπισμένου PCa σε ομάδες κινδύνου, είναι η πιθανότητα της βιοχημικής υποτροπής της νόσου μετά την εφαρμογή ριζικής προστατεκτομής ή ακτινοθεραπείας.

**Πίνακας 2.2**

**Ομάδες κινδύνου σε εντοπισμένο και τοπικά προχωρημένο PCa**

Ορισμός			
Χαμηλού κινδύνου	Ενδιάμεσου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	
PSA<10 ng/dl και GS<7 και cT1-2a	PSA 10-20 ng/dl ή GS 7 ή cT2b	PSA>20 ng/dl ή GS>7 ή cT2c	Κάθε PSA κάθε GS cT3-4 ή cN+
Εντοπισμένος			Τοπικά προχωρημένος

*Πηγή: Κατευθυντήριες οδηγίες EAU για τον καρκίνο του προστάτη 2021*

- Σε περιπτώσεις **χαμηλού κινδύνου PCa (low risk)** υπάρχει ένας όγκος περιορισμένος στον έναν λοβό του προστάτη (T2a), Gleason score <7 (ISUP grade 1) και επίπεδα PSA <10 ng/ml.

- Σε περιπτώσεις **ενδιαμέσου κινδύνου PCa (intermediate risk)** υπάρχει ένας όγκος ο οποίος διηθεί μερικώς ή πλήρως και τον άλλο λοβό του προστάτη (T2b), και ένα Gleason score = 7 (ISUP grade 2-3) ή/και επίπεδα PSA 10-20 ng/ml.
- Σε περιπτώσεις **υψηλού κινδύνου PCa (high risk)** υπάρχει ένας όγκος ο οποίος έχει διηθήσει δομές παρακείμενες του προστάτη (T2c), Gleason score > 7 (ISUP grade 4-5) ή/και επίπεδα PSA > 20 ng/ml.

Σήμερα για την κλινική σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη, χρησιμοποιείται διεθνώς το σύστημα σταδιοποίησης TNM (T: Tumour, N: Node, M: Metastasis). Ο συνδυασμός του μεγέθους του όγκου και της διήθησης γειτονικών ιστών (T), η συμμετοχή των λεμφαδένων (N) και η μετάσταση ή διασπορά του καρκίνου σε άλλα όργανα του σώματος (M), θα βοηθήσουν στην ταξινόμηση του PCa σε ένα από τα παρακάτω στάδια:

<b>T – Πρωτοπαθής Όγκος</b>	
<b>Tx</b>	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί
<b>T0</b>	Χωρίς ενδείξεις πρωτοπαθούς όγκου
<b>T1</b>	Κλινικά μη εμφανής όγκος, μη ψηλαφητός ή ορατός με απεικονιστικές μεθόδους <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T1a</b> Τυχαίο ιστολογικό εύρημα σε λιγότερο από το 5% του ιστού εκτομής</li> <li>• <b>T1b</b> Τυχαίο ιστολογικό εύρημα σε περισσότερο από το 5% του ιστού εκτομής</li> <li>• <b>T1c</b> Όγκος που ανευρέθηκε σε βιοψία προστάτη (π.χ. λόγω αυξημένου PSA)</li> </ul>
<b>T2</b>	Όγκος εντοπισμένος στον προστάτη I <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T2a</b> Όγκος καταλαμβάνει το μισό ή λιγότερο του ενός λοβού</li> <li>• <b>T2b</b> Όγκος καταλαμβάνει περισσότερο από το μισό του ενός λοβού, όχι όμως τους δύο λοβούς</li> <li>• <b>T2c</b> Όγκος καταλαμβάνει και τους δύο λοβούς</li> </ul>
<b>T3</b>	Όγκος που επεκτείνεται πέραν της προστατικής κάψας <sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T3a</b> Εξωκαψική επέκταση (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) που περιλαμβάνει και την μικροσκοπική συμμετοχή του ουκένα της κύστης</li> <li>• <b>T3b</b> Ο όγκος επεκτείνεται στην σπερματοδόχο κύστη(εις)</li> </ul>
<b>T4</b>	Ο όγκος είναι καθηλωμένος ή διηθεί παρακείμενες δομές εκτός των σπερματοδόχων κύστεων: έξω σφιγκτήρα, ορθό, ανελκτήρα του πρωκτού και/ή πνευλικό τοίχωμα
<b>N – Επιχώριοι Λεμφαδένες</b>	
<b>Nx</b>	Επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
<b>N0</b>	Απουσία επιχώριων λεμφαδενικών μεταστάσεων
<b>N1</b>	Μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες
<b>M – Απομακρυσμένες Μεταστάσεις</b>	
<b>Mx</b>	Η ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν μπορεί να εκτιμηθεί
<b>M0</b>	Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις

<b>m1</b>	Απομακρυσμένες μεταστάσεις <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>m1a</b> Σε μη επικύριο ήεμφοδένα(ες)</li> <li>• <b>m1b</b> Οστική(ες)</li> <li>• <b>m1c</b> Άλλη εντόπιση(εις)</li> </ul>
-----------	--

Πηγή: Κατευθυντήριες οδηγίες EAU για τον καρκίνο του προστάτη, 2021

### Εικόνα 2.5

#### Σύστημα σταδιοποίησης TNM καρκίνου του προστάτη

Το κλινικό στάδιο καθορίζεται με βάση την δακτυλική εξέταση, τις βιοψίες του προστάτη και, ανάλογα την περίπτωση, τον απεικονιστικό έλεγχο (αξονική τομογραφία, σπινθηρογράφημα οστών).

#### 2.6.7 Διαγνωστικός έλεγχος λεμφαδενικών και απώτερων μεταστάσεων

Για τους άνδρες ασθενείς με τοπικά εντοπισμένο και τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, ενδιαμέσου ή υψηλού κινδύνου, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EAU, συστήνεται ο έλεγχος για τον εντοπισμό πιθανών μεταστάσεων σε λεμφαδένες ή σε άλλους απομακρυσμένους ιστούς μέσω απεικονιστικών μεθόδων, τουλάχιστον στην άνω κοιλία, στην περιοχή της πυέλου και στα οστά. Σε χαμηλού κινδύνου PCa απαιτείται έλεγχος μεταστατικής νόσου.

Σύμφωνα με μελέτες, η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI), και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET) φαίνεται να έχουν υψηλότερη ειδικότητα και ευαισθησία στον εντοπισμό των λεμφαδενικών και οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με PCa, συγκριτικά με τις κλασσικές απεικονιστικές μεθόδους, όπως η αξονική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα οστών, αν και δεν έχει αποδειχθεί η βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων (Padhani et al., 2017).

### 2.6.7.1 Κλασσικές μέθοδοι απεικόνισης

#### α) Μαγνητική τομογραφία (MRI)

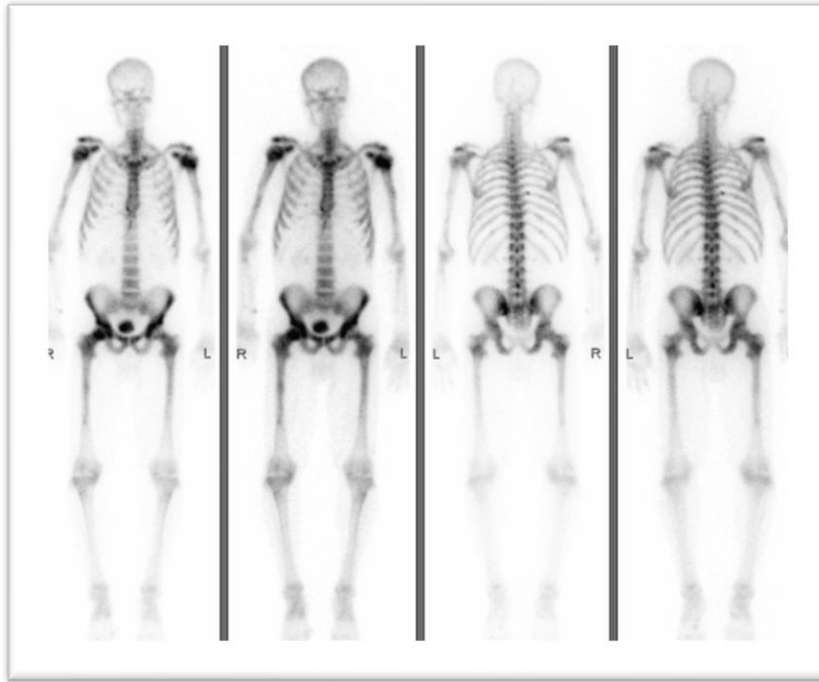
Συστήνεται σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου τοπικά εντοπισμένου ή τοπικά προχωρημένου PCa. Αποτελεί μια εξαιρετική μέθοδο απεικόνισης για ανατομικές πληροφορίες, καθώς δίνει σαφείς εικόνες από τους διαφορετικούς μαλακούς ιστούς. Δεν δύναται να εντοπίσει λεμφαδενικές μεταστάσεις μικρής διαμέτρου (<0,8-1cm), σε αντίθεση με τις νεότερες μεθόδους απεικόνισης (PET/CT).

#### β) Αξονική τομογραφία (CT)

Συστήνεται σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου τοπικά εντοπισμένου ή τοπικά προχωρημένου PCa. Η CT κοιλίας και θώρακα δύναται να εντοπίσει διογκωμένους λεμφαδένες ή άλλες παθολογικές καταστάσεις σε διάφορα όργανα. Οι απεικονίσεις της CT δίνουν πληροφορίες για τα μορφολογικά χαρακτηριστικά λεμφαδένων και σπλαγγικών οργάνων με βάση το μέγεθος και το σχήμα τους. Όπως και με την MRI, η απεικόνιση CT δεν δύναται να εντοπίσει λεμφαδενικές μεταστάσεις μικρής διαμέτρου, σε αντίθεση με τις νεότερες μεθόδους απεικόνισης (PET/CT) (Zarzour et al., 2017).

#### γ) Σπινθηρογράφημα οστών (BS)

Το σπινθηρογράφημα οστών παραμένει η κύρια μέθοδος διαπίστωσης οστικών μεταστάσεων. Πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή με ενδεικτικά συμπτώματα οστικών μεταστάσεων, ανεξαρτήτως τιμών PSA και βαθμού κινδύνου, καθώς και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με κλινικό στάδιο  $\geq T3$ , PSA >10 ng/ml ή Gleason score  $\geq 8$ . Δύο ώρες πριν την εξέταση χορηγείται στον ασθενή ενδοφλέβιο ραδιενεργό φάρμακο, το οποίο στη συνέχεια διανέμεται στις οστικές δομές (50-60%) και το υπόλοιπο αποβάλλεται στα ούρα.



Πηγή: <https://radiopaedia.org/>

### **Εικόνα 2.6**

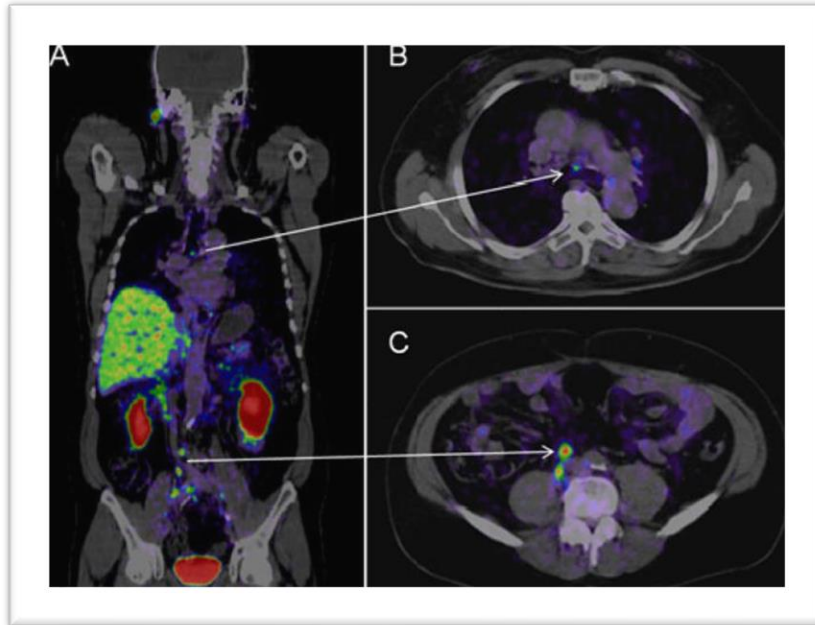
#### **Σπινθηρογράφημα οστών σε ασθενή με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη**

Το σπινθηρογράφημα δύναται να εντοπίσει μετάσταση στον οστικό ιστό, αλλά συχνά συστήνεται η απεικόνιση με CT ή MRI για την έγκυρη διάγνωση της μετάστασης.

#### 2.6.7.2 Νεότερες μέθοδοι απεικόνισης

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων αποτελεί μια σύγχρονη μέθοδο μοριακής απεικόνισης, η οποία βρίσκει πολλές εφαρμογές στην καρδιολογία, τη νευρολογία και κυρίως την ογκολογία. Μέσω της χρήσης ειδικών ραδιοεπισημασμένων μορίων, παρέχονται πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση και παθολογία των ιστών και των οργάνων, αλλά και εικόνα της μεταβολικής τους λειτουργίας. Το καινοτόμο υβριδικό σύστημα PET/CT, αποτελείται από την PET και τη CT. Η εξέταση διενεργείται χορηγώντας κατάλληλο ραδιοφάρμακο στον εξεταζόμενο, ο οποίος αρχικά υποβάλλεται σε απεικόνιση CT και διαδοχικά σε PET, πραγματοποιώντας μόνο μια εξέταση. Τα δεδομένα των δύο απεικονίσεων συντίθενται με τη βοήθεια κατάλληλου λογισμικού, ώστε τελικά να ληφθούν οι PET/CT εικόνες (Karoor et al., 2004). Για την απεικόνιση

μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη επιλέγεται η χρήση της ραδιοεπισημασμένης F-18 χολίνης (PET/CT χολίνης) και το Ga-68 PSMA (PSMA PET/CT). Η PSMA (prostate specific membrane antigen) είναι μια πρωτεΐνη που υπερεκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη και των μεταστάσεών του.



Πηγή: Fortuin et.al, 2013

**Εικόνα 2.7**

**Απεικόνιση PSMA PET-CT σε ασθενή με καρκίνο του προστάτη εντοπίζει λεμφικές μεταστάσεις στον θώρακα και στην κοιλιά**

Εως και το 80% των λεμφαδενικών μεταστάσεων στον καρκίνο του προστάτη έχουν μικρή διάμετρο <7 mm. Καθώς οι κλασσικές μέθοδοι MRI και CT βασίζονται στα κριτήρια μεγέθους για τη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων λεμφαδένων, η μέθοδος PSMA PET/CT φαίνεται να έχει υψηλότερη απόδοση στον εντοπισμό μικρού μεγέθους λεμφικών μεταστάσεων (Fortuin et al., 2013).

## 2.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπευτική προσέγγιση στον καρκίνο του προστάτη εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η ηλικία και το ιστορικό του ασθενή, η συννοσηρότητα, η σταδιοποίηση του PCa, η ανταπόκριση στη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων και τα

συμπτώματα της νόσου. Ειδικότερα, για τους ασθενείς με ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη δεν μπορεί να προταθεί μία συγκεκριμένη στρατηγική όσον αφορά τις θεραπευτικές επιλογές, είτε στο μη μεταστατικό (nmCRPC), είτε στο μεταστατικό (mCRPC) στάδιο της νόσου.

### 2.7.1 Ενεργός παρακολούθηση (Active surveillance)

Η ενεργός παρακολούθηση (active surveillance) δεν αποτελεί θεραπεία, αλλά στρατηγική, η οποία έγκειται στη συχνή επαναξιολόγηση του ασθενούς. Επιλέγεται σε περιστατικά τοπικά εντοπισμένου PCa, στα οποία δεν απαιτείται η άμεση θεραπεία, με στόχο της αποφυγή της υπερθεραπείας και τελικά την επιλογή της πλέον κατάλληλης χρονικής στιγμής για την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής. Η ενεργός παρακολούθηση αφορά ασθενείς χαμηλού κινδύνου PCa με προσδόκιμο επιβίωσης > 10 ετών, οι οποίοι επιθυμούν να καθυστερήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του χειρουργικού ή του φαρμακευτικού ευνοχισμού. Η στενή παρακολούθηση αυτών των ασθενών χρησιμοποιεί μετρήσεις PSA και επαναλαμβανόμενες βιοψίες και απεικονίσεις MRI, με τελικό σκοπό την επιλογή της κατάλληλης στιγμής για τοπική θεραπεία και ίαση.

### 2.7.2 Προσεκτική παρακολούθηση (Watchful waiting)

Όπως ισχύει και για την περίπτωση της ενεργού παρακολούθησης, η στρατηγική της προσεκτικής παρακολούθησης (watchful waiting) στοχεύει στην αποφυγή της υπερθεραπείας. Οι ασθενείς με τοπικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη θα ωφεληθούν από την τοπική θεραπεία για PCa μόνο με την προϋπόθεση να έχουν προσδόκιμο ζωής τουλάχιστον 10 έτη. Συνεπώς, σε άνδρες ασθενείς με PCa, ανεξαρτήτως σταδίου και κατηγοριοποίησης σε ομάδα κινδύνου, με συννοσηρότητες και χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης (<10 έτη), η θεραπεία του εντοπισμένου PCa μπορεί να αναβληθεί, ώστε να αποφευχθεί η επιδείνωση της ποιότητας ζωής.

### 2.7.3 Ριζική προστατεκτομή (Radical Prostatectomy, RP)



Η ριζική προστατεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EAU, η τοπική θεραπεία με ριζική προστατεκτομή ενδείκνυται σε ασθενείς χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη και προσδόκιμο επιβίωσης >10 έτη. Επίσης, δύναται να προταθεί σε συγκεκριμένους ασθενείς τοπικά προχωρημένης νόσου (CT3a) και προσδόκιμο ζωής >10 έτη, μόνο ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας.

Η ριζική προστατεκτομή μπορεί να γίνει ανοιχτά (οπισθοβική), από το περίνεο (περινεϊκή), λαπαροσκοπικά (λαπαροσκοπική), καθώς και με τη χρήση ρομποτικά υποβοηθούμενων τεχνικών. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με RP για υψηλού κινδύνου PCa, συχνά απαιτούν ακτινοθεραπεία μετεγχειρητικά, με ή χωρίς ADT. Οι κυριότερες επιπλοκές που παρατηρούνται μετά το χειρουργείο της ριζικής προστατεκτομής είναι η στυτική δυσλειτουργία και η ακράτεια ούρων, με σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η παρακολούθηση των ασθενών μετά από ριζική προστατεκτομή περιλαμβάνει κυρίως μέτρηση των επιπέδων PSA κάθε 3 μήνες για τα 2 πρώτα χρόνια, και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες. Αν το PSA παραμένει σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (<0,2 ng/ml) και είναι σταθερό, δεν απαιτούνται περαιτέρω εξετάσεις. Στην περίπτωση που το PSA αρχίσει να αυξάνεται, δηλαδή ο ασθενής εμφανίζει βιοχημική υποτροπή, απαιτούνται περίπου 3-8 χρόνια για την εμφάνιση μεταστάσεων.

#### 2.7.4 Ακτινοθεραπεία

Η εξωτερική ακτινοθεραπεία και η βραχυθεραπεία είναι οι δυο τεχνικές ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική. Η αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας και της προστατεκτομής είναι ισοδύναμες. Η εξωτερική ακτινοβολία χρησιμοποιεί υψηλής ενέργειας ακτίνες X που παράγονται από ένα ειδικό μηχάνημα. Αυτή η μορφή ακτινοβολίας είναι ειδική στο να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα, αλλά μπορεί να προκαλέσει συμφύσεις και σε γειτονικά υγιή όργανα. Εφαρμόζεται σήμερα με τη μορφή της τρισδιάστατης σύμμορφου ακτινοθεραπείας (3D Conformal Radiotherapy, 3D-CRT), καθώς και της ακτινοθεραπείας με διαμόρφωση της έντασης της δέσμης (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT). Έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, κυρίως σε άνδρες με χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου PCa. Στη βραχυθεραπεία, ένα

ραδιενεργό υλικό που είναι σφραγισμένο σε βελόνες, εμφυτεύματα, σύρματα, ή καθετήρες, τοποθετείται εντός ή κοντά σε έναν όγκο του προστατικού αδένου.

Προκειμένου να καταλήξει ο ιατρός στη θεραπευτική μέθοδο που θα χρησιμοποιήσει στον ασθενή, πρέπει να προηγηθεί η εκτίμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και των δύο μεθόδων. Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες συνέπειες της ακτινοβολίας αφορούν εντερικά και ουρολογικά προβλήματα, ενώ η χειρουργική μέθοδος της ριζικής προστατεκτομής επηρεάζει τη σεξουαλική δραστηριότητα του ασθενή. Στυτική δυσλειτουργία και ακράτεια ούρων μπορεί να εμφανισθούν και μετά από ακτινοθεραπεία, ο κίνδυνος όμως είναι σημαντικά χαμηλότερος σε σύγκριση με τη ριζική προστατεκτομή.

Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο στον Καναδά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου PCa, φάνηκε ότι η προσθήκη ακτινοθεραπείας σε ισόβια θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) βελτίωσε την 7ετή επιβίωση από 66% έως 74% ( $p=0,003$ ) (Warde et al., 2011).

#### 2.7.5 Ορμονοθεραπεία

Το 1941 ο Καναδο-αμερικανός καθηγητής φυσιολογίας Charles Brenton Huggins ανακάλυψε ότι η χειρουργική ορχεκτομή μαζί με τη χορήγηση οιστρογόνων σε άνδρες με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, οδήγησαν σε μείωση των ανδρογόνων στην κυκλοφορία του αίματος και στη συρρίκνωση των όγκων του PCa. Αυτά τα ευρήματα έθεσαν τα θεμέλια για την ανάπτυξη και χρήση εναλλακτικών ορμονικών θεραπειών, όπως είναι τα αντι-ανδρογόνα και τα ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροφινών (Arya et al., 2008). Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) μπορεί να επιτευχθεί είτε με την καταστολή της έκκρισης των ανδρογόνων, είτε μέσω της αναστολής δράσης των κυκλοφορούντων ανδρογόνων σε επίπεδο του ανδρογονικού υποδοχέα. Τα ανδρογόνα, όπως η τεστοστερόνη, είναι οι ορμόνες που ευθύνονται για την ανάπτυξη των φυλετικών χαρακτηριστικών του άνδρα, όπως η ανάπτυξη τριχοφυΐας και η ανάπτυξη και λειτουργία των ανδρικών γεννητικών οργάνων.

Αρχικά, η ορμονοθεραπεία αποτέλεσε τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας μόνο των περιστατικών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Πλέον, ο ανδρογονικός

αποκλεισμός χρησιμοποιείται και ως επικουρική θεραπεία, σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία (RP ή RT), σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο ή σε όσους ασθενείς εμφανίζουν βιοχημική υποτροπή μετά από τοπική θεραπεία. Η ADT δύναται να είναι χειρουργική ή φαρμακευτική.

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EAU για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη και της Γενικής Γραμματείας του Υπουργείου Υγείας, η ADT ενδείκνυται:

- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου εντοπισμένου ή τοπικά προχωρημένου PCa, οι οποίοι δεν επιθυμούν ή δεν είναι σε θέση να λάβουν οποιαδήποτε τοπική θεραπεία και είναι συμπτωματικοί ή ασυμπτωματικοί με PSA-DT <12 μήνες, PSA>50ng/mL και φτωχά διαφοροποιημένο όγκο.
- Σε ασθενείς με βιοχημική υποτροπή μετά από ριζική προστατεκτομή, με PSA>0,2 ng/ml σε δυο διαδοχικές μετρήσεις, συμπτωματικούς με PSA-DT <12 μήνες
- Σε ασθενείς με βιοχημική υποτροπή μετά από ακτινοβολία, με PSA υψηλότερο κατά 2ng/ml της τιμής ναδίρ, συμπτωματικούς με PSA-DT <12 μήνες
- Σε ασθενείς με πρώτη διάγνωση μεταστατικού καρκίνου του προστάτη (ορμονοευαίσθητος PCa). Τα επιθυμητά επίπεδα τεστοστερόνης είναι <50 ng/dl.
- Σε ασθενείς με ήδη διαγνωσμένη μεταστατική νόσο οι οποίοι έχουν υποβληθεί ήδη σε ανδρογονικό αποκλεισμό αλλά η νόσος εξελίσσεται (ευνουχοάντοχη νόσος). Η θεραπεία ADT συνεχίζει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με mCRPC, καθώς σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή νεότερα φάρμακα που δρουν στον ανδρογονικό υποδοχέα, επιφέρουν κλινικό όφελος.

#### 2.7.5.1 Χειρουργικός ευνουχισμός-Ορχεκτομή

Η χειρουργική αφαίρεση των όρχεων (ορχεκτομή) αποτελεί μια απλή, γρήγορη και με μειωμένες επιπλοκές διαδικασία για την επίτευξη ευνουχισμού σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη, καθώς αφαιρείται ο βασικός ιστός παραγωγής τεστοστερόνης. Η ορχεκτομή έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης έως και 15ng/dl, ενώ εξορισμού ο ευνουχισμός σημειώνεται σε επίπεδα <50ng/dl. Σύμφωνα με στοιχεία

μελετών, η μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης ορού σε <20 ng/dL βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών και καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου (Crawford et al., 2019).

Στις μέρες μας ο χειρουργικός ευνουχισμός έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί και τη θέση του έχουν πάρει φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες αναστέλλουν την ενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα.

#### 2.7.5.2 Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα, ιδιαίτερα η διαιθυλοστιλβεστρόλη, μειώνουν την παραγωγή της τεστοστερόνης στον οργανισμό, αλλά εξαιτίας των σοβαρών παρενεργειών ακόμα και σε χαμηλές δόσεις (π.χ. θρομβοεμβολικές επιπλοκές), δεν αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής.

#### 2.7.5.3 LHRH αγωνιστές

Οι μακράς δράσης αγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροφινών (LHRH agonists) είναι οι πρωταγωνιστές της ADT στη σύγχρονη κλινική πρακτική. Πρόκειται για συνθετικά ανάλογα της LHRH, τα οποία χορηγούνται στους ασθενείς κάθε μήνα έως και μια φορά το χρόνο, με υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση. Ο ευνουχισμός επιτυγχάνεται μέσα σε 2-4 εβδομάδες από τη χορήγηση του φαρμάκου. Μερικοί από τους κυριότερους LHRH αγωνιστές που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ασθενών με PCa είναι η λευπρορελίνη, η γοσερελίνη, η βουσερελίνη και η τριπτορελίνη.

Η LHRH, γνωστή και ως GnRH (gonadotropin-releasing hormone), είναι ένα δεκαπεπτίδιο που ελέγχει την έκκριση των γοναδοτροφινών, δηλαδή της θυλακιοτρόπου ορμόνης (follicle stimulating hormone, FSH) και ωχρινοτρόπου ορμόνης (luteinizing hormone, LH) από την υπόφυση. Μετά την πρώτη έγχυση ενός LHRH αγωνιστή σημειώνεται αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης (φαινόμενο “flare up”) με διάρκεια περίπου 2-7 ημέρες, η οποία όμως σταδιακά μειώνεται λόγω της απευαισθητοποίησης των υποδοχέων. Η αρχική διέγερση της έκκρισης γοναδοτροφινών κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει παροδική επιδείνωση της κλινικής εικόνας και των συμπτωμάτων σε άνδρες με PCa π.χ. με επιδείνωση του οστικού πόνου

ή απόφραξη της ουροδόχου κύστης. Η συγχορήγηση του αντι-ανδρογόνου φλουταμίδη έχει δείξει να μειώνει την επίπτωση της κλινικής επιδείνωσης του ασθενή.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των LHRH αγωνιστών είναι η μειωμένη libido, η σεξουαλική ανικανότητα, οι εξάψεις, η γυναικομαστία, η αναιμία και η ναυτία (Mongiart-Artus & Teillac, 2005).

#### 2.7.5.4 LHRH ανταγωνιστές

Οι LHRH ανταγωνιστές συνδέονται αμέσως με τους υποδοχείς της LHRH, προκαλώντας ταχεία μείωση των επιπέδων LH, FSH και της τεστοστερόνης στον ορό, ενώ σε αντίθεση με τους αγωνιστές LHRH, δεν προκαλείται το φαινόμενο “flare-up” και δεν εμφανίζεται επιδείνωση των συμπτωμάτων. Για τον λόγο αυτό, η χορήγηση των LHRH ανταγωνιστών προτιμάται έναντι των αγωνιστών, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ασθενών με υψηλό κίνδυνο συμπίεσης του νωτιαίου μυελού. Το Degarelix είναι ο εγκεκριμένος ανταγωνιστής LHRH, ο οποίος χορηγείται μόνο σε μηνιαία σκευάσματα με δόση έναρξης τα 240 mg τον πρώτο μήνα, ακολουθούμενη από μηνιαίες ενέσεις των 80 mg. Το Relugolix είναι ένας νέος LHRH ανταγωνιστής εγκεκριμένος από τον FDA (Food and Drug Administration).

Ομοίως με τους LHRH αγωνιστές, μεταξύ των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η στυτική δυσλειτουργία, οι εξάψεις, η αναιμία, η γυναικομαστία, η μυϊκή αδυναμία και οι γαστρεντερικές διαταραχές.

#### 2.7.5.5 Αντι-ανδρογόνα

Ανάλογα με την χημική τους δομή, τα αντι-ανδρογόνα χωρίζονται σε στεροειδή και μη-στεροειδή. Αμφότερες κατηγορίες ανταγωνίζονται τα ανδρογόνα του οργανισμού σε επίπεδο υποδοχέα.

Τα στεροειδή αντι-ανδρογόνα, όπως η οξεϊκή κυπροτερόνη, αποτελούν συνθετικά παράγωγα της υδροξυπρογεστερόνης και εμφανίζουν προγεστερονική δράση, αναστέλλοντας την αυξημένη έκκριση των LH και FSH. Η κυπροτερόνη προκαλεί

ευνουχισμό, ο οποίος όμως αποκαθίσταται με τη διακοπή της θεραπείας. Η φλουταμίδα, η μπικαλουταμίδα και η νιλουταμίδα είναι μη-στεροειδή αντι-ανδρογόνα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντι-ανδρογόνων είναι η γυναικομαστία, ο πόνος στο στήθος και η ηπατοτοξικότητα.

#### 2.7.5.6 Νέες γενιάς αναστολές στο μονοπάτι σηματοδότησης των ανδρογονικών υποδοχέων (New androgen receptor pathway targeting agents, ARTA)

Ένας περιορισμός της ορμονοθεραπείας είναι η ανάπτυξη της ευνουχοάντοχης νόσου (CRPC), κατά την οποία ο καρκίνος αρχίζει να είναι ανθεκτικός στη χειρουργική και φαρμακευτική καταστολή των επιπέδων των ανδρογόνων, με αποτέλεσμα η νόσος να συνεχίζει να εξελίσσεται. Την τελευταία δεκαετία, συμπληρωματικά στις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές ADT, είναι διαθέσιμες νέες θεραπείες οι οποίες παρέχουν περισσότερες επιλογές για την πιο αποτελεσματική διαχείριση της ευνουχοάντοχης νόσου, τόσο στους ιατρούς όσο και στους ίδιους τους ασθενείς.

##### α) Αμπιρατερόνη

Πρόκειται για έναν από του στόματος δραστικό εκλεκτικό αναστολέα του ενζύμου CYP17A1. Το ένζυμο CYP17A1 εκφράζεται κυρίως σε όγκους των όρχεων, των επινεφριδίων και του προστάτη, καταλύοντας τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων. Η οξική αμπιρατερόνη (abiraterone acetate) σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη έχει λάβει έγκριση ως θεραπεία σε:

- άνδρες ασθενείς με νέα διάγνωση ορμονοευαίσθητου μεταστατικού καρκίνου του προστάτη (metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC), σε συνδυασμό με ADT
- άνδρες ασθενείς με mCRPC που είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί, μετά από αποτυχία της ADT, στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά
- άνδρες ασθενείς με mCRPC στους οποίους η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει δοσεταξέλη

Σε αντίθεση με τις κλασικές θεραπείες στέρησης ανδρογόνων, οι οποίες μειώνουν την παραγωγή των ανδρογόνων στους όρχεις, η αμπιρατερόνη επηρεάζει την παραγωγή των ανδρογόνων από τα επινεφρίδια ή τον όγκο. Η αμπιρατερόνη σε συνδυασμό με LHRH ανάλογα ή σε ασθενείς μετά από χειρουργικό ευνουχισμό, μειώνει την τεστοστερόνη σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στο αίμα.

### β) Ενζαλουταμίδη

Η ενζαλουταμίδη (enzalutamide) είναι ένας από του στόματος ισχυρός αναστολέας της σηματοδότησης μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων. Μειώνει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του προστάτη και μπορεί να προκαλέσει θάνατο στα καρκινικά κύτταρα και υποχώρηση του όγκου. Η θεραπεία με ενζαλουταμίδη ενδείκνυται για:

- άνδρες ασθενείς με υψηλού κινδύνου μη μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (nmCRPC) με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μετάστασης
- άνδρες ασθενείς με ορμονοευαίσθητο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (mHSPC), σε συνδυασμό με ADT
- άνδρες ασθενείς με mCRPC οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της ADT και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά
- άνδρες με mCRPC των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη.

### γ) Απαλουταμίδη

Η απαλουταμίδη (apalutamide) είναι ένας από στόματος χορηγούμενος, εκλεκτικός αναστολέας του υποδοχέα των ανδρογόνων που συνδέεται απευθείας στην περιοχή δέσμευσης στον AR. Η θεραπεία με απαλουταμίδη μειώνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και αυξάνει την απόπτωση, οδηγώντας σε ισχυρή αντινεοπλασματική δράση. Η απαλουταμίδη έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία σε:

- άνδρες ασθενείς με μη μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (nmCRPC) με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μετάστασης

- άνδρες ασθενείς με ορμονοευαίσθητο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (mHSPC), σε συνδυασμό με ADT.

#### δ) Δαρολουταμίδη

Η δαρολουταμίδη είναι ένας από του στόματος, μη στεροειδής αναστολέας των ανδρογονικών υποδοχέων με ξεχωριστή χημική δομή, η οποία της επιτρέπει υψηλής συγγένειας σύνδεση με τον υποδοχέα. Ασκεί έντονη ανταγωνιστική δράση, αναστέλλοντας τη λειτουργία και την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του προστάτη. Αυτό το μόριο αποτελείται από ένα μίγμα 1: 1 δυο φαρμακολογικά ενεργών διαστερεομερή ([S,R]-darolutamide και [S,S]-darolutamide), τα οποία αλληλομετατρέπονται μέσω του φαρμακολογικά ενεργού κύριου μεταβολίτη, κετο-δαρολουταμίδη. Η δαρολουταμίδη και ο ενεργός μεταβολίτης της αναστέλλουν τη μετατόπιση του AR στον πυρήνα, ο οποίος προκαλείται από την τεστοστερόνη, μειώνοντας έτσι την ενεργοποίηση των γονιδίων που απαιτούνται για την ανάπτυξη και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων (Fizazi et al., 2018).

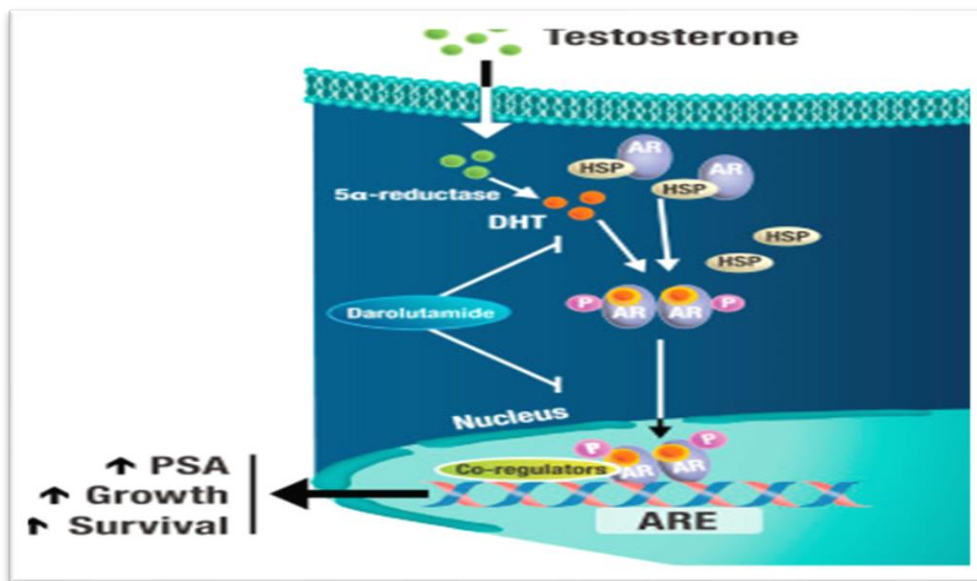
Εξαιτίας της χημικής του δομής, το φάρμακο εμφανίζει μικρότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (επιληπτικές κρίσεις, κατάγματα, κόπωση) συγκριτικά με την απαλουταμίδη και την ενζαλουταμίδη, καθώς δεν διαπερνάει στον ίδιο βαθμό τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έχει χαμηλή συγγένεια πρόσδεσης με υποδοχείς GABA (gamma-aminobutyric acid) τύπου A.

Στην περίπτωση των ασυμπτωματικών ασθενών με nmCRPC, το προφίλ ασφάλειας της θεραπείας που καθυστερεί την εξελικτική πορεία της νόσου, αποτελεί ζήτημα μείζονος σημασίας για την καθημερινότητα και ποιότητα ζωής των ασθενών (Fizazi et al., 2019). Η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή κλινική μελέτη φάσης III ARAMIS σε ασθενείς με nmCRPC, απέδειξε την αποτελεσματικότητα της δαρολουταμίδης στην καθυστέρηση της μετάβασης των ασθενών σε μεταστατική νόσο, ενώ παράλληλα ανέδειξε το υψηλό προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου σε σχέση με τις εναλλακτικές θεραπείες (απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη).

Στην Ε.Ε. έλαβε έγκριση το έτος 2020 για τη θεραπεία ανδρών ασθενών με μη μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (nmCRPC), οι οποίοι εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστατικής νόσου. Η χρήση της δαρολουταμίδης



συστήνεται σε δοσολογία 600mg (2 δισκία των 300mg) δυο φορές την ημέρα (1200mg ημερήσια δόση) μαζί με το φαγητό, σε συγχορήγηση με ADT.



Πηγή: Fizazi et.al, 2018

### Εικόνα 2.8

### Μηχανισμός δράσης δαρολουταμίδης

#### 2.7.6 Χημειοθεραπεία

Η απόφαση για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με mCRPC πρέπει να βασίζεται στη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς, στα συμπτώματα, στη συννοσηρότητα και στην έκταση της ασθένειας. Σε ασθενείς με mCRPC οι οποίοι είναι σε θέση να λάβουν κυτταροτοξική θεραπεία, προτείνεται η χορήγηση δοσεταξέλης 75mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Η δοσεταξέλη προτείνεται και σε ασθενείς στους οποίους προηγήθηκε θεραπεία με αμπιρατερόνη ή ενζαλουταμίδα. Η δοσεταξέλη, σε συγχορήγηση με πρεδνιζολόνη, ήταν η πρώτη χημειοθεραπεία που απέδειξε όφελος στην επιβίωση ανδρών με mCRPC. Σύμφωνα με μελέτες φάσης III του 2004, η δοσεταξέλη ήταν ανώτερη από τη μιτοξαντρόνη στη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών (Akaza et al., 2018).

Σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη, προτείνονται περαιτέρω θεραπευτικές επιλογές δεύτερης γραμμής, όπως είναι η καμπαζιταξέλη, η

αμπιρατερόνη, η ενζαλουταμίδη και το ράδιο-223. Η καμπαζιταξέλη είναι μια ταξάνη δεύτερης γενιάς, η οποία έλαβε έγκριση το 2010 ως δεύτερης γραμμής θεραπείας σε ασθενείς με mCRPC που εμφάνισαν αντίσταση στο χημειοθεραπευτικό σχήμα με δοσεταξέλη.

#### 2.7.7 Νέες θεραπείες

Πρόκειται για θεραπείες που βρίσκονται στο πλαίσιο κλινικών μελετών και προτείνονται σε εξαιρετικά επιλεγμένους ασθενείς με τοπικά εντοπισμένο PCa. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δεν είναι ακόμα διαθέσιμα προς αξιολόγηση. Οι παρακάτω μέθοδοι αναπτύχθηκαν με σκοπό τη μειωμένη τοξικότητα και τη βελτίωση των λειτουργικών αποτελεσμάτων.

α) Κρυοθεραπεία: Η κρυοθεραπεία είναι μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιεί υπερβολικά χαμηλές θερμοκρασίες ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) με σκοπό να προκαλέσει υποθερμία και να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα στον πάσχοντα ιστό. Η εφαρμογή της κρυοθεραπείας ενδείκνυται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποτροπής καρκίνου του προστάτη μετά από κάποια μέθοδο ακτινοβολίας.

β) High-intensity focused ultrasound (HIFU): Ενδείκνυται ως θεραπευτική επιλογή σε άνδρες που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο τοπικά εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη. Σε αντίθεση με τη μέθοδο της κρυοθεραπείας, τα καρκινικά κύτταρα θερμαίνονται και πεθαίνουν λόγω υψηλών θερμοκρασιών ( $60^{\circ}\text{C}$ ) που παράγεται από μια υψηλής έντασης εστιασμένη δέσμη υπερήχων.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

#### 3.1 Σκοπός

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ένας ορμονοεξαρτώμενος καρκίνος και αποτελεί τον δεύτερο πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο στον ανδρικό πληθυσμό παγκοσμίως. Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται σε σχέση με την ηλικία, ενώ επίσης φαίνεται να συνδέεται με τον δυτικό τρόπο ζωής και την εθνικότητα. Στην Ελλάδα, ο καρκίνος του προστάτη βρίσκεται στην τέταρτη θέση των συχνότερα διαγνωσμένων καρκίνων, και είναι ο δεύτερος πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος στους άνδρες, ενώ για το έτος 2020 η επίπτωση της νόσου στη χώρα ήταν 9,6%. Ωστόσο, υπάρχει ένα καλό επίπεδο προσυμπτωματικού ελέγχου για τον PCa και πλήθος διαγνωστικών μεθόδων που συμβάλλουν στην έγκαιρη θεραπεία και μείωση της θνησιμότητας.

Υπολογίζεται ότι σε 40-50% των ασθενών με διάγνωση τοπικά εντοπισμένου PCa, η νόσος θα εξελιχθεί. Οι ασθενείς που έλαβαν τοπική θεραπεία, χειρουργικά ή με ακτινοθεραπεία, και εμφανίζουν βιοχημική υποτροπή, συνεχίζουν να λαμβάνουν τη θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού. Ωστόσο, κάποια χρονική στιγμή αναπτύσσουν αντίσταση στον φαρμακευτικό ευνουχισμό. Οι ασθενείς με μη μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (nmCRPC) διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων, ειδικότερα οι ασθενείς με PSADT $\leq$ 10 μήνες. Το 33% αυτών των ασθενών με PSADT $\leq$ 10 μήνες, αναπτύσσουν μετάσταση εντός διετίας.

Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με nmCRPC δεν έχουν τη δυνατότητα να μεταβούν σε κάποια αποτελεσματική θεραπεία μέχρι τη διάγνωση μετάστασης, και για αυτό το λόγο συνεχίζουν τη θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (ADT), με σκοπό να διατηρήσουν τα επίπεδα της τεστοστερόνης <50ng/dl, παρά την ανθεκτικότητα που έχει αναπτυχθεί. Η συχνές διαγνωστικές εξετάσεις για τον εντοπισμό μεταστάσεων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ADT και το συσσωρευμένο άγχος της επικείμενης εξέλιξης της νόσου, έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Τα τελευταία χρόνια, η εισαγωγή ανδρογονικών αποκλειστών νέας γενιάς στην κλινική πρακτική έχει συμβάλλει αποδεδειγμένα στην παράταση του χρόνου παραμονής των ασθενών με

nmCRPC στο μη μεταστατικό στάδιο, καθώς σύμφωνα με κλινικά δεδομένα βελτιώνει και τη συνολική επιβίωση.

Η δαρολουταμίδα (Darolutamide, Nubeqa®) πρόκειται για έναν νέο, από του στόματος χορηγούμενο αναστολέα των ανδρογονικών υποδοχέων, με ξεχωριστή χημική δομή και ανώτερο προφίλ ασφάλειας, συγκριτικά με άλλους ανδρογονικούς αποκλειστές δεύτερης γενιάς (απαλουταμίδα, ενζαλουταμίδα). Η δαρολουταμίδα έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με nmCRPC και υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη μεταστάσεων. Χορηγείται σε συνδυασμό με ADT, σε δοσολογία 600mg (2 δισκία), δυο φορές ημερησίως, μαζί με τροφή.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποδοτικότητας του φαρμάκου Darolutamide (Nubeqa®), ως θεραπεία σε άνδρες ασθενείς με μη μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων. Για τον σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, η οποία μελετά τη χορήγηση δαρολουταμίδης σε συνδυασμό με ADT, σε σύγκριση με την ADT ως μονοθεραπεία, σε άνδρες ασθενείς με nmCRPC στην Ελλάδα.

## **3.2 Δεδομένα**

Τα δεδομένα για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου αντλήθηκαν από την κλινική μελέτη αναφοράς ARAMIS, ενώ τα δεδομένα για την εκτίμηση του κόστους και της χρησιμότητας, συλλέχθηκαν από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία.

### **3.2.1 Βασική μελέτη ενδιαφέροντος-ARAMIS**

Η μελέτη ARAMIS (NCT02200614) είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo), πολυκεντρική μελέτη φάσης III, η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορήγησης δαρολουταμίδης (ODM-201) σε ασθενείς με μη μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (nmCRPC) που είχαν λάβει πρόσφατα θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (ADT) και διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστατικής νόσου. Στην κλινική

μελέτη συνολικά 1509 ασθενείς με nmCRPC και μέσο όρο ηλικίας 74 έτη τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν 600mg δαρολουταμίδης από το στόμα δυο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο, μαζί με ADT. Η μελέτη ARAMIS αποτελεί τη βασική μελέτη στα αποτελέσματα της οποίας στηρίχθηκε η παρούσα οικονομική ανάλυση.

Η μελέτη ξεκίνησε τον Σεπτέμβριο του 2014 και συνολικά 1509 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες ως εξής:

- Ομάδα darolutamide (darolutamide +ADT), n=955
- Ομάδα placebo (placebo +ADT), n=554

Η τυχαιοποίηση των ασθενών βασίστηκε στον χρόνο διπλασιασμού του PSA (PSADT $\leq$  6 μήνες ή > 6 μήνες) και στη λήψη ή όχι στοχευμένης θεραπείας οστεοκλαστών (διφωσφονικά, denosumab). Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, οι ασθενείς της ομάδας darolutamide υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το φάρμακο μέχρι την πρόοδο της νόσου ή μέχρι τη διακοπή του φαρμάκου λόγω τοξικών επιδράσεων ή μέχρι την ανάκληση της συγκατάθεσης του ασθενούς. Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης οι ασθενείς και των δυο ομάδων συνέχιζαν να λαμβάνουν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού ADT (LHRH αγωνιστές ή LHRH ανταγωνιστές).

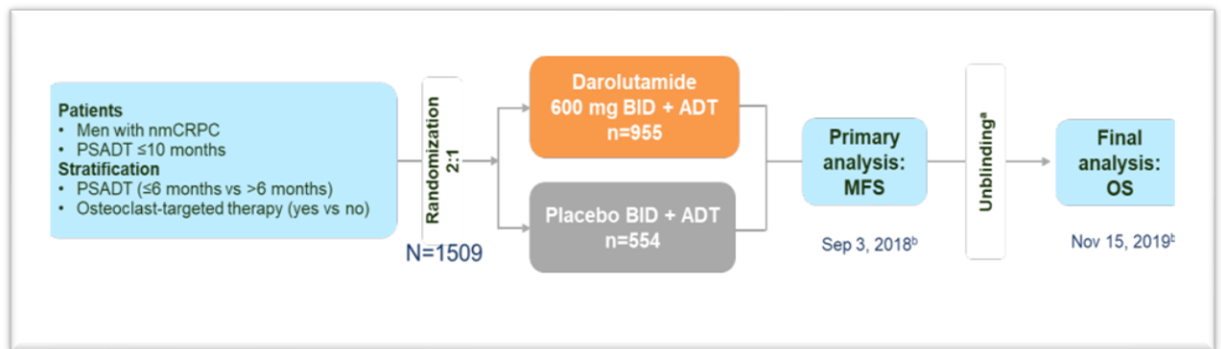
Η μελέτη ARAMIS πραγματοποιήθηκε σε 409 κέντρα κλινικών μελετών, σε 36 χώρες συνολικά. Μεταξύ αυτών οι ΗΠΑ, η Αργεντινή, η Βραζιλία, η Νότια Αφρική, η Αυστραλία, η Ιαπωνία, καθώς και πολλές ευρωπαϊκές χώρες (Γαλλία, Ηνωμένο Βασίλειο, Αυστρία, Γερμανία, Βουλγαρία, Εσθονία, κ.α.). Η επιλογή των ασθενών στη μελέτη ARAMIS έγινε βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων ένταξης, όπως η ιστολογική ή κυτταρολογική διάγνωση με αδενοκαρκίνωμα του προστάτη, ηλικία  $\geq$  18 ετών, διάγνωση με ευνουχοάντοχο PCa (CRPC), PSADT $\leq$  10 μήνες, PSA  $\geq$  2ng/ml και ECOG score 0 ή 1. Από την κλινική μελέτη εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με διαγνωσμένη μετάσταση ή ιστορικό μεταστάσεων, καθώς επίσης και όσοι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με ενζαλουταμίδη, απαλουταμίδη ή αμπιρατερόνη στο παρελθόν. Τέλος, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ARAMIS ήταν ο χρόνος παραμονής των ασθενών στο στάδιο χωρίς επιβεβαιωμένη μετάσταση (Metastasis-free survival, MFS) μέσω κάποιας απεικονιστικής μεθόδου (σπινθηρογράφημα οστών, CT ή MRI άνω και κάτω κοιλίας, θώρακα). Επίσης, τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στη μελέτη

ήταν η επίδραση της δαρολουταμίδης στη συνολική επιβίωση των ασθενών (overall survival, OS), ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση της πρώτης ανεπιθύμητης ενέργειας στο μυοσκελετικό σύστημα, ο χρόνος για την εξέλιξη του πόνου, ο οποίος αξιολογήθηκε μέσω ειδικών ερωτηματολογίων (Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF), καθώς και ο χρόνος μέχρι την έναρξη χημειοθεραπείας (δοσεταξέλη) ή αντινεοπλασματικής θεραπείας (ενζαλουταμίδα ή οξική αμπιρατερόνη). Μεταξύ άλλων, οι ερευνητές στην ARAMIS αξιολόγησαν την επίδραση της δαρολουταμίδης στα επίπεδα PSA και στην κατάταξη ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), καθώς και το αντίκτυπο της νέας θεραπείας στην ποιότητα ζωής των ασθενών (health-related quality of life, HRQoL). Η παρούσα οικονομική ανάλυση επικεντρώθηκε στα αποτελέσματα της θεραπευτικής παρέμβασης με δαρολουταμίδα για το MFS και OS των ασθενών με nmCRPC.

Μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης ή τον θάνατο κάποιου ασθενούς, η εκτίμηση των ζωτικών σημείων, οι απεικονίσεις και η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών πραγματοποιήθηκαν την ημέρα 1, ημέρα 15 και ημέρα 29 των πρώτων 16 εβδομάδων της μελέτης, ενώ στη συνέχεια πραγματοποιούνταν κάθε 16 εβδομάδες. Τα ερωτηματολόγια για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής και της εξέλιξης του πόνου συμπληρώθηκαν την ημέρα 1, την 16<sup>η</sup> εβδομάδα, και στη συνέχεια ανά 16 εβδομάδες μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης ή την κατάληξη του ασθενούς. Τα εργαλεία αποτίμησης της ποιότητας ζωής στη μελέτη ARAMIS ήταν το FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate), το FACT-P PCS (Prostate Cancer Specific subscale of the FACT-P), το EORTC-QLQ-PR25 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate Cancer) και το EQ-5D-3L (EurQol 5-dimensions 3-levels).

Στις 3 Σεπτεμβρίου του 2018 ολοκληρώθηκε το πρώτο μέρος της ανάλυσης με αποτελέσματα για το Metastasis-free survival των ασθενών, το οποίο αποτελεί ένα καθιερωμένο καταληκτικό σημείο για όλες τις κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μη μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Από τον Οκτώβριο 2018 η μελέτη συνεχίστηκε ως ανοιχτή δοκιμή και ολοκληρώθηκε τον Νοέμβριο 2019 με την εξαγωγή των αποτελεσμάτων για τη συνολική επιβίωση των ασθενών (overall survival). Ο σχεδιασμός και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ARAMIS αποδίδονται συνοπτικά στην Εικόνα 3.1.



Πηγή: Fizazi et al., 2019

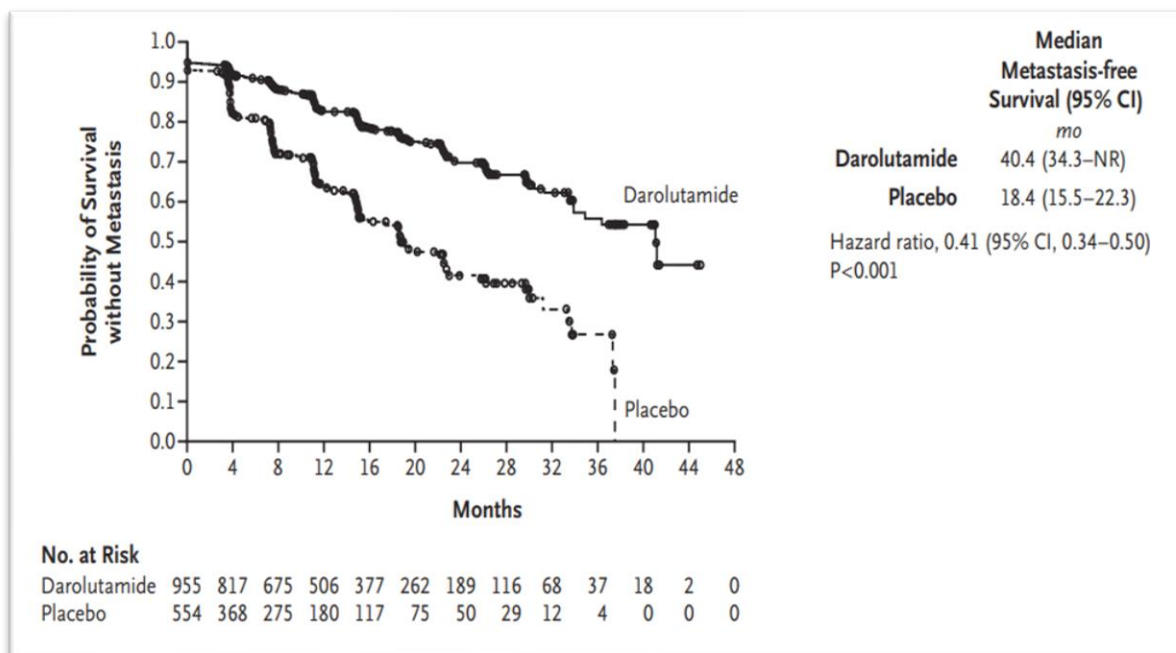
### Εικόνα 3.1

#### Χαρακτηριστικά πληθυσμού και σχεδιασμός της κλινικής μελέτης ARAMIS

Η εξαγωγή των αποτελεσμάτων της πρώτης ανάλυσης πραγματοποιήθηκε αφού εντοπίστηκε μετάσταση ή επήλθε θάνατος συνολικά σε 437 ασθενείς της κλινικής μελέτης. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης χωρίς μετάσταση (MFS) ήταν 40.4 μήνες για την ομάδα της δαρολουταμίδης και 18.4 μήνες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (hazard ratio 0,41; 95% CI, 0.34-0.5;  $p < 0,001$ ). Δηλαδή, η θεραπεία με δαρολουταμίδα παρέτεινε τον χρόνο παραμονής των ασθενών στο στάδιο χωρίς μετάσταση κατά 22 μήνες, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η ανωτέρω στατιστικά σημαντική βελτίωση στο MFS φάνηκε μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 18,4 και 16,8 μήνες στην ομάδα δαρολουταμίδης και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Η χορήγηση δαρολουταμίδης συσχετίστηκε με μεγαλύτερο όφελος για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της ARAMIS, συγκριτικά με το placebo. Ενδεικτικά, πρώιμα αποτελέσματα για τη συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών, δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων (hazard ratio 0.71; 95% CI, 0.50 to 0.99;  $P=0.045$ ) κατά την πρωτογενή μελέτη. Επίσης, το επίπεδο ποιότητας ζωής των ασθενών στις δυο ομάδες δεν εμφάνισε σημαντικές διαφορές.

Οι καμπύλες MFS, OS και τα ποσοστά επιβίωσης για κάθε ομάδα θεραπείας (ομάδα darolutamide, ομάδα placebo), εκτιμήθηκαν με τη χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier. Στα Διαγράμματα 3.1 και 3.2 αντίστοιχα, παρουσιάζονται οι καμπύλες MFS και OS Kaplan-Meier για τον πληθυσμό της μελέτης ARAMIS.



Πηγή: Fizazi et al., 2019

### Διάγραμμα 3.1

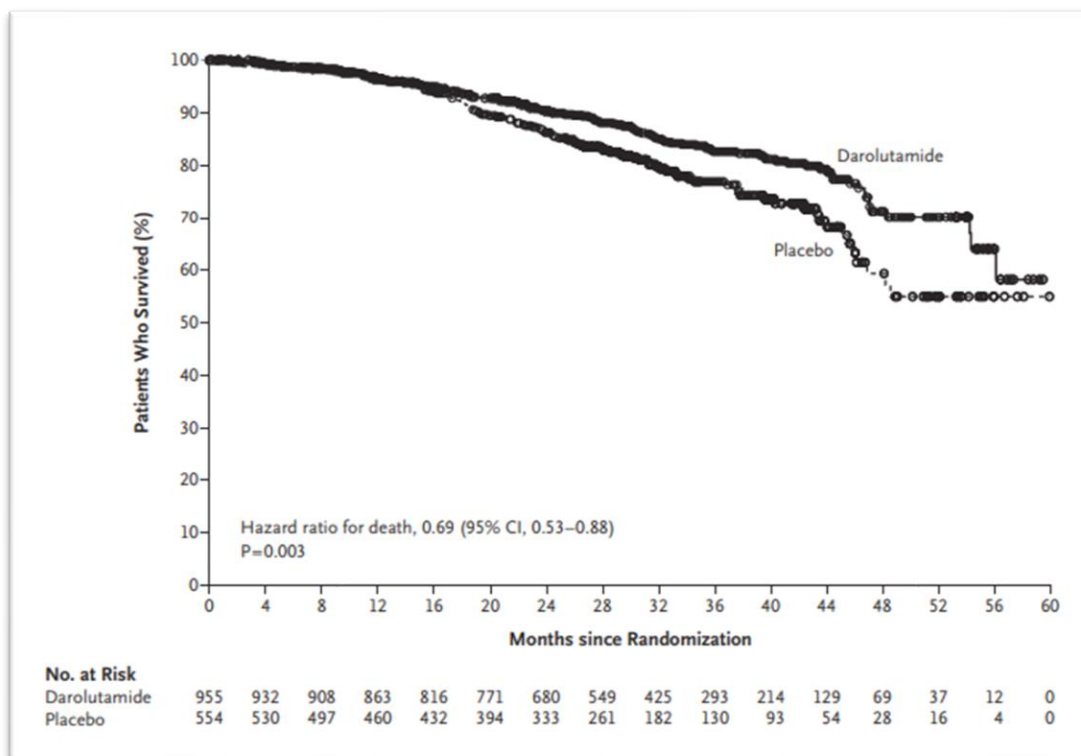
#### Καμπύλη Kaplan-Meier για Metastasis-free Survival, κλινική μελέτη ARAMIS

Μετά την εξαγωγή των αποτελεσμάτων της πρωτογενούς ανάλυσης, η μελέτη ARAMIS έγινε ανοιχτού τύπου, και έτσι 170 ασθενείς από την ομάδα placebo μετέβησαν στην ομάδα θεραπείας με δαρολουταμίδη. Η συλλογή των αποτελεσμάτων για τη διεξαγωγή της τελικής ανάλυσης ολοκληρώθηκε τον Νοέμβριο 2019, αφού είχαν σημειωθεί 254 θάνατοι ασθενών. Σκοπός της τελικής ανάλυσης ήταν η αξιολόγηση της συνολικής επιβίωσης (overall survival) των ασθενών και των υπόλοιπων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων της μελέτης. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 17,9 μήνες και 29 μήνες για την πρωτογενή και τελική ανάλυση, αντίστοιχα.

Το ποσοστό των ασθενών που επιβίωσαν στα 3 χρόνια βρέθηκε 83% (794/955) (95% CI, 80 to 86) για την ομάδα της δαρολουταμίδης και 77% (426/554) (95% CI, 72 to 81) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο κίνδυνος θανάτου στην ομάδα darolutamide ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος κατά 31%, σε σύγκριση με την ομάδα placebo (hazard ratio for death, 0.69; 95% CI, 0.53 to 0.88; P=0.003). Το όφελος στην επιβίωση από τη θεραπεία με δαρολουταμίδη ήταν διακριτό από τον 18<sup>ο</sup> μήνα της πρώτης



ανάλυσης της κλινικής μελέτης ARAMIS και διατηρήθηκε προς όφελος του φαρμάκου σε όλη τη διάρκεια της μελέτης (Fizazi et al., 2020).



Πηγή: Fizazi et al., 2020

### Διάγραμμα 3.2

#### Καμπύλη Kaplan-Meier για Overall Survival, κλινική μελέτη ARAMIS

Συμπληρωματικά, αναφορικά με τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, η θεραπεία με δαρολουταμίδη απέδειξε σημαντική παράταση του χρόνου έως την επακόλουθη θεραπευτική αγωγή (π.χ. δοσεταξέλη), σημαντική χρονική παράταση έως την εμφάνιση μυοσκελετικού ανεπιθύμητου συμβάντος (Severe skeletal event, SSE) και παράταση της εξέλιξης του πόνου των ασθενών. Τέλος, οι βαθμολογίες HRQoL έδειξαν ότι η θεραπεία με δαρολουταμίδη δεν ήταν επιζήμια για το επίπεδο ζωής των ασθενών.

#### 3.2.2 Προφίλ ασφάλειας φαρμάκου

Οι άνδρες με nmCRPC είναι κυρίως ασυμπτωματικοί ασθενείς. Επομένως, είναι κρίσιμη η ανάγκη ύπαρξης θεραπευτικών επιλογών υψηλού προφίλ ασφάλειας και με όσο το

δυνατόν μικρότερο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και καθημερινότητα των ασθενών στο μη μεταστατικό στάδιο. Οι συχνότητες εμφάνισης των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαρολουταμίδη, βασίστηκαν στην κλινική μελέτη ARAMIS.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Adverse Events, AE) που σχετίζονται με τη θεραπεία με δαρολουταμίδη εμφανίστηκαν στο 85,7 % των ασθενών, συγκριτικά με το 79,2% των ασθενών στην ομάδα placebo. Ειδικότερα, τα συμβάντα βαθμού σοβαρότητας 3 και 4 εμφανίστηκαν στο 26,3% των ασθενών με θεραπεία δαρολουταμίδης και στο 21,7% των ασθενών στην ομάδα placebo. Ωστόσο, τα ποσοστά των ασθενών που διέκοψαν τη μελέτη εξαιτίας τοξικών επιδράσεων ήταν παραπλήσια για τις δυο ομάδες σε όλη τη διάρκεια της ARAMIS (8,9% darolutamide, 8,7% placebo). Τα αποτελέσματα της τελικής ανάλυσης για τη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών στις δυο ομάδες, ήταν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της πρωτογενούς ανάλυσης. Γενικά, παρατηρήθηκε παρόμοια επίπτωση ( $\geq 5\%$ ) των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των δυο ομάδων, με μόνη εξαίρεση την κόπωση (13,2% darolutamide, 8,3% placebo). Η κόπωση αναφέρεται ως συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στην ADT και στους ανδρογονικούς αποκλειστές δεύτερης γενιάς.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία με δαρολουταμίδη ήταν η κόπωση (13,2%), οι οσφυϊκοί πόνοι (8,8%), η αρθραλγία (8,1%), η υπέρταση (7,8%) και η διάρροια (6,9%). Η συχνότητα εμφάνισης οστικών καταγμάτων ήταν ελάχιστα υψηλότερη με τη θεραπεία δαρολουταμίδης (5,5%), συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (3,6%). Τέλος, η χαμηλή συχνότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων (0,2%) και άλλων παρενεργειών σχετιζόμενων με το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. ψυχικές διαταραχές) στην ομάδα της δαρολουταμίδης, οφείλονται στη χαμηλή διείσδυση του χημικού μορίου από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Για τη διεξαγωγή της ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 που εμφάνισε τουλάχιστον το 5% των ασθενών κατά την κλινική μελέτη ARAMIS, για οποιαδήποτε από τις δυο θεραπείες (Πίνακας 3.1).

### Πίνακας 3.1

#### Σύνολο ανεπιθύμητων ενεργειών στην κλινική μελέτη ARAMIS

AE Grade 3 or 4	Darolutamide (n=955)	Placebo (n=554)
<b>Αριθμός ασθενών (% ποσοστό)</b>		
Κόπωση	126 (13,2)	46 (8,3)
Οσφυϊκοί πόνοι	93 (9,7)	52 (9,4)
Αρθραλγία	86 (9,0)	52 (9,4)
Διάρροια	71 (7,4)	31 (5,6)
Υπέρταση	67 (7,0)	32 (5,8)
Οξύ άλγος	60 (6,3)	19 (3,4)
Αναιμία	60 (6,3)	28 (5,1)
Ναυτία	53 (5,6)	32 (5,8)
Ουρολοίμωξη	51 (5,3)	31 (5,6)
Κατακράτηση ούρων	36 (3,8)	41 (7,4)

Πηγή: Supplementary Appendix, Fizazi et al., 2020

Κατά τη μελέτη ARAMIS σημειώθηκε χαμηλότερη επίπτωση στις ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με τις μελέτες PROSPER (ενζαλουταμίδη) και SPARTAN (απαλουταμίδη). Συγκεκριμένα, η δαρολουταμίδη συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο πτώσεων (vs. enzalutamide: OR 0.29, 95% CI 0.14-0.60; vs. apalutamide: OR 0.48, 95% CI 0.25-0.91), κόπωσης (vs enzalutamide: OR 0.59, 95% CI 0.39-0.88), υπέρτασης (vs. enzalutamide: OR 0.51, 95% CI 0.27-0.98) και διανοητικών διαταραχών (vs. enzalutamide: OR 0.15, 95% CI 0.04-0.58; vs. apalutamide: OR 0.24, 95% CI 0.06-0.90), σε σχέση με τα αποτελέσματα των Smith M.R. et al. και Sternberg et al. για τα φαρμακευτικά μόρια απαλουταμίδη και ενζαλουταμίδη, αντίστοιχα.

### 3.3 Μέθοδος

Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση της σχέσης κλινικής αποτελεσματικότητας και κόστους της δαρολουταμίδης, σε σύγκριση με τη θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (ADT) για τη θεραπεία ασθενών με μη μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων. Για τον λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε μια οικονομική ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας υπό το πρίσμα του δημόσιου φορέα που πληρώνει για τις υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης στην Ελλάδα (Ε.Ο.Π.Υ.Υ).

Βασιζόμενοι στις οδηγίες του NICE και του ευρωπαϊκού δικτύου EUnetHTA, η οικονομική ανάλυση περιλαμβάνει τα εξής:

- Τον προσδιορισμό του προβλήματος, όπως έχει ήδη καλυφθεί παραπάνω

- Τον καθορισμό του μοντέλου ανάλυσης
- Την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας, βασιζόμενοι στα αποτελέσματα κλινικών μελετών
- Την εκτίμηση του κόστους
- Τον υπολογισμό του πρόσθετου κόστους ανά μονάδα αποτελεσματικότητας (ICER)
- Την ανάλυση ευαισθησίας

### 3.3.1 Μοντέλο ανάλυσης

Το μοντέλο Markov, είναι μια επαναληπτική διαδικασία στην οποία οι ασθενείς θεωρητικά μπορούν είτε να παραμείνουν μια κατάσταση υγείας A για ένα συγκεκριμένο διάστημα, είτε να μεταβούν σε μια διαφορετική κατάσταση υγείας B. Το μοντέλο είναι χρήσιμο σε περιπτώσεις όπου οι αποφάσεις για ένα πρόβλημα ή μια παρέμβαση χαρακτηρίζονται από συνεχή κίνδυνο με την πάροδο του χρόνου. Δηλαδή, σε ένα μαρκοβιανό μοντέλο τα άτομα μεταβαίνουν μεταξύ των καταστάσεων υγείας ή καταλήγουν, καθώς η υγεία τους, η θεραπεία τους και ο κίνδυνος θνησιμότητας μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου.

Στην παρούσα εργασία δημιουργήθηκε ένα στοχαστικό μοντέλο Markov τριών καταστάσεων υγείας, με χρονικό ορίζοντα τα 27 έτη (lifetime analysis). Η μέση ηλικία των ασθενών του δείγματος της μελέτης ARAMIS με nmCRPC είναι τα 74 έτη, η οποία ορίστηκε ως ηλικία έναρξης στο μοντέλο. Επιλέχθηκε κύκλος μοντέλου με χρονική διάρκεια 1 μήνα (30 ημέρες) και το κόστος των θεραπειών και των λοιπών υπηρεσιών υγείας σε κάθε κατάσταση υγείας, προσαρμόστηκαν ώστε να ταιριάζουν σε ένα μηνιαίο κύκλο.

Το μοντέλο Markov αποτελείται από τρεις πιθανές καταστάσεις υγείας:

- Μη μεταστατικό στάδιο νόσου (Non-metastatic progression free state)
- Μεταστατικό στάδιο νόσου (Metastatic progressed state)
- Θάνατος (Death).

Οι ασθενείς με μέση ηλικία τα 74 έτη, εντάσσονται στο μοντέλο στην κατάσταση υγείας nmCRPC με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μετάστασης ( $PSADT \leq 10$  μήνες και  $PSA \geq 2$  ng/ml). Σε αυτό το στάδιο οι ασθενείς λαμβάνουν είτε από του στόματος δαρολουταμίδη (600mg δυο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ADT (ομάδα darolutamide), είτε από του στόματος εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ADT (ομάδα placebo).

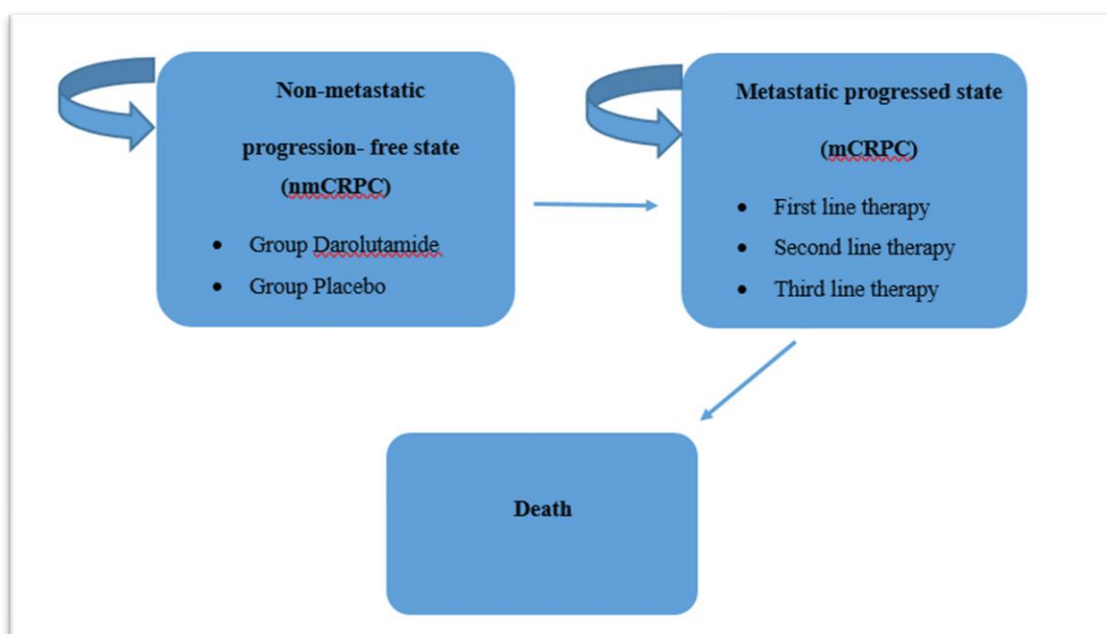
Σε κάθε μηνιαίο κύκλο του μοντέλου, οι ασθενείς στην κατάσταση υγείας nmCRPC μπορούν είτε να παραμείνουν στην ίδια κατάσταση υγείας και να συνεχίσουν τη θεραπεία τους, είτε να μεταβούν στην κατάσταση υγείας mCRPC αν εντοπιστεί μετάσταση. Όσοι ασθενείς μεταβαίνουν στο στάδιο mCRPC διακόπτουν τη θεραπεία με δαρολουταμίδη και μπορούν να λάβουν θεραπεία πρώτης, δεύτερης και τρίτης γραμμής θεραπεία συνεχίζοντας παράλληλα την ADT. Επίσης, σε κάθε μηνιαίο κύκλο του μοντέλου οι ασθενείς στην κατάσταση mCRPC μπορούν είτε να παραμείνουν στην ίδια κατάσταση υγείας, είτε να καταλήξουν. Στο μοντέλο της παρούσας εργασίας θεωρήσαμε ότι η μετάβαση των ασθενών από την κατάσταση υγείας nmCRPC στον θάνατο, πραγματοποιείται υποχρεωτικά εφόσον προηγουμένως ο ασθενής έχει μεταβεί από την κατάσταση υγείας mCRPC.

Η δομή του μοντέλου Markov είναι σύμφωνη με προηγούμενες οικονομικές αξιολογήσεις που υποβλήθηκαν στην επιτροπή του NICE για τη θεραπεία ασθενών με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (TA660 Darolutamide, TA580 Enzalutamide).

Στο μοντέλο Markov, κάθε κατάσταση υγείας (state) χαρακτηρίζεται από μια τιμή χρησιμότητας (QALY) και μια τιμή κόστους. Οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται στην κατάσταση «non-metastatic progression-free» συγκεντρώνουν το συνολικό άμεσο κόστος και τις τιμές χρησιμότητας της κατάστασης nmCRPC, ανάλογα με την ομάδα θεραπείας που ανήκουν (ομάδα darolutamide, ομάδα placebo). Αντίστοιχα, οι ασθενείς οι οποίοι έχουν μεταβεί στην κατάσταση «metastatic progressed state» συγκεντρώνουν το συνολικό άμεσο κόστος και τη χρησιμότητα που συνοδεύει την κατάσταση υγείας mCRPC.

Η χορήγηση των θεραπειών υπολογίστηκε σε μηνιαίους κύκλους και εκτιμήθηκε το δια βίου συνολικό άμεσο κόστος (lifetime analysis), το οποίο περιλαμβάνει τις επιμέρους δαπάνες κάθε μήνα ανά ασθενή (κόστος απόκτησης φαρμάκου, κόστος χορήγησης, κόστος παρακολούθησης, κ.α.) σε κάθε κατάσταση υγείας.

Για τον υπολογισμό των QALYs, πολλαπλασιάστηκε η κάθε χρονική διάρκεια παραμονής σε μία κατάσταση υγείας με την ποιοτική στάθμισή της (τιμή χρησιμότητας μεταξύ 0 και 1). Το άθροισμα αυτών μας έδωσε τα κερδισμένα QALYs από την νέα θεραπευτική παρέμβαση δαρολουταμίδη. Σχετικά με το ποσοστό των ατόμων που εισέρχονται στις πιθανές καταστάσεις υγείας του μοντέλου, χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τις καμπύλες Kaplan Meier της κλινικής μελέτης ARAMIS.



**Εικόνα 3.2**

### **Δομή καταστάσεων υγείας στο μοντέλο Markov της οικονομικής ανάλυσης**

Για τους σκοπούς σύγκρισης των δυο παρεμβάσεων, Darolutamide και ADT, υπολογίστηκε ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) ανά κερδισμένο QALY. Ο ICER προκύπτει από τον λόγο της διαφοράς του συνολικού κόστους προς τη διαφορά του κλινικού οφέλους των δύο θεραπευτικών παρεμβάσεων, σταθμισμένα με τις τιμές χρησιμότητας (QALY) που προέκυψαν από τη μελέτη των δυο θεραπειών.

Τέλος, εφόσον στην Ελλάδα δεν υπάρχουν οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες, σύμφωνα με τις συστάσεις του NICE στο Ηνωμένο Βασίλειο ορίστηκε ως ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης το 3.5%.

### 3.3.2 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και QoL

Τα δεδομένα της κλινικής αποτελεσματικότητας προέκυψαν από τα αποτελέσματα της μελέτης για την επιβίωση των ασθενών χωρίς μετάσταση (MFS) και της συνολικής επιβίωσης (OS), τα οποία δημοσιεύτηκαν στην πρωτογενή και τελική μελέτη ARAMIS, αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, το ποσοστό των ασθενών σε κάθε κατάσταση υγείας, για κάθε μηνιαίο κύκλο του μοντέλου, εκτιμήθηκαν αντλώντας στοιχεία από τις καμπύλες Kaplan-Meier MFS (πίνακας 3.2) και OS (πίνακας 3.3 για τους πρώτους 48 και 60 μήνες της μελέτης ARAMIS, αντίστοιχα, μέσω του προγράμματος WebPlotDigitizer.

**Πίνακας 3.2**  
**Ποσοστά ασθενών χωρίς μετάσταση (nmCRPC) για κάθε μήνα παρακολούθησης από την καμπύλη Kaplan-Meier MFS**

<b>Επιβίωση χωρίς μετάσταση (Metastasis-free Survival, MFS)</b>		
<b>Μήνες</b>	<b>Ομάδα Darolutamide</b>	<b>Ομάδα Placebo</b>
1	0,929	0,949
2	0,928	0,947
3	0,922	0,943
4	0,915	0,825
5	0,914	0,811
6	0,909	0,811
7	0,901	0,806
8	0,882	0,722
9	0,874	0,720
10	0,869	0,713
11	0,837	0,655
12	0,826	0,641
13	0,826	0,629
14	0,810	0,626
15	0,786	0,562
16	0,782	0,555
17	0,778	0,551
18	0,770	0,544
19	0,750	0,492
20	0,752	0,476

21	0,747	0,476
22	0,736	0,474
23	0,710	0,417
24	0,699	0,417
25	0,698	0,416
26	0,676	0,412
27	0,669	0,397
28	0,668	0,398
29	0,652	0,400
30	0,635	0,360
31	0,628	0,361
32	0,623	0,332
33	0,617	0,333
34	0,572	0,268
35	0,558	0,268
36	0,548	0,270
37	0,544	0,269
38-40	0,544	0
41	0,498	0
42-45	0,442	0
46-48	0	0

**Πίνακας 3.3**

**Ποσοστό επιβίωσης ασθενών για κάθε μήνα παρακολούθησης από την καμπύλη**

**Kaplan-Meier OS**

<b>Συνολική Επιβίωση (Overall Survival, OS)</b>		
<b>Μήνες</b>	<b>Ομάδα Darolutamide</b>	<b>Ομάδα Placebo</b>
1	0,999	0,999
2	0,996	0,996
3	0,997	0,997
4	0,992	0,992
5	0,987	0,987
6	0,986	0,986
7	0,985	0,985
8	0,983	0,983
9	0,980	0,980
10	0,975	0,975
11	0,970	0,970
12	0,962	0,962
13	0,958	0,958
14	0,956	0,956
15	0,950	0,950
16	0,941	0,941
17	0,938	0,931
18	0,935	0,918
19	0,929	0,901
20	0,926	0,894
21	0,920	0,887
22	0,916	0,879



23	0,909	0,873
24	0,900	0,862
25	0,899	0,850
26	0,895	0,844
27	0,890	0,833
28	0,880	0,830
29	0,877	0,822
30	0,873	0,814
31	0,860	0,807
32	0,849	0,794
33	0,842	0,782
34	0,839	0,776
35	0,835	0,767
36	0,826	0,768
37	0,824	0,762
38	0,822	0,743
39	0,820	0,741
40	0,811	0,734
41	0,806	0,726
42	0,802	0,726
43	0,798	0,716
44	0,788	0,685
45	0,772	0,681
46	0,763	0,634
47	0,733	0,600
48	0,711	0,590
49	0,700	0,550
50	0,699	0,549
51	0,696	0,549
52	0,696	0,550
53	0,698	0,550
54	0,699	0,547
55	0,641	0,547
56	0,641	0,550
57	0,583	0,549
58	0,584	0,549
59	0,583	0,550
60	0,583	0,550

Τα παραπάνω ποσοστά χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο Markov και σύμφωνα με αυτά προέκυψαν οι πιθανότητες μετάβασης των ασθενών από τη μία κατάσταση υγείας στην άλλη. Προκειμένου να γίνει η γενίκευση των αποτελεσμάτων (extrapolation) πέραν της χρονικής διάρκειας της μελέτης, υπολογίστηκαν οι πιθανότητες θανάτου και εξέλιξης της νόσου, για κάθε κύκλο του μοντέλου, μέχρι την ηλικία 100 ετών των ασθενών (lifetime analysis). Οι πιθανότητες αυτές υπολογίστηκαν από τον 60ο μήνα/κύκλο και για 324 μήνες/κύκλους (27 έτη), και παρουσιάζονται αναλυτικά για κάθε ομάδα θεραπείας στους

Πίνακες 3.4 και 3.5. Η πιθανότητα μετάβασης για τη χρονική διάρκεια πέραν του τέλους της κλινικής μελέτης θεωρήθηκε σταθερή σε κάθε κύκλο.

**Πίνακας 3.4**  
**Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για**  
**την ομάδα Darolutamide**

Μήνες/κύκλοι	nmCRPC→mCRPC	mCRPC→Death
0		
1	0,051	0,003
2	0,002	0,002
3	0,004	0,004
4	0,125	0,002
5	0,012	0,002
6	0,006	0,003
7	0,005	0,003
8	0,104	0,002
9	0,003	0,001
10	0,010	0,003
11	0,010	0,003
12	0,103	0,006
13	0,013	0,006
14	0,011	0,004
15	0,040	0,009
16	0,079	0,007
17	0,005	0,019
18	0,011	0,021
19	0,091	0,010
20	0,027	0,003
21	0,006	0,011
22	0,002	0,010
23	0,125	0,007
24	0,002	0,015
25	0,002	0,007
26	0,024	0,007
27	0,015	0,008
28	0,010	0,007
29	0,008	0,007
30	0,039	0,016
31	0,051	0,007
32	0,079	0,007
33	0,003	0,015
34	0,210	0,017
35	0,008	0,005
36	0,008	0,003
37	0,004	0,025
38	0,035	0,003
39	0,035	0,005
40	0,035	0,008

41	0,035	0,004
42	0,035	0,014
43	0,035	0,026
44	0,035	0,004
45	0,035	0,122
46	0,035	0,003
47	0,035	0,026
48	0,035	0,126
49-57	0,035	0,002
58	0,035	0,024
59	0,035	0,002
60	0,035	0,011
61-70	0,035	0,012
71-80	0,035	0,013
81-90	0,035	0,014
91-100	0,035	0,015
101-110	0,035	0,016
111-120	0,035	0,017
121-130	0,035	0,018
131-140	0,035	0,019
141-150	0,035	0,020
151-160	0,035	0,021
161-170	0,035	0,022
171-180	0,035	0,023
181-190	0,035	0,024
191-200	0,035	0,025
201-210	0,035	0,026
211-220	0,035	0,027
221-230	0,035	0,028
231-240	0,035	0,029
241-250	0,035	0,030
251-260	0,035	0,031
261-270	0,035	0,032
271-280	0,035	0,033
281-290	0,035	0,034
291-300	0,035	0,035
301-310	0,035	0,036
311-320	0,035	0,037
321-324	0,035	0,038

### Πίνακας 3.5

Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για  
την ομάδα Placebo

Μήνες/κύκλοι	nmCRPC→mCRPC	mCRPC→Death
0		
1	0,069	0,003
2	0,006	0,003
3	0,002	0,002
4	0,010	0,004
5	0,009	0,002

6	0,003	0,002
7	0,003	0,003
8	0,030	0,003
9	0,013	0,002
10	0,005	0,001
11	0,009	0,003
12	0,036	0,003
13	0,001	0,006
14	0,001	0,006
15	0,013	0,004
16	0,036	0,006
17	0,003	0,003
18	0,004	0,006
19	0,022	0,007
20	0,003	0,003
21	0,012	0,003
22	0,003	0,006
23	0,047	0,005
24	0,010	0,015
25	0,004	0,007
26	0,004	0,002
27	0,045	0,004
28	0,003	0,008
29	0,002	0,007
30	0,015	0,007
31	0,029	0,007
32	0,019	0,015
33	0,015	0,008
34	0,062	0,004
35	0,038	0,008
36	0,018	0,010
37	0,004	0,004
38	0,004	0,004
39	0,004	0,002
40	0,004	0,005
41	0,004	0,007
42	0,174	0,007
43	0,005	0,004
44	0,005	0,008
45	0,005	0,021
46	0,018	0,008
47	0,018	0,057
48	0,018	0,018
49	0,018	0,013
50	0,018	0,004
51	0,018	0,014
52	0,018	0,029
53	0,018	0,030
54	0,018	0,015
55	0,018	0,003
56	0,018	0,013
57	0,018	0,067
58	0,018	0,012

59	0,018	0,005
60	0,018	0,012
61-65	0,018	0,009
65-74	0,018	0,010
75-84	0,018	0,011
85-94	0,018	0,012
95-104	0,018	0,013
105-114	0,018	0,014
115-124	0,018	0,015
125-134	0,018	0,016
135-144	0,018	0,017
145-154	0,018	0,018
155-164	0,018	0,019
165-174	0,018	0,020
175-184	0,018	0,021
185-194	0,018	0,022
195-204	0,018	0,023
205-214	0,018	0,024
215-224	0,018	0,025
225-234	0,018	0,026
235-244	0,018	0,027
245-254	0,018	0,028
255-264	0,018	0,029
265-274	0,018	0,030
275-284	0,018	0,031
285-294	0,018	0,032
295-304	0,018	0,033
305-314	0,018	0,034
315-324	0,018	0,035

Η τιμή χρησιμότητας για την κατάσταση υγείας nmCRPC βασίστηκε στα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου EQ-5D-3L της μελέτης ARAMIS και υπολογίστηκε ίση με 0,813. Τα δεδομένα από το EQ-5D-3L δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας darolutamide και της ομάδας placebo. Σύμφωνα με την αξιολόγηση του NICE για τη χρήση της δαρολουταμίδης σε ασθενείς με nmCRPC (TA660), οι τιμές χρησιμότητας για την κατάσταση υγείας mCRPC από το EQ-5D-3L, βασίστηκαν σε ένα μικρό μέγεθος δείγματος και δεν θεωρήθηκαν αντιπροσωπευτικές, αφού τα δεδομένα συλλέχθηκαν σε αρχικό στάδιο της μελέτης. Η τιμή χρησιμότητας για την κατάσταση υγείας mCRPC λήφθηκε έπειτα από συστηματική βιβλιογραφική επισκόπηση. Συγκεκριμένα, για την κατάσταση υγείας mCRPC στο μοντέλο, χρησιμοποιήθηκε μια σταθμισμένη μέση τιμή χρησιμότητας ίση με 0,704. Η χρησιμότητα αυτή συσχετίστηκε με τη χρονική διάρκεια κάθε εναλλακτικής γραμμής θεραπείας και με τα μυοσκελετικά συμπτώματα (SSEs) που χαρακτηρίζουν το μεταστατικό στάδιο της

νόσου, σύμφωνα με τις αξιολογήσεις του NICE για τη χρήση ενζαλουταμίδης σε ασθενείς με nmCRPC(TA580) και mCRPC (TA377).

**Πίνακας 3.6**  
**Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας στο μοντέλο της οικονομικής ανάλυσης**

<b>Κατάσταση υγείας</b>	<b>Τιμές χρησιμότητας</b>
<b>Μη μεταστατικό στάδιο νόσου (nmCRPC)</b> <i>Όλες οι ομάδες θεραπείας</i>	0.813
<b>Μεταστατικό στάδιο νόσου (mCRPC)</b> <i>Όλες οι ομάδες θεραπείας</i>	0.704
<b>Θάνατος</b>	0

Στην παρούσα μελέτη θεωρήσαμε ότι οι τιμές χρησιμότητας σε κάθε κατάσταση υγείας του μοντέλου, είναι ίδιες μεταξύ των δυο ομάδων θεραπείας.

### 3.3.3 Εκτίμηση κόστους

Στην παρούσα ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας συγκρίνονται οι τιμές του συνολικού κόστους για κάθε ομάδα θεραπείας στις καταστάσεις υγείας του μοντέλου, εκτιμώνται τα οφέλη για την υγεία των ασθενών, και τέλος υπολογίζεται ο λόγος πρόσθετου κόστους/αποτελεσματικότητας (ICER).

Η ανάλυση διεξήχθη υπό την οπτική του αγοραστή υπηρεσιών υγείας στην Ελλάδα (ΕΟΠΥΥ) και περιλαμβάνονται μόνο τα άμεσα κόστη για την υγειονομική περίθαλψη των ασθενών με ευνοχοάντοχο PCa, που επιβαρύνουν το ΕΣΥ. Ως άμεσο κόστος θεωρείται το κόστος των πόρων που δεσμεύονται στο πλαίσιο της θεραπείας (π.χ. φάρμακα, εξοπλισμός, μισθοδοσία προσωπικού, αναλώσιμα, διαγνωστικές εξετάσεις κα).

Οι παράγοντες που συνθέτουν το κόστος των θεραπειών επιμερίστηκαν στις παρακάτω κατηγορίες κόστους, σύμφωνα με το μοντέλο της οικονομικής ανάλυσης που κατατέθηκε στον NICE το έτος 2020 από την εταιρεία Bayer:

- i. Κόστος θεραπείας
- ii. Κόστος επακόλουθης θεραπείας
- iii. Κόστος παρακολούθησης
- iv. Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών
- v. Κόστος παρηγορητικής θεραπείας

Διεξήχθη συστηματική έρευνα της βιβλιογραφίας, για τον εντοπισμό μελετών που αναφέρουν τις συνολικές δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη των ασθενών με ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη στην Ελλάδα, ωστόσο δεν βρέθηκαν επαρκή δεδομένα. Η παρούσα εργασία βασίστηκε σε ανασκόπηση ξενόγλωσσης βιβλιογραφίας. Οι σχετικές αναφορές που βρέθηκαν συνοψίζονται στον Πίνακα 3.9 και χρησιμοποιήθηκαν για τις υποθέσεις χρήσης των πόρων και τον σχεδιασμό του μοντέλου.

**Πίνακας 3.7**

**Περίληψη των μελετών που εντοπίστηκαν στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης**

Μελέτη	Χώρα	Πληθυσμός	Τύπος μελέτης	Αποτελέσματα
[ID1443] Darolutamide +ADT in nmCRPC Version 1.1 (NICE, 2020)	Ηνωμένο Βασίλειο	Ασθενείς με μη μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη, με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων	NICE Single Technology Appraisal - Company (Bayer) evidence submission template	Ο δείκτης πρόσθετου κόστους αποτελεσματικότητας (ICER) είναι £11.445 ανά κερδισμένο QALY καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών που έλαβαν darolutamide+ADT σε σύγκριση με την ADT. Το πρόσθετο κόστος της θεραπείας βρέθηκε £21.374, τα πρόσθετα κερδισμένα έτη ζωής (Life years gained, LYG) βρέθηκαν 2,37 και τα πρόσθετα QALYs υπολογίστηκαν 1,87.
Darolutamide with androgen	Ηνωμένο Βασίλειο	Ασθενείς με μη μεταστατικό ευνουχοάντοχο	Evidence Review Group	Προτάσεις και βελτιωμένες υποθέσεις από την

deprivation therapy for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer [ID1443]		καρκίνο του προστάτη, με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων	(ERG) report by University of Aberdeen HTA group	ERG για το μοντέλο της CEA για το προϊόν Nubeqa® από την εταιρεία Bayer. Σύμφωνα με τις νέες υποθέσεις στο μοντέλο, ο δείκτης πρόσθετου κόστους αποτελεσματικότητας (ICER) είναι £8.429 ανά κερδισμένο QALY καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών που έλαβαν darolutamide+ADT σε σύγκριση με την ADT.
---	--	--	--	---

Τα δημοσιευμένα στοιχεία της φαρμακευτικής εταιρείας Bayer προς τον φορέα NICE για το προϊόν Nubeqa® το 2020, καθώς επίσης και η σχετική αναφορά της ομάδας HTA του Πανεπιστημίου Aberdeen στο Ηνωμένο Βασίλειο, αποτέλεσαν τις βασικές μελέτες στις οποίες βασίστηκε ο σχεδιασμός της παρούσας εργασίας. Εφόσον η παρούσα ανάλυση πραγματοποιείται υπό την οπτική του ΕΟΠΥΥ, για τον υπολογισμό του κόστους των φαρμάκων και των υπηρεσιών υγείας σε κάθε κατάσταση υγείας του μοντέλου (nmCRPC, mCRPC), χρησιμοποιήθηκαν δημοσιευμένα στοιχεία για την Ελλάδα.

### **Κόστος θεραπείας**

Στο κόστος θεραπείας περιλαμβάνεται το κόστος απόκτησης και το κόστος χορήγησης του κάθε φαρμακευτικού σκευάσματος.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EAU και την αναφορά NICE Darolutamide [ID1443], η θεραπεία με ανδρογονικό αποκλεισμό (ADT) πραγματοποιείται και στις δυο ομάδες θεραπείας (darolutamide, placebo) με σκοπό την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών.

Μετά από επικοινωνία με αναπληρωτή καθηγητή Ουρολογίας και φαρμακοποιούς ιδιωτικών φαρμακείων στον νομό Αττικής, η βασική θεραπευτική κατηγορία ADT που συνταγογραφείται από Έλληνες ογκολόγους και ουρολόγους σε ασθενείς με nmCRPC, είναι οι LHRH αγωνιστές (leuprorelin, triptorelin, goserelin), ενώ σε μικρότερο ποσοστό



προτείνεται ο LHRH ανταγωνιστής, degarelix. Στην παρούσα ανάλυση θεωρούμε ότι η ADT στην ελληνική κλινική πρακτική εκπροσωπείται μόνο από τους LHRH αγωνιστές leuprorelin (40%), triptorelin (35%), goserelin (25%). Σύμφωνα με τη θετική λίστα φαρμάκων του Υπουργείου Υγείας (Αύγουστος 2018), στην Ελλάδα είναι διαθέσιμα φαρμακευτικά σκευάσματα δυο διαφορετικών φαρμακοτεχνικών μορφών (εμφύτευμα και ενέσιμο εναιώρημα) με τη δραστική ουσία leuprorelin. Για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας, θεωρήσαμε την ίδια συχνότητα συνταγογράφησης για τις δυο μορφές (20% leuprorelin εμφύτευμα, 20% leuprorelin ενέσιμο εναιώρημα).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η θεραπεία ADT θα εκπροσωπείται από ένα σταθμισμένο μέσο κόστος θεραπείας για κάθε ομάδα θεραπείας (darolutamide, placebo) σε κάθε κατάσταση υγείας του μοντέλου.

Το μοναδιαίο κόστος όλων των προϊόντων σύγκρισης λήφθηκε από την ιστοσελίδα “Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων” και το επικαιροποιημένο δελτίο τιμών φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης, όπως αυτό αναρτήθηκε στην ιστοσελίδα του Υπουργείου Υγείας στις 25-02-2021.

Σύμφωνα με τον «Κατάλογο Παθήσεων τα φάρμακα των οποίων χορηγούνται με μειωμένη ή μηδενική συμμετοχή του ασφαλισμένου», όπως αυτός αναρτήθηκε το 2019 στην ιστοσελίδα του Φαρμακευτικού Συλλόγου Αττικής, οι ασθενείς με διάγνωση «κακοήθες νεόπλασμα», λαμβάνουν τα σκευάσματα ADT από τα ιδιωτικά φαρμακεία με μηδενική συμμετοχή. Το κόστος των αποζημιούμενων σκευασμάτων, τα οποία διανέμονται από ιδιωτικά φαρμακεία της χώρας, υπολογίστηκε προσθέτοντας το αντίστοιχο ποσοστό μικτού κέρδους (markup) του φαρμακείου στη χονδρική τιμή του εκάστοτε προϊόντος.

Το κόστος χορήγησης των σκευασμάτων για υποδόρια χορήγηση (leuprorelin, goserelin), θα ισούται με την τιμή επίσκεψης σε ιατρό συμβεβλημένο με τον ΕΟΠΥΥ. Το ύψος της αποζημίωσης καθορίζεται σε 10€ ανά επίσκεψη. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα με τη δραστική ουσία triptorelin χορηγούνται ενδομυϊκώς. Κατά πλειοψηφία οι ασθενείς πραγματοποιούν οι ίδιοι τις ενδομυϊκές ενέσεις, έπειτα από την απαραίτητη εκπαίδευση από τον ιατρό τους. Το κόστος ενδομυϊκής χορήγησης στην παρούσα ανάλυση θεωρείται μηδενικό. Επίσης, το κόστος χορήγησης για όλα τα σκευάσματα που χορηγούνται από το στόμα θεωρείται μηδενικό.

**Πίνακας 3.8**  
**Κόστος ADT θεραπείας**

Φάρμακο	Περιεχόμενο συσκευασίας	Συνολική δόση ανά χορήγηση	Κόστος φαρμάκου (τιμή αποζημίωσης)	Συχνότητα χορήγησης	Κόστος χορήγησης	Κόστος/ μήνα
<b>Leuprorelin (εμφύτευμα)</b>	5MG/IMPLAN T/PF.SYR	5 mg/impl ant	148,74 €	Κάθε 3 μήνες	10€	59,58€
<b>Leuprorelin (ενέσιμο εναιώρημα)</b>	INJ.SUS 11,25MG/VIAL L	11,25 mg/vial	107,80 €	Κάθε 3 μήνες	10€	45,93€
<b>Triptorelin</b>	INJ.SUS 11,25MG/VIAL L BTx1VIAL	11,25 mg/vial	183,71 €	Κάθε 28 ημέρες	0€	196,83€
<b>Goserelin</b>	INJ.IMPL 10,8 MG/PF.SYR. BTx1PF.SYR	10,8 mg/pf. syr	204,06 €	Κάθε 3 μήνες	10€	78,02€
<b>Συνολικό κόστος ADT/μήνα</b>	103,56 €					

Κατά τη χρονική περίοδο διεξαγωγής της παρούσας μελέτης, το σκεύασμα Nubeqa® (δαρολουταμίδη) δεν είχε λάβει τιμή αποζημίωσης από τον ΕΟΠΥΥ. Θεωρούμε ότι το σκεύασμα δαρολουταμίδης θα διατίθεται στην Ελλάδα από τα φαρμακεία του ΕΟΠΥΥ, όπως και άλλα σκευάσματα για τη θεραπεία του ενουχοάντοχου καρκίνου του προστάτη π.χ. Xtandi® (ενζαλουταμίδη) και Zytiga® (αμπιρατερόνη). Ως τιμή αποζημίωσης του σκευάσματος δαρολουταμίδης θεωρήσαμε τη νοσοκομειακή τιμή του φαρμάκου, μειωμένη κατά 5%.

**Πίνακας 3.9**  
**Κόστος θεραπείας με δαρολουταμίδη**

Φάρμακο	Περιεχόμενο συσκευασίας	Συνολική δόση ανά χορήγηση	Κόστος φαρμάκου (τιμή αποζημίωσης)	Συχνότητα χορήγησης	Κόστος χορήγησης	Κόστος/ μήνα
<b>Darolutamide (Nubeqa®)</b>	300MG/TAB BTx112 δισκία	1200mg/ημέρα	2541,83€	Καθημερινά	0€	2723,38€

Για τον υπολογισμό του συνολικού μηνιαίου κόστους θεραπείας των ασθενών με nmCRPC στην ομάδα darolutamide, το κόστος θεραπείας ADT προστέθηκε στο κόστος θεραπείας του σκευάσματος δαρολουταμίδης (Nubeqa®).

### Πίνακας 3.10

Συνοπτικός πίνακας μηνιαίου συνολικού κόστους θεραπείας στην κατάσταση υγείας nmCRPC

MODEL ARM	nmCRPC
Ομάδα Darolutamide (darolutamide + ADT)	2826,94€
Ομάδα Placebo (placebo+ADT)	103,56 €

#### Κόστος επακόλουθης θεραπείας

Σύμφωνα με τον σχεδιασμό της κλινικής μελέτης ARAMIS, η δαρολουταμίδη χορηγείται μέχρι τη χρονική στιγμή της εξέλιξης της νόσου και τον εντοπισμό μετάστασης με κάποια μέθοδο απεικόνισης. Οι ασθενείς οι οποίοι μεταβαίνουν στην κατάσταση υγείας mCRPC του μοντέλου, περνούν από διαφορετικές γραμμές θεραπείας (1<sup>ης</sup> γραμμής, 2<sup>ης</sup> γραμμής, 3<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία). Δεδομένου ότι >80% των ασθενών που εισέρχονται στη θεραπεία 3ης γραμμής λαμβάνουν μόνο υποστηρικτική (ADT) ή καμία θεραπεία, στην παρούσα εργασία κατά τον υπολογισμό του κόστους επακόλουθης θεραπείας υπολογίστηκαν μόνο οι θεραπείες 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γραμμής.

Σύμφωνα με μελέτες σε ασθενείς με mCRPC μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη, η θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη και με ενζαλουταμίδη έδειξαν όφελος στη συνολική επιβίωση. Προς το παρόν δεν υπάρχει ένδειξη για τη βέλτιστη αλληλουχία αυτών των θεραπειών μετά από χημειοθεραπεία. Ο ανδρογονικός αποκλεισμός (ADT) συνεχίζει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς σε μεταστατικό στάδιο, σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία ή τα νεότερα φάρμακα ανδρογονικού αποκλεισμού (αμπιρατερόνη, ενζαλουταμίδη), επιφέροντας κλινικό όφελος για τους ασθενείς.

Το μοναδιαίο κόστος όλων των προϊόντων σύγκρισης λήφθηκε από την ιστοσελίδα “Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων” και το επικαιροποιημένο δελτίο τιμών φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης, όπως αυτό αναρτήθηκε στην ιστοσελίδα του Υπουργείου Υγείας στις 25-02-2021. Η χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη χορηγείται ενδονοσοκομειακά κάθε

3 μήνες, μέχρι και 6 κύκλους. Τα από του στόματος σκευάσματα με αμπιρατερόνη και ενζαλουταμίδη διανέμονται στους ασθενείς από τα φαρμακεία του ΕΟΠΥΥ. Το κόστος των σκευασμάτων δοσεταξέλης, αμπιρατερόνης και ενζαλουταμίδης υπολογίστηκε ίσο με τη νοσοκομειακή τιμή τους μειωμένη κατά 5%.

Καθώς δεν υπάρχει κάποιο ειδικό ΚΕΝ ειδικό για τη χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς στα νοσοκομεία του ΕΣΥ, στην παρούσα εργασία θεωρήσαμε ότι οι ασθενείς στη θεραπευτική γραμμή με δοσεταξέλη, κάνουν εισαγωγή με ημερήσιο νοσήλιο (παραμονή και ημερήσια φροντίδα 8 ωρών), στο οποίο περιλαμβάνονται όλες οι ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις. Η χορήγηση της δοσεταξέλης με ενδοφλέβια έγχυση πραγματοποιείται σε εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων. Για τη δόση χορήγησης της δοσεταξέλης  $75\text{mg}/\text{m}^2$ , ο υπολογισμός της επιφάνειας σώματος πραγματοποιήθηκε για άνδρα ασθενή 1.70 ύψος και 75kg βάρους. Το κόστος που συνδέεται με τη χορήγηση, την προκαταρκτική αγωγή (από του στόματος δεξαμεθαζόνη) και τη διάρκεια επίσκεψης, σύμφωνα με το κρατικό τιμολόγιο (ΠΔ 187/05, ΦΕΚ 231/Α/05) είναι ίσο με 40€.

**Πίνακας 3.11**

**Κόστος επακόλουθης θεραπείας στο στάδιο mCRPC**

Φάρμακο	Περιεχόμενο συσκευασίας	Συνολική δόση ανά χορήγηση	Κόστος συσκευασίας (τιμή αποζημίωσης)	Συχνότητα χορήγησης	Κόστος χορήγησης	Κόστος/μήνα
<b>Δοσεταξέλη</b> + <b>Πρεδνιζολόνη</b>	SOL.IN 10MG/ML BTx1VIALx8ML  + 30 x 5mg tablets	138,37mg (13,83ml)  + 10mg	54,68€  0,95€	Δοσεταξέλη Κάθε 3 εβδομάδες $75\text{mg}/\text{m}^2$ (6 κύκλοι)  Πρεδνιζολόνη 2 tabs/ημέρα	40€	201,05€
<b>Αμπιρατερόνη</b>  + <b>Πρεδνιζολόνη</b>	500MG x 60 δισκία  + 30 x 5mg tablets	1000mg  + 10mg	2397,83€  0,95€	Καθημερινά	0€	2399,72€
<b>Ενζαλουταμίδη</b>	40MG/TAB BT x112 δισκία	160mg	2261,66€	Καθημερινά	0€	2423,21€

Σύμφωνα με την αναφορά του NICE [ID1443] και του ERG του πανεπιστημίου Aberdeen, ο τρόπος κατανομής των ασθενών με mCRPC στις γραμμές της επακόλουθης θεραπείας στη μελέτη ARAMIS δεν ήταν αντιπροσωπευτικός της κλινικής πρακτικής του NHS (National Health Service) στο Ηνωμένο Βασίλειο. Επιπλέον, σύμφωνα με ειδικούς ιατρούς του συμβουλίου αξιολόγησης του NICE, η ενζαλουταμίδα δεν προτείνεται ως επακόλουθη θεραπεία για τους ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν δαρολουταμίδα. Στον Πίνακα 3.12 παρουσιάζονται οι δυο διαφορετικές προσεγγίσεις κατανομής των ασθενών με mCRPC στις επακόλουθες θεραπείες, σύμφωνα με τη μελέτη ARAMIS και την κλινική πρακτική στο NHS.

**Πίνακας 3.12**

**Κατανομή ασθενών στην επακόλουθη θεραπεία για την κατάσταση υγείας  
mCRPC**

Επακόλουθη θεραπεία	Ποσοστό ασθενών στην επακόλουθη θεραπεία-ARAMIS		Ποσοστό ασθενών στην επακόλουθη θεραπεία-NHS	
	Darolutamide+ADT	Placebo+ADT	Darolutamide+ADT	Placebo+ADT
Δοσεταξέλη	49%	51%	60%	10%
Αμπιρατερόνη	13%	18%	2.5%	42.5%
Ενζαλουταμίδα	18%	15%	0%	42.5%

Οι εναλλακτικές γραμμές θεραπείας (1<sup>ης</sup>, 2<sup>ης</sup> γραμμής) στην κατάσταση υγείας mCRPC, η κατανομή των ασθενών και ο χρόνος παραμονής τους σε αυτές, ανάλογα με την ομάδα θεραπείας τους στο μη μεταστατικό στάδιο, δύνανται να επηρεάσουν σημαντικά τον ICER της μελέτης. Σύμφωνα με έμπειρο ουρολόγο του ΕΣΥ για τις γραμμές επακόλουθης θεραπείας στην ελληνική κλινική πρακτική σε ασθενείς με μεταστατικό PCa, θεωρήσαμε στην παρούσα εργασία ότι τα ποσοστά κατανομής των Ελλήνων ασθενών ταυτίζονται με τα ποσοστά κατανομής των ασθενών στο NHS.

Το συνολικό κόστος επακόλουθης θεραπείας, σύμφωνα με το μοντέλο Markov της εταιρείας Bayer, είναι ένα σταθμισμένο μέσο κόστος των εναλλακτικών θεραπειών που χορηγούνται σε κάθε γραμμή θεραπείας. Στον Πίνακα 3.13 παρουσιάζεται το συνολικό κόστος επακόλουθης θεραπείας στην κατάσταση υγείας mCRPC, για κάθε ομάδα θεραπείας (darolutamide, placebo) του μοντέλου. Στο τελικό κόστος έχει προστεθεί και το κόστος της ADT, όπως υπολογίστηκε στον Πίνακα 3.8.

**Πίνακας 3.13**

**Συνολικό κόστος επακόλουθης θεραπείας για την κατάσταση υγείας mCRPC**

Επακόλουθη θεραπεία	Darolutamide+ADT		Placebo+ADT	
	%Ασθενών (πίνακας 3.12)	Κόστος θεραπείας (πίνακας 3.11)	%Ασθενών (πίνακας 3.12)	Κόστος θεραπείας (πίνακας 3.11)
<b>Δοσεταξέλη</b>	60%	201,05€	10%	201,05€
<b>Αμπιρατερόνη</b>	2.5%	2399,72€	42.5%	2399,72€
<b>Ενζαλουταμίδη</b>	0%	2423,21€	42.5%	2423,21€
<b>Συνολικό κόστος /μήνα</b>		<b>284,18€</b>		<b>2173,41€</b>

Ο χρόνος διάρκειας θεραπείας του χημειοθεραπευτικού σχήματος με δοσεταξέλη είναι 4,5 μήνες (6 κύκλοι θεραπείας, διάρκειας 3 εβδομάδων). Η χημειοθεραπεία μπορεί να παραταθεί σε ασθενείς με αποδεδειγμένη βιοχημική ή απεικονιστική ανταπόκριση. Σύμφωνα με την αναφορά NICE [ID1443], ο μέσος χρόνος θεραπείας με αμπιρατερόνη και ενζαλουταμίδη είναι 13,8 και 17,7 μήνες, αντίστοιχα. Η οξική αμπιρατερόνη και η ενζαλουταμίδη μπορούν να χορηγηθούν ως την κλινική ή απεικονιστική πρόοδο της νόσου.

#### **Κόστος παρακολούθησης**

Ο αριθμός των πόρων και η συχνότητα καταναλώσής τους διαφοροποιείται ανάλογα με την κατάσταση υγείας των ασθενών στο μοντέλο. Στην παρούσα εργασία θεωρήσαμε ότι οι ασθενείς των δυο ομάδων θεραπείας (darolutamide, placebo) κάνουν ισότιμη χρήση των πόρων για την παρακολούθηση της νόσου.

Οι ασθενείς στην κατάσταση υγείας nmCRPC βιώνουν ένα συνεχές άγχος για την εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων εντός διαιτίας διατρέχουν οι ασθενείς με PSADT $\leq$ 10 μήνες. Για τον εντοπισμό της μετάστασης στους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένους ιστούς, οι ασθενείς με nmCRPC υπόκεινται συχνά σε απλές διαγνωστικές εξετάσεις (π.χ. αιματολογικές εξετάσεις), αλλά και πιο ειδικές όπως είναι η μέτρηση των επιπέδων PSA, η μέτρηση τεστοστερόνης ορού, το σπινθηρογράφημα οστών, MRI ή CT θώρακα και άνω κοιλίας. Τα τελευταία χρόνια, η καινοτόμος μέθοδος απεικόνισης PET-CT προσφέρει το πλεονέκτημα του εντοπισμού λεμφαδενικών μεταστάσεων μικρής διαμέτρου.

Η μέτρηση της τεστοστερόνης του ορού πραγματοποιείται σε αύξηση της τιμής του PSA. Σύμφωνα με στοιχεία από την κλινική μελέτη ARAMIS, ο μέσος χρόνος διπλασιασμού του PSA ήταν 4,4 μήνες για την ομάδα darolutamide και 4,7 μήνες για την ομάδα placebo. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για τη συχνότητα διεξαγωγής της εξέτασης τεστοστερόνης στην κλινική πρακτική, στην παρούσα οικονομική ανάλυση θεωρήσαμε ότι για τους ασθενείς στην κατάσταση υγείας nmCRPC, το PSA διπλασιάζεται κατά μέσο όρο περίπου κάθε 5 μήνες.

Για την κατάσταση υγείας nmCRPC, η συχνότητα απεικονιστικών μεθόδων διάγνωσης (σπινθηρογράφημα οστών, αξονική τομογραφία) για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου στους ασθενείς του μοντέλου, διατηρήθηκε κάθε 16 εβδομάδες, σύμφωνα με τον σχεδιασμό της μελέτης ARAMIS. Για την κατάσταση υγείας mCRPC θεωρήσαμε ότι οι ασθενείς υπόκεινται στις αντίστοιχες εξετάσεις κάθε 3 μήνες (Lapini et al., 2019).

Τα στοιχεία για τη χρήση των υπηρεσιών υγείας που καταναλώνονται στις καταστάσεις υγείας nmCRPC και mCRPC, αντλήθηκαν από την αναφορά του NICE [ID1443] για το προϊόν Nubeqa® και από τα διαγνωστικά πρωτόκολλα για τον καρκίνο του προστάτη από τη Γενική Γραμματεία του Υπουργείου Υγείας (2018). Οι ασφαλιστικές τιμές των διαγνωστικών εξετάσεων λήφθηκαν από την ιστοσελίδα Γαληνός-Κωδικοί ιατρικών πράξεων Ε.Ο.Π.Υ.Υ.

**Πίνακας 3.14**

**Κόστος παρακολούθησης στην κατάσταση υγείας nmCRPC**

Χρήση Υπηρεσιών Υγείας	Συχνότητα χρήσης	Ασφαλιστική τιμή εξέτασης	Κόστος/μήνα Ομάδα Placebo	Κόστος/μήνα Ομάδα Darolutamide
PSA ορού	Κάθε 3 μήνες	14€	4,66€	4,66€
Μέτρηση τεστοστερόνης	Κάθε 5 μήνες	16€	3,20€	3,20€
Επίσκεψη στον γιατρό	Κάθε 3 μήνες	10€	3,33€	3,33€

Γενική εξέταση αίματος	Κάθε 3 μήνες	2,88€	0,96€	0,96€
Ηπατικά ένζυμα (SGPT, SGOT)	Κάθε 3 μήνες	8,98€	2,99€	2,99€
Σπινθηρογράφημα οστών (BS)	Κάθε 4 μήνες	25,83€	6,45€	6,45€
Αξονική τομογραφία άνω κοιλίας (CT)	Κάθε 4 μήνες	71,11€	17,77€	17,77€
<b>Συνολικό κόστος παρακολούθησης (nmCRPC)/μήνα</b>			<b>39,36 €</b>	<b>39,36 €</b>

**Πίνακας 3.15**

**Κόστος παρακολούθησης στην κατάσταση υγείας mCRPC**

Χρήση Υπηρεσιών Υγείας	Συχνότητα χρήσης	Ασφαλιστική τιμή εξέτασης	Κόστος/μήνα Ομάδα Placebo	Κόστος/μήνα Ομάδα Darolutamide
PSA ορού	Κάθε 2 μήνες	14€	7€	7€
Μέτρηση τεστοστερόνης	Κάθε 5 μήνες	16€	3,20€	3,20€
Επίσκεψη στον γιατρό	Κάθε μήνα	10€	10€	10€
Γενική εξέταση αίματος	Κάθε μήνα	2,88€	2,88€	2,88€
Ηπατικά ένζυμα (SGPT, SGOT)	Κάθε μήνα	8,98€	8,98€	8,98€
Σπινθηρογράφημα οστών (BS)	Κάθε 3 μήνες	25,83€	8,61	8,61
Αξονική τομογραφία (CT)	Κάθε 3 μήνες	71,11€	23,70	23,70



<b>Συνολικό κόστος παρακολούθησης (mCRPC)/μήνα</b>		<b>64,37 €</b>	<b>64,37 €</b>
--	--	----------------	----------------

### **Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών**

Στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την κλινική μελέτη ARAMIS μόνο για την κατάσταση υγείας nmCRPC, οι οποίες είχαν βαθμό σοβαρότητας 3 ή 4 και συχνότητα εμφάνισης  $\geq 5\%$ , είτε στην ομάδα darolutamide, είτε στην ομάδα placebo. Επίσης, συμπεριλήφθηκαν δυο μυοσκελετικά ανεπιθύμητα συμβάντα (SSEs), συγκεκριμένα το παθολογικό οστικό κάταγμα και η συμπίεση του νωτιαίου μυελού. Εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων για τη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών στην κατάσταση υγείας mCRPC, θεωρήσαμε ότι τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα SSEs στο μεταστατικό στάδιο της νόσου αναμένεται να έχουν μικρό αντίκτυπο στην τιμή του ICER.

Στο μοντέλο της παρούσας εργασίας θεωρήσαμε ότι οι ΑΕ και τα SSEs του Πίνακα 3.16 οδηγούν σε νοσηλεία. Οι τιμές για το κόστος διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών προήλθαν από τη Νέα Λίστα ΚΕΝ από 1/2/2012. Σύμφωνα με το ΦΕΚ 1702/Β/01.08.2011, στην έννοια του Κλειστού Ενοποιημένου Νοσηλίου περιλαμβάνεται κάθε ιατρική και νοσηλευτική προς τον άρρωστο συνδρομή που παρέχεται από το νοσοκομείο, καθώς και η σχετική δαπάνη που πραγματοποιείται για την παροχή των ανωτέρω υπηρεσιών. Για τα περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα, εκτός της κόπωσης και των SSEs, θεωρήσαμε ως χρόνο διάρκειας τις 10,5 ημέρες.

Τα δεδομένα της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών αφορούν την πρωτογενή ανάλυση της κλινικής μελέτης ARAMIS. Με εξαίρεση την ανεπιθύμητη ενέργεια «κόπωση», η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβάντων δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μεταξύ της πρωτογενούς και τελικής ανάλυσης.

**Πίνακας 3.16**  
**Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών**

ΑΕ/SSE	Τιμή ΚΕΝ	Κόστος ανά ημέρα	Διάρκεια ΑΕ/SSE (ημέρες)	Darolutamide+ADT % Συχνότητα εμφάνισης για όλη τη διάρκεια ζωής	Placebo+ADT % Συχνότητα εμφάνισης για όλη τη διάρκεια ζωής
Αναιμία	975€/20d	48,75	10,5	0,008	0,004
Αρθραλγία	1174€/7d	167,71	10,5	0,003	0,004
Οσφυϊκοί πόνοι	2716€/20d	135,8	10,5	0,004	0,002
Διάρροια	2000€/10d	200	10,5	-	0,002
Κόπωση	2716€/20d	135,8	91,25	0,004	0,009
Υπέρταση	1089€/6d	181,5	10,5	0,031	0,022
Ναυτία	200€/1d	200	10,5	0,002	-
Οξύ άλγος	2716€/20d	135,8	10,5	-	0,002
Κατακράτηση ούρων	296€/1d	296	10,5	0,016	0,020
Ουρολοίμωξη	250€/1d	250	10,5	0,006	0,005
Συμπίεση νωτιαίου μυελού	2716€/20d	135,8	30,42	0,002	0,002
Παθολογικό κάταγμα	2942 €/15d	196,13	30,42	-	0,002
<b>Συνολικό κόστος διαχείρισης ΑΕ-SSEs /μήνα</b>				<b>201,66€</b>	<b>267,92€</b>

Το SSE «παθολογικό οστικό κάταγμα» αντιπροσωπεύει όλα τα παρακάτω συμβάντα: τυχόν κατάγματα και εξαρθρώσεις, κατάγματα και εξαρθρώσεις άκρων, κατάγματα κρανίου, κατάγματα και εξαρθρώσεις οστών του προσώπου, κατάγματα και εξαρθρώσεις της σπονδυλικής στήλης και κατάγματα και εξαρθρώσεις θώρακα.

#### Συνολικό κόστος

Βάσει των συστάσεων του NICE, στην παρούσα οικονομική ανάλυση το κόστος και η αποτελεσματικότητα προεξοφλήθηκαν με ποσοστό 3,5% ανά έτος, ενώ στην ανάλυση

ευαισθησίας που ακολούθησε το ποσοστό αυτό διαφοροποιήθηκε με σκοπό να διερευνηθεί κατά πόσο τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα στις τιμές της εν λόγω παραμέτρου.

Τα επιμέρους, καθώς και τα συνολικά κόστη ανά ασθενή σε κάθε κατάσταση υγείας, για κάθε μηνιαίο κύκλο του μοντέλου και για τις δυο ομάδες θεραπείας, παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 3.17

**Πίνακας 3.17**

**Κόστος σε κάθε κατάσταση υγείας για κάθε ομάδα θεραπείας**

ΔΑΠΑΝΕΣ/ΜΗΝΑ	Darolutamide + ADT			Placebo + ADT		
	nmCRPC	mCRPC	Death	nmCRPC	mCRPC	Death
<b>Κόστος θεραπείας</b> (συμπεριλαμβάνεται η απόκτηση και η χορήγηση της αρχικής θεραπείας)	2826,94€	-	0	103,56€	-	0
<b>Κόστος παρακολούθησης</b>	39,36€	64,37€	0	39,36€	64,37€	0
<b>Κόστος επακόλουθης θεραπείας</b> (συμπεριλαμβάνεται η απόκτηση και η χορήγηση της επακόλουθης θεραπείας)	-	284,18€	0	-	2173,41€	0
<b>Κόστος διαχείρισης ΑΕ</b>	201,66€	0	0	267,92€	0	0
<b>Συνολικό κόστος</b>	<b>3067,96€</b>	<b>348,55€</b>	<b>0</b>	<b>410,84€</b>	<b>2237,78€</b>	<b>0</b>

**Κόστος παρηγορητικής θεραπείας**

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η παρηγορητική θεραπεία παρέχεται κατά τα τελευταία χρόνια της ζωής ενηλίκων και παιδιών, οι οποίοι πάσχουν από απειλητικές για τη ζωή ασθένειες. Η παρηγορητική θεραπεία βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους, οι οποίοι έρχονται αντιμέτωποι με σωματικές, ψυχολογικές και κοινωνικές προκλήσεις στα τελευταία στάδια της νόσου. Ειδικότερα για τους ασθενείς

σε τελευταίο στάδιο καρκίνου του προστάτη, η παρηγορητική φροντίδα περιλαμβάνει κυρίως τη διαχείριση του πόνου με φαρμακευτική θεραπεία και την ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς και του οικογενειακού του περιβάλλοντος από καταρτισμένο υγειονομικό προσωπικό, ψυχολόγους, κοινωνικούς λειτουργούς ή εθελοντές.

Το κόστος της παρηγορητικής φροντίδας σε αυτές τις ομάδες ασθενών κατά το τέλος της ζωής τους, είναι πολύ σημαντικό για το σύστημα υγείας και αποτελεί μέρος του συνολικού κόστους διαχείρισης μιας απειλητικής για τη ζωή νόσου, όπως ο καρκίνος. Ωστόσο, στην παρούσα εργασία δεν συμπεριλήφθηκε στον υπολογισμό του συνολικού κόστους, καθώς στην Ελλάδα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα

### 3.3.4 Αποτελέσματα της οικονομικής αξιολόγησης - Βασική ανάλυση

Βάσει των αποτελεσμάτων της οικονομικής αξιολόγησης με τη χρήση του μοντέλου Markov, προκύπτει πως το κόστος της θεραπείας με δαρολουταμίδη για κάθε ασθενή σε όλη τη διάρκεια ζωής του ανέρχεται στα 164.500€, ενώ το κόστος ενός ασθενή μόνο με τη θεραπεία ADT σε όλη τη διάρκεια ζωής ανέρχεται στα 127.386€. Η διαφορά ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές επιλογές είναι σημαντική και ως προς την αποτελεσματικότητα, καθώς η θεραπεία με δαρολουταμίδη σημειώνει 6,24 QALYs, ενώ η ADT 4,76 QALYs σε όλη τη διάρκεια της ανάλυσης. Επιπλέον, στην ανάλυση που πραγματοποιήθηκε υπολογίστηκε πως οι ασθενείς έζησαν κατά μέσο όρο 8,24 έτη όταν έλαβαν τη θεραπεία παρέμβασης (ομάδα darolutamide) και 6,44 έτη όταν έλαβαν ADT (ομάδα placebo).

Η διαφορά κόστους που προκύπτει ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας είναι 37.113€ και 1,48 QALYs στην αποτελεσματικότητα ανά ασθενή καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του (προεξόφληση 3,5% ετησίως,) με την παρέμβαση να οδηγεί σε υψηλότερο κόστος και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Τέλος, ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) υπολογίστηκε ίσος με 25.131,96€ ανά κερδισμένο QALY καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών.

### **Πίνακας 3.18** **Αποτελέσματα βασικής ανάλυσης**

Ομάδα θεραπείας	Συνολικό κόστος θεραπείας	LYG	QALYs	Incremental Cost	Incremental LYG	Incremental QALYs	ICER (€/κερδισμέ vo QALY)
<b>Darolutamide + ADT</b>	164.500€	8,25	6,24	37.113€	1,80	1,48	25.131,96
<b>Placebo +ADT</b>	127.386€	6,44	4,76				

Δεδομένου ότι για την Ελλάδα δεν υπάρχει οριοθετημένο κατώφλι αποδοχής ή απόρριψης μιας παρέμβασης για τη διαδικασία λήψης αποφάσεων σχετικά με τη διάθεση των οικονομικών πόρων, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αξιολογήθηκαν σύμφωνα με το βασικό κατώφλι που ορίζει ο NICE. Σύμφωνα με το NICE, το βασικό κατώφλι για να θεωρηθεί μια παρέμβαση αποτελεσματική είναι οι 20.000-30.000 €/QALY ή 23.698-35.548€/QALY, αντίστοιχα.

Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, η θεραπεία με δαρολουταμίδη φαίνεται να αποτελεί οικονομικά αποδοτική παρέμβαση για το ελληνικό ΕΣΥ στη θεραπεία ασθενών με μη μεταστατικό ενουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων, καθώς ο δείκτης ICER έχει τιμή 25.131,96€ ανά κερδισμένο QALY.

### 3.3.5 Ανάλυση ευαισθησίας

Δεδομένου ότι η παρούσα εργασία βασίστηκε σε ορισμένες παραδοχές για την υλοποίησή της, είναι απαραίτητο να γίνει μια ανάλυση ευαισθησίας με σκοπό να εξεταστεί η επίδραση μιας συγκεκριμένης μεταβλητής στα αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας, μεταβάλλοντας την τιμή της σε εύλογο εύρος τιμών και με όλες τις άλλες μεταβλητές να παραμένουν σταθερές στην αρχική τους τιμή.

Οι βασικές μεταβλητές που υποβλήθηκαν σε δοκιμή ήταν το % ποσοστό προεξόφλησης, η τιμή απόκτησης του σκευάσματος δαρολουταμίδης (Nubeqa®) και το κόστος της παρηγορητικής θεραπείας.

#### Ανάλυση ευαισθησίας 1: Αλλαγή ποσοστού προεξόφλησης σε 5%

Αλλάζοντας το προεξοφλητικό επιτόκιο σε 5% ετησίως (3,5% στη βασική ανάλυση), σημειώθηκε διαφορά στα αποτελέσματα των QALYs και του κόστους μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Επιπλέον, η τιμή του ICER αυξήθηκε στα 28.783,42€ ανά κερδισμένο QALY, ωστόσο η παρέμβαση παραμένει εντός των ορίων αποδοχής κατά NICE. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας 1 παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 3.19:

**Πίνακας 3.19**

**Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 1**

Ομάδα θεραπείας	Συνολικό κόστος θεραπείας	LYG	QALYs	Incremental Cost	Incremental LYG	Incremental QALYs	ICER (€/κερδισμένο QALY)
<b>Darolutamide + ADT</b>	154.872€	7,60	5,76	37.331€	1,57	1,30	28.783,42
<b>Placebo +ADT</b>	117.542€	6,03	4,46				

Ανάλυση ευαισθησίας 2: Αλλαγή ποσοστού προεξόφλησης σε 1,5%

Αλλάζοντας το προεξοφλητικό επιτόκιο σε 1,5% ετησίως (3,5% στη βασική ανάλυση), υπάρχει διαφορά στα αποτελέσματα τόσο των QALYs όσο και στο κόστος μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Επιπλέον, η τιμή του ICER μειώθηκε στα 20.655,62€ ανά κερδισμένο QALY. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας 1 παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 3.20:

**Πίνακας 3.20**

**Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 2**

Ομάδα θεραπείας	Συνολικό κόστος θεραπείας	LYG	QALYs	Incremental Cost	Incremental LYG	Incremental QALYs	ICER (€/κερδισμένο QALY)
<b>Darolutamide + ADT</b>	179.515€	9,29	7,01				

<b>Placebo +ADT</b>	142.832€	7,09	5,23	36.682,3 €	2,19	1,78	20.655,62
---------------------	----------	------	------	------------	------	------	-----------

Ανάλυση ευαισθησίας 3: Αύξηση 20% στην τιμή σκευάσματος δαρολουταμίδης (Nubeqa®)

Η δεύτερη παράμετρος που επιλέξαμε να μεταβάλλουμε για να εξετάσουμε τον αντίκτυπο στην τιμή του ICER είναι η τιμή του φαρμακευτικού σκευάσματος δαρολουταμίδης, δεδομένου ότι αποτελεί βασική παράμετρο στη δημιουργία του συνολικού κόστους της ομάδας της θεραπευτικής παρέμβασης (ομάδα darolutamide). Αυξάνοντας την τιμή του φαρμάκου κατά 20% της αρχικής νοσοκομειακής τιμής που χρησιμοποιήσαμε στη βασική οικονομική ανάλυση (2675,61€), τα κερδισμένα QALYs δεν μεταβλήθηκαν, ενώ η τιμή του ICER αυξήθηκε σημαντικά σε 35.809,19€ ανά κερδισμένο QALY. Σε αυτή την περίπτωση η παρέμβαση είναι μη αποδοτική για το σύστημα υγείας της Ελλάδας, καθώς υπερβαίνει το ανώτατο όριο αποδοχής που θέτει ο NICE. Η σημαντική μεταβολή στον ICER τονίζει την ευαισθησία που υπάρχει στον παράγοντα του κόστους του φαρμάκου. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 3.21:

**Πίνακας 3.21**

**Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 3**

<b>Ομάδα θεραπείας</b>	<b>Συνολικό κόστος θεραπείας</b>	<b>LYG</b>	<b>QALYs</b>	<b>Incremental Cost</b>	<b>Incremental LYG</b>	<b>Incremental QALYs</b>	<b>ICER (€/κερδισμένο QALY)</b>
<b>Darolutamide + ADT</b>	180.268€	8,25	6,24	52.880,8€	1,80	1,48	35.809,19
<b>Placebo +ADT</b>	127.387€	6,44	4,76				

Ανάλυση ευαισθησίας 4: Μείωση 20% στην τιμή σκευάσματος δαρολουταμίδης (Nubeqa®)

Στην περίπτωση της μείωσης της τιμής του φαρμάκου κατά 20% της αρχικής νοσοκομειακής τιμής που χρησιμοποιήσαμε στη βασική οικονομική ανάλυση

(2675,61€), τα κερδισμένα QALYs δεν μεταβλήθηκαν, ενώ σημειώθηκε μεγάλη μείωση στην τιμή του ICER σε 7.499,09€ ανά κερδισμένο QALY. Η σημαντική μεταβολή στον ICER τονίζει την ευαισθησία που υπάρχει στον παράγοντα του κόστους του φαρμάκου. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 3.22:

**Πίνακας 3.22**

**Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 4**

Ομάδα θεραπείας	Συνολικό κόστος θεραπείας	LYG	QALYs	Incremental Cost	Incremental LYG	Incremental QALYs	ICER (€/κερδισμένο QALY)
<b>Darolutamide + ADT</b>	138.461€	8,25	6,24	11.074,2€	1,80	1,48	7.499,09
<b>Placebo +ADT</b>	127.387€	6,44	4,76				

Ανάλυση ευαισθησίας 5: Προσθήκη του κόστους παρηγορητικής θεραπείας στον υπολογισμό του συνολικού κόστους ανά ασθενή ανά μήνα.

Στη βασική οικονομική ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκε το κόστος παρηγορητικής θεραπείας κατά τον υπολογισμό του συνολικού κόστους για κάθε ασθενή ανά μήνα, εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων στην Ελλάδα. Στην περίπτωση αυτή εξετάσαμε την ευαισθησία του ICER όταν συνυπολογίζεται το κόστος της παρηγορητικής θεραπείας στο μοντέλο ανάλυσης, χρησιμοποιώντας στοιχεία από ξένη βιβλιογραφία. Το κόστος της παρηγορητικής θεραπείας κατά το τελευταίο έτος ζωής των ασθενών με καρκίνο του προστάτη, ανέρχεται συνολικά στις £14,859, ή αλλιώς στα 1455€ ανά ασθενή για κάθε μήνα (Round et al., 2015). Τα κερδισμένα QALYs δεν μεταβλήθηκαν, ενώ σημειώθηκε μεγάλη μείωση στη διαφορά του κόστους και στην τιμή του ICER, ο οποίος υπολογίστηκε 3.811,26€ ανά κερδισμένο QALY. Η σημαντική μεταβολή στον ICER τονίζει την ευαισθησία που υπάρχει στον παράγοντα της ενσωμάτωσης του κόστους της παρηγορητικής θεραπείας. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 3.23:



Πίνακας 3.23

Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 5

Ομάδα θεραπείας	Συνολικό κόστος θεραπείας	LYG	QALYs	Incremental Cost	Incremental LYG	Incremental QALYs	ICER (€/κερδισμένο QALY)
<b>Darolutamide + ADT</b>	327.116€	8,25	6,24	5.628,25€	1,80	1,48	3.811,26
<b>Placebo +ADT</b>	321.488€	6,44	4,76				

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, γίνεται σαφές ότι ο ICER δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από την μεταβολή στο προεξοφλητικό επιτόκιο. Είναι όμως ευαίσθητος στις μεταβολές τις τιμής του φαρμάκου και στην προσθήκη του κόστους της παρηγορητικής θεραπείας κατά τον υπολογισμό του συνολικού κόστους της παρούσας οικονομικής ανάλυσης.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

#### 4.1 Συζήτηση

Η παρούσα διπλωματική εργασία είχε ως σκοπό τη μελέτη της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας του φαρμακευτικού σκευάσματος δαρολουταμίδης, χορηγούμενο σε συνδυασμό με ADT, έναντι της μονοθεραπείας με ADT σε άνδρες με μη μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (nmCRPC) και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστατικής νόσου. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε για το ελληνικό σύστημα υγείας, υπό την οπτική του αγοραστή των υπηρεσιών υγείας (ΕΟΠΥΥ).

Η θεραπεία με δαρολουταμίδα φαίνεται να αυξάνει τον μέσο χρόνο επιβίωσης των ασθενών με nmCRPC στο μη μεταστατικό στάδιο (MFS) της νόσου, ενώ παράλληλα βελτιώνει τη συνολική τους επιβίωση (OS), συγκριτικά με την ομάδα ADT. Επίσης, το προφίλ ασφάλειας της δαρολουταμίδης φαίνεται να είναι παρόμοιο με της ADT. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας υπολογίστηκε σε όρους προσδόκιμου επιβίωσης σταθμισμένου για ποιότητα ζωής (QALY). Η τιμή χρησιμότητας για την κατάσταση υγείας nmCRPC βασίστηκε στα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου EQ-5D-3L της μελέτης ARAMIS και υπολογίστηκε ίση με 0,813, ενώ η μέση τιμή χρησιμότητας για τους ασθενείς στο μεταστατικό στάδιο (mCRPC) ισούται με 0,704. Οι τιμές αυτές αντλήθηκαν από την αντίστοιχη αναφορά του NICE [ID1443]. Για την εκτίμηση του κόστους υπολογίστηκαν τα άμεσα ιατρικά κόστη, ταξινομημένα σε κατηγορίες όπως αυτές περιγράφονται στην αναφορά του NICE. Εν συνεχεία, τα κόστη προσαρμόστηκαν στην κλινική πρακτική του ελληνικού συστήματος υγείας, καθώς και σε δεδομένα ελληνικών τιμών.

Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε μοντέλο Markov, το οποίο ακολούθησε την πορεία των ασθενών σε μηνιαίους κύκλους, για όλη τη διάρκεια ζωής τους. Ο χρονικός ορίζοντας του μοντέλου ορίστηκε στους 324 μήνες (27 έτη ζωής). Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης 3,5%.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι το δια βίου κόστος της ομάδας παρέμβασης (Darolutamide+ADT) εκτιμήθηκε στα 164.500€/ασθενή και της ομάδας

ελέγχου (placebo+ADT) στα 127.386€/ασθενή. Η αποτελεσματικότητα, εκτιμήθηκε στα 6,24/QALY και 4,76/QALY ανά ασθενή σε κάθε ομάδα αντίστοιχα. Οι διαφορές που προέκυψαν ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας του μοντέλου είναι 37.113€ στο κόστος και 1,48 QALYs στην αποτελεσματικότητα. Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) υπολογίστηκε σε 25.131,96 € ανά κερδισμένο QALY καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Σύμφωνα με το κατώφλι που ορίζει ο NICE, η τιμή αυτή είναι αποδεκτή προκειμένου η παρέμβαση να αποτελέσει μια οικονομικά αποδοτική επιλογή για τους ασθενείς με nmCRPC στο σύστημα υγείας της Ελλάδας.

Τέλος, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις ευαισθησίας, οι οποίες ανέδειξαν διαφορές στο κόστος και τον ICER, με μικρή ή καμία επιρροή στην αποτελεσματικότητα. Συγκεκριμένα, διερευνήθηκαν μεταβολές στην τιμή του φαρμάκου (20% αύξηση και 20% μείωση), στο ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης (1,5% και 5%) και στην τιμή του κόστους παρηγορητικής θεραπείας στο τέλος της ζωής των ασθενών, σε σχέση με τις τιμές που λήφθηκαν κατά τη βασική έρευνα. Ο ICER δεν ήταν ευαίσθητος στις μεταβολές τιμής του ποσοστού προεξόφλησης, αλλά αποδείχτηκε πολύ ευαίσθητος στην τιμή του σκευάσματος Nubeqa® και στην τιμή του κόστους παρηγορητικής θεραπείας.

## 4.2 Περιορισμοί της μελέτης

Κάθε μελέτη η οποία στηρίζεται σε κάποιο υπόδειγμα ή αναφορά, συνοδεύεται από ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι αφορούν τις υποθέσεις που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διεξαγωγή της. Στην παρούσα ανάλυση ορισμένες παράμετροι διαμορφώθηκαν σύμφωνα με κάποιες παραδοχές που έγιναν. Στην περίπτωση που αυτές οι παραδοχές αποκλίνουν σημαντικά από την πραγματικότητα, είναι πιθανόν να επηρεάσουν τα τελικά αποτελέσματα της έρευνας. Κάθε μορφή αβεβαιότητας που προέκυψε στην παρούσα ανάλυση, αντιμετωπίστηκε με την κατάλληλη τεκμηρίωση και με την ανάλυση ευαισθησίας.

Για παράδειγμα, όπως ορίστηκε αρχικά, η παρούσα ανάλυση πραγματοποιήθηκε υπό το πρίσμα του ΕΟΠΥΥ. Κατά συνέπεια, κατά τον υπολογισμό του συνολικού κόστους δεν λήφθηκε υπόψιν το έμμεσο κόστος (πχ μείωση παραγωγικότητας του ασθενή), παρά μόνο το άμεσο κόστος για την ομάδα ελέγχου και την ομάδα παρέμβασης.

Η έλλειψη μακροπρόθεσμων δεδομένων για τη συνολική επιβίωση των ασθενών στην κλινική μελέτη ARAMIS, δημιούργησε αβεβαιότητα στην ανάλυση. Ωστόσο, αυτή αντιμετωπίστηκε με κατάλληλες υποθέσεις που λήφθηκαν για να πραγματοποιηθεί η γενίκευση των αποτελεσμάτων (extrapolation) στην ανάλυσή μας.

Τέλος, η τιμή χρησιμότητας για την κατάσταση υγείας mCRPC στο μοντέλο βασίστηκε σε βιβλιογραφικές πηγές της αναφοράς του NICE, στις οποίες η αποτίμηση της ποιότητας ζωής είχε πραγματοποιηθεί αμέσως μετά τη διάγνωση της μετάστασης. Συνεπώς, ενδέχεται η τιμή χρησιμότητας για τους ασθενείς στο μεταστατικό στάδιο να είχε υπερεκτιμηθεί και να μην είναι αντιπροσωπευτική για όλη τη διάρκεια παραμονής τους σε αυτή την κατάσταση υγείας, καθώς ιδιαίτερα προς τα τελευταία έτη ζωής οι ασθενείς χρειάζονται να λάβουν παρηγορητική θεραπεία. Ο περιορισμός που αφορά στην παρηγορητική θεραπεία αντιμετωπίστηκε στην ανάλυση ευαισθησίας.

#### **4.3 Σύγκριση με άλλες μελέτες**

Έως το χρονικό σημείο ολοκλήρωσης της παρούσας διπλωματικής εργασίας, δεν βρέθηκαν δημοσιευμένες οικονομικές μελέτες για τη θεραπεία με δαρολουταμίδα σε ασθενείς με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη για τον Ελληνικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, η θεραπεία με δαρολουταμίδα στους ασθενείς με nmCRPC και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων, θεωρείται οικονομικά αποδοτική παρέμβαση για το ελληνικό Εθνικό Σύστημα Υγείας (ICER 25.131,96 € ανά κερδισμένο QALY). Έπειτα από βιβλιογραφική αναζήτηση, βρέθηκαν δημοσιευμένες οικονομικές αναλύσεις για τη θεραπεία με δαρολουταμίδα σε άλλες χώρες, τα συμπεράσματα των οποίων παρουσιάζονται παρακάτω.

Στην αξιολόγηση του NICE [ID1443], ο ICER που κατέθεσε η εταιρεία Bayer για το φαρμακευτικό σκεύασμα με δαρολουταμίδα (Nubeqa®), υπολογίστηκε ίσος με £11.445 ανά κερδισμένο QALY, ή αλλιώς 13.570,71€/QALY. Στην ίδια έκθεση του NICE, περιλαμβάνεται η μελέτη της ομάδας αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας του πανεπιστημίου Aberdeen. Μέσω της ενσωμάτωσης νέων υποθέσεων και προτάσεων της ομάδας στο αρχικό μοντέλο της CEA από την εταιρεία Bayer, ο ICER προέκυψε ίσος με £8.429 ανά κερδισμένο QALY, ή αλλιώς 9994,54€/QALY. Σε αυτές τις δυο περιπτώσεις μελετών στο Ηνωμένο Βασίλειο, η θεραπεία με δαρολουταμίδα σε ασθενείς με nmCRPC

αποδείχθηκε οικονομικά αποδοτική, καθώς η τιμή του ICER είναι κάτω από τα αναφερόμενα κατώτατα όρια αποδοχής από τον NICE (20.000-30.000 £/QALY) για τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

Στην αναφορά της επιτροπής ειδικών για τα φαρμακευτικά σκευάσματα Ογκολογίας του Καναδά (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR), ο ICER προέκυψε ίσος με \$141.069 ή αλλιώς 121.639,57€ ανά κερδισμένο QALY. Η επιτροπή αποφάνθηκε ότι στη δεδομένη τιμή του σκευάσματος (\$3,174.53), η θεραπεία με δαρολουταμίδη δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική παρέμβαση για το σύστημα υγείας του Καναδά, σε σύγκριση με την ADT. Ομοίως, σύμφωνα με μελέτη του φορέα NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE) της Ιρλανδίας, η δαρολουταμίδη δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική θεραπεία σε σχέση με την ADT, καθώς ο ICER προέκυψε ίσος με 129.510€ ανά κερδισμένο QALY, δηλαδή πολύ υψηλότερος συγκριτικά με το κατώφλι που είχε οριστεί (20.000-45.000€/QALY).

Οι διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων των παραπάνω οικονομικών αναλύσεων και της παρούσας εργασίας, οφείλονται πιθανότατα στον διαφορετικό τρόπο τιμολόγησης των υπηρεσιών υγείας, σε διαφοροποιήσεις στις κατευθυντήριες γραμμές της διάγνωσης και θεραπείας των ασθενών σε κάθε χώρα, καθώς επίσης και στις διαφορετικές παραδοχές της εκάστοτε ομάδας αναλυτών.

#### **4.4 Συμπεράσματα**

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τον δεύτερο πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο στον ανδρικό πληθυσμό παγκοσμίως. Ο επιπολασμός του καρκίνου του προστάτη, καθώς και το κόστος που συνοδεύει τη διαχείριση της νόσου, αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στο μέλλον, εξαιτίας της αύξησης του προσδόκιμου ζωής, της βελτίωσης των διαγνωστικών μεθόδων και του βαθμού καινοτομίας των νέων θεραπειών.

Τόσο οι ίδιοι οι ασθενείς, όσο και οι θεράποντες ιατροί τους, αναδεικνύουν την αναγκαιότητα για νέες θεραπείες, με μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σχέση με την βασική θεραπεία καταστολής ανδρογόνων (ADT), οι οποίες θα στοχεύουν στο πρώιμο, μη μεταστατικό στάδιο του καρκίνου του προστάτη, με στόχο την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου. Το μεταστατικό στάδιο του καρκίνου του προστάτη συνοδεύεται από υψηλό κόστους θεραπείες, χαμηλό προσδόκιμο ζωής και αρνητικό αντίκτυπο στην

ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους, κυρίως εξαιτίας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της φαρμακευτικής τους αγωγής. Επίσης, σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών, το μηνιαίο συνολικό κόστος των υπηρεσιών υγείας για τη διαχείριση ασθενών με mCRPC ήταν από δυο έως πέντε φορές μεγαλύτερο από το κόστος διαχείρισης των ασθενών με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη.

Όλα τα παραπάνω συντέλεσαν στην ενίσχυση της ανάγκης για την εισαγωγή νέων θεραπευτικών επιλογών για τους ασθενείς με nmCRPC, με σκοπό την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Από το έτος 2018 έως σήμερα, έχουν λάβει έγκριση τρία νέα φαρμακευτικά σκευάσματα για τη θεραπεία ασθενών με nmCRPC (απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη, δαρολουταμίδη) με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης κλινικής αποτελεσματικότητας και τοξικότητας από τη μακροχρόνια χρήση των νέων θεραπειών, καθώς και των σχετικών οικονομικών επιπτώσεων στα συστήματα υγείας.

Στο πλαίσιο της περιστολής των δαπανών και των νέων μεταρρυθμίσεων στον τομέα της υγείας της Ελλάδας, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή οικονομικών αξιολογήσεων των νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων, προκειμένου να επιλέγονται μόνο όσες αποδεδειγμένα μεγιστοποιούν το επίπεδο οφέλους για τον ασθενή, φέροντας τη μικρότερη δυνατή επιβάρυνση κόστους για τον υγειονομικό τομέα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης, η προσθήκη δαρολουταμίδης στην ADT αυξάνει το χρόνο παραμονής στο στάδιο χωρίς μετάσταση, οδηγεί στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, ενώ σύμφωνα με τα όρια αποδοχής του NICE, αποτελεί μια οικονομικά αποδοτική θεραπεία για το ελληνικό σύστημα υγείας.





## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Ελληνική

Κυριόπουλος Γ., Αθανασάκης Κ., Καραμπλή Ε., Μανιάς Ν., Μυλωνά Κ., Παβή Ε. κ.α. (2015). Διαχείριση και Αξιολόγηση της Φαρμακευτικής Καινοτομίας στην Ελλάδα, Εκδόσεις Καστανιώτη, Αθήνα

Κυριόπουλος Γ., Κορνάρου Ε., Παπαρίζος Β. (1993). Οικονομικά και Διαχείριση του AIDS στην Ελλάδα, Κέντρο Κοινωνικών Επιστημών της Υγείας, Αθήνα

Πολύζος Ν. (2014). Διοίκηση και Οργάνωση Υπηρεσιών Υγείας, Εκδόσεις Κριτική, Αθήνα

Τούντας Γ.(2008). Υπηρεσίες Υγείας, Εκδόσεις Οδυσσέας, Αθήνα

Τούντας Γ., Κυριόπουλος Γ., Λιονής Χ., Νεκτάριος Μ., Υφαντόπουλος Γ., Σουλιώτης Κ. κ.α. (2020). Το Νέο ΕΣΥ: Η Ανασυγκρότηση Του Εθνικού Συστήματος Υγείας, Εκδόσεις διαΝΕΟσις, Αθήνα

### Ξενόγλωσση

Akaza, H., Procopio, G., Pripatnanont, C., Facchini, G., Fava, S., Wheatley, D., Leung, K.C., Butt, M., Silva, A., Castillo, L., Karavasilis, V., Özatilgan, A., Hitier, S., Ecstein-Fraisse, E.B., Özgüroğlu, M., 2018. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy: Treatment Patterns From the PROXIMA Prospective Registry. *J. Glob. Oncol.* 1–12. <https://doi.org/10.1200/JGO.18.00009>

Arya, M., Shergill, I.S., Grange, P., Emberton, M., 2008. Hormone therapy: a revolution in understanding prostate cancer. *Lancet Oncol.* 9, 1112. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70282-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70282-1)

Bayer, 2021. A Multinational, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Efficacy and Safety Study of Darolutamide (ODM-201) in Men With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (Clinical trial registration No. NCT02200614). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Brown, M.M., Brown, G.C., Sharma, S., Landy, J., 2003. Health care economic analyses and value-based medicine. *Surv. Ophthalmol.* 48, 204–223. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(02\)00457-5](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(02)00457-5)

Carta, A., Conversano, C., 2020. On the Use of Markov Models in Pharmacoeconomics: Pros and Cons and Implications for Policy Makers. *Front. Public Health* 8, 569500. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.569500>

Carter, H.B., Piantadosi, S., Isaacs, J.T., 1990. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J. Urol.* 143, 742–746. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)40078-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)40078-4)

Cassell A, Yunusa B, Jalloh M, Mbodji MM, Diallo A, Ndoye M, et al., 2019. A Review of Localized Prostate Cancer: An African Perspective. *World J Oncol.* 2019 Oct;10(4–5):162–8

Chen, Y.-C., Page, J.H., Chen, R., Giovannucci, E., 2008. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *The Prostate* 68, 1582–1591. <https://doi.org/10.1002/pros.20825>

Crawford, E.D., Heidenreich, A., Lawrentschuk, N., Tombal, B., Pompeo, A.C.L., Mendoza-Valdes, A., Miller, K., Debruyne, F.M.J., Klotz, L., 2019. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 22, 24–38. <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0079-0>

Culyer, A., 2009. *Deliberative Processes in Decisions about Health Care Technologies* Available from: <https://www.ohe.org/publications/deliberative-processes-decisions-about-health-care-technologies>

Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, et al., 1997. *Methods for the economic evaluation of healthcare programmes.* 2nd edn. New York: Oxford University Press

EUnetHTA. 2015. “Methods for Health Economic Evaluations.” *Microelectronics Journal* 17(May): 45

Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I. et al. *Global cancer observatory: cancer tomorrow.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Internet] Accessed 11 September 2021, Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>

Fizazi, K., Shore, N., Tammela, T.L., Ulys, A., Vjaters, E., Polyakov, S., Jievaltas, M., Luz, M., Alekseev, B., Kuss, I., Kappeler, C., Snapir, A., Sarapohja, T., Smith, M.R., 2019. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 380, 1235–1246. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671>

Fizazi, K., Shore, N., Tammela, T.L., Ulys, A., Vjaters, E., Polyakov, S., Jievaltas, M., Luz, M., Alekseev, B., Kuss, I., Le Berre, M.-A., Petrenciuc, O., Snapir, A., Sarapohja, T., Smith, M.R., 2020. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N. Engl. J. Med.* 383, 1040–1049. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001342>

Fizazi, K., Smith, M.R., Tombal, B., 2018. Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer. *Clin. Genitourin. Cancer* 16, 332–340. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.07.017>

Fortuin, A., Rooij, M. de, Zamecnik, P., Haberkorn, U., Barentsz, J., 2013. Molecular and functional imaging for detection of lymph node metastases in prostate cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 13842–13875. <https://doi.org/10.3390/ijms140713842>

Freedland, S.J., Pilon, D., Bhak, R.H., Lefebvre, P., Li, S., Young-Xu, Y., 2020. Predictors of survival, healthcare resource utilization, and healthcare costs in veterans with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 38, 930.e13-930.e21. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.07.002>

Gandaglia, G., Abdollah, F., Schiffmann, J., Trudeau, V., Shariat, S.F., Kim, S.P., Perrotte, P., Montorsi, F., Briganti, A., Trinh, Q.-D., Karakiewicz, P.I., Sun, M., 2014. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *The Prostate* 74, 210–216. <https://doi.org/10.1002/pros.22742>

Getzen TE., 2003. *Health Economics: Fundamentals and Flow of Funds*. Wiley.

Ghabili, K., Tosoian, J.J., Schaeffer, E.M., Pavlovich, C.P., Golzari, S.E.J., Khajir, G., Andreas, D., Benzon, B., Vuica-Ross, M., Ross, A.E., 2016. The History of Prostate Cancer From Antiquity: Review of Paleopathological Studies. *Urology* 97, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.08.032>

Guinness, L., Wiseman, V. (Eds.), 2011. *Introduction to Health Economics (Understanding Public Health)*, 2nd Edition, 2nd edition. ed. Open University Press, Maidenhead, Berkshire.

Gustavsen, G., Gullet, L., Cole, D., Lewine, N., Bishoff, J.T., 2020. Economic burden of illness associated with localized prostate cancer in the United States. *Future Oncol.* 16, 4265–4277. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0639>

Harnden, P., Shelley, M.D., Coles, B., Staffurth, J., Mason, M.D., 2007. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 8, 411–419. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70136-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70136-5)

Haycox, A. & Martin, A., 2009. What is health economics? London: Hayward Medical Communications. Available at: <http://www.whatisseries.co.uk/>

Herr, H.W., O’Sullivan, M., 2000. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J. Urol.* 163, 1743–1746.

Hoffman, R.M., Gilliland, F.D., Eley, J.W., Harlan, L.C., Stephenson, R.A., Stanford, J.L., Albertson, P.C., Hamilton, A.S., Hunt, W.C., Potosky, A.L., 2001. Racial and Ethnic Differences in Advanced-Stage Prostate Cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 93, 388–395. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.5.388>

Holm M, Doveson S, Lindqvist O, Wennman-Larsen A, Fransson P., 2018. Quality of life in men with metastatic prostate cancer in their final years before death – a retrospective analysis of prospective data. *BMC Palliat Care.*, Dec 3;17:126.

Hurley J., 2000. An overview of the normative economics of the health sector. Elsevier; p. 55–118. Available from: <https://econpapers.repec.org/bookchap/eeeheachp/1-02.htm>

IIASA Annual Report 2020 - Annual Report - IIASA, <https://iiasa.ac.at/web/home/resources/publications/annual-report/ar.html>

Jo C., 2014. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol.*, Dec;20(4):327–37.

Kahle W., Leonhardt H., Platzer W., 1985. Εγχειρίδιο Ανατομικής του Ανθρώπου με έγχρωμο άτλαντα (ΔΕΥΤΕΡΟΣ ΤΟΜΟΣ-Εσωτερικά Όργανα), Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα

Kalish, L.A., McDougal, W.S., McKinlay, J.B., 2000. Family history and the risk of prostate cancer. *Urology* 56, 803–806. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(00\)00780-9](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(00)00780-9)

Kapoor, V., McCook, B.M., Torok, F.S., 2004. An introduction to PET-CT imaging. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 24, 523–543. <https://doi.org/10.1148/rg.242025724>

Kheirandish, P., Chinegwundoh, F., 2011. Ethnic differences in prostate cancer. *Br. J. Cancer* 105, 481–485. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.273>

Kirby, M., Hirst, C., Crawford, E.D., 2011. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 65, 1180–1192. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x>

Lapini, A., Caffo, O., Pappagallo, G., Iacovelli, R., D'Angelillo, R.M., Vavassori, V., Ceccarelli, R., Bracarda, S., Jereczek-Fossa, B.A., Da Pozzo, L., Conti, G.N., 2019. Monitoring Patients with Metastatic Hormone-Sensitive and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multidisciplinary Consensus Document. *Cancers* 11, 1908. <https://doi.org/10.3390/cancers11121908>

Liede, A., Günther, O., Bennett, B., Wong, S., 2012. 902P - Prevalence of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Europe. *Ann. Oncol., Abstract Book of the 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September - 2 October 2012* 23, ix298. [https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(20\)33530-4](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)33530-4)

Makhani, L.A., Moran, V., Sadique, Z., Singh, N.S., Reville, P., Roberts, B., 2020. Examining the use of economic evaluations in health-related humanitarian programmes in low- and middle-income countries: a systematic review. *Health Policy Plan.* 35, 210–218. <https://doi.org/10.1093/heapol/czz144>

Mariani, A.J., Glover, M., Arita, S., 2001. MEDICAL VERSUS SURGICAL ANDROGEN SUPPRESSION THERAPY FOR PROSTATE CANCER: A 10-YEAR LONGITUDINAL COST STUDY. *J. Urol.* 165, 104–107. <https://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00026>

Mariotto, A.B., Yabroff, K.R., Shao, Y., Feuer, E.J., Brown, M.L., 2011. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J. Natl. Cancer Inst.* 103, 117–128. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq495>

Mateo, J., 2019. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 9.

Mongiart-Artus, P., Teillac, P., 2005. Role of Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonists and Hormonal Treatment in the Management of Prostate Cancer. *Eur. Urol. Suppl.* 4, 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2005.04.003>

Morris, S., Devlin, N., Parkin, D., 2007. *Economic Analysis in Health Care*. John Wiley & Sons.

Mwachofi, A., Al-Assaf, A.F., 2011. Health Care Market Deviations from the Ideal Market. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 11, 328–337.

National Institute for Health and Care Excellence, 2020. Single Technology Appraisal Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer [ID1443] Committee Papers. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta660/evidence/committee-papers-pdf-8949137869>

Newcomer, L.M., Stanford, J.L., Blumenstein, B.A., Brawer, M.K., 1997. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J. Urol.* 158, 1427–1430. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)64231-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)64231-9)

OECD, European Union, 2020. *Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle*, Health at a Glance: Europe. OECD. <https://doi.org/10.1787/82129230-en>

OECD, Greece, 2019. *Greece: Country Health Profile 2019*. [cited 2021 Sep 5]. Available from: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/greece-country-health-profile-2019\\_d87da56a-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/greece-country-health-profile-2019_d87da56a-en)

Padhani, A.R., Lecouvet, F.E., Tunariu, N., Koh, D.-M., Keyzer, F.D., Collins, D.J., Sala, E., Fanti, S., Vargas, H.A., Petralia, G., Schlemmer, H.P., Tombal, B., Bono, J. de, 2017. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. *Eur. Urol. Focus* 3, 223–239. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.06.018>

Page, E.C., Bancroft, E.K., Brook, M.N., Assel, M., Hassan Al Battat, M., Thomas, S., Taylor, N., Chamberlain, A., Pope, J., Raghallaigh, H.N., Evans, D.G., Rothwell, J., Maehle, L., Grindedal, E.M., James, P., Mascarenhas, L., McKinley, J., Side, L., Thomas, T., van Asperen, C., Vasen, H., Kiemeney, L.A., Ringelberg, J., Jensen, T.D., Osther, P.J.S., Helfand, B.T., Genova, E., Oldenburg, R.A., Cybulski, C., Wokolorczyk, D., Ong, K.-R., Huber, C., Lam, J., Taylor, L., Salinas, M., Feliubadaló, L., Oosterwijk, J.C., van Zelst-Stams, W., Cook, J., Rosario, D.J., Domchek, S., Powers, J., Buys, S., O’Toole, K., Ausems, M.G.E.M., Schmutzler, R.K., Rhiem, K., Izatt, L., Tripathi, V., Teixeira, M.R.,

Cardoso, M., Foulkes, W.D., Aprikian, A., van Randerad, H., Davidson, R., Longmuir, M., Ruijs, M.W.G., Helderma van den Enden, A.T.J.M., Adank, M., Williams, R., Andrews, L., Murphy, D.G., Halliday, D., Walker, L., Liljegren, A., Carlsson, S., Azzabi, A., Jobson, I., Morton, C., Shackleton, K., Snape, K., Hanson, H., Harris, M., Tischkowitz, M., Taylor, A., Kirk, J., Susman, R., Chen-Shtoyerman, R., Spigelman, A., Pachter, N., Ahmed, M., Ramon Y Cajal, T., Zgajnar, J., Brewer, C., Gadea, N., Brady, A.F., van Os, T., Gallagher, D., Johannsson, O., Donaldson, A., Barwell, J., Nicolai, N., Friedman, E., Obeid, E., Greenhalgh, L., Murthy, V., Copakova, L., Saya, S., McGrath, J., Cooke, P., Rønlund, K., Richardson, K., Henderson, A., Teo, S.H., Arun, B., Kast, K., Dias, A., Aaronson, N.K., Ardern-Jones, A., Bangma, C.H., Castro, E., Dearnaley, D., Eccles, D.M., Tricker, K., Eyfjord, J., Falconer, A., Foster, C., Gronberg, H., Hamdy, F.C., Stefansdottir, V., Khoo, V., Lindeman, G.J., Lubinski, J., Axcrona, K., Mikropoulos, C., Mitra, A., Moynihan, C., Rennert, G., Suri, M., Wilson, P., Dudderidge, T., IMPACT Study Collaborators, Offman, J., Kote-Jarai, Z., Vickers, A., Lilja, H., Eeles, R.A., 2019. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur. Urol.* 76, 831–842. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.019>

Parimi, V., Goyal, R., Poropatich, K., Yang, X.J., 2014. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am. J. Clin. Exp. Urol.* 2, 273–285.

Parker, C., Castro, E., Fizazi, K., Heidenreich, A., Ost, P., Procopio, G., Tombal, B., Gillessen, S., 2020. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 31, 1119–1134. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>

Potosky, A.L., Knopf, K., Clegg, L.X., Albertsen, P.C., Stanford, J.L., Hamilton, A.S., Gilliland, F.D., Eley, J.W., Stephenson, R.A., Hoffman, R.M., 2001. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 19, 3750–3757. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.17.3750>

Randazzo, M., Müller, A., Carlsson, S., Eberli, D., Huber, A., Grobholz, R., Manka, L., Mortezaei, A., Sulser, T., Recker, F., Kwiatkowski, M., 2016. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of

Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int.* 117, 576–583. <https://doi.org/10.1111/bju.13310>

Rawla, P., 2019. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J. Oncol.* 10, 63–89. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>

Riaz, I.B., Almutairi, A., Lang, D.K., Asghar, N., Riaz, A., Yao, Y., Sipra, Q.U.A.R., Ryu, A.J., Alkhatib, N.S., Oh, M., Abraham, I., Murad, M.H., Kohli, M., 2020. Cost-effectiveness of novel antiandrogens (AAs) for treatment of nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J. Clin. Oncol.* 38, 5583–5583. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.5583](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5583)

Rodrigues, G., Warde, P., Pickles, T., Crook, J., Brundage, M., Souhami, L., Lukka, H., 2012. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can. Urol. Assoc. J.* 6, 121–127. <https://doi.org/10.5489/cuaj.11085>

Round, J., Jones, L., Morris, S., 2015. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliat. Med.* 29, 899–907. <https://doi.org/10.1177/0269216315595203>

Samuelson, P., 1997. *Economics: The Original 1948 Edition*, 1st edition. ed. McGraw-Hill Education, New York.

Scher, H.I., Solo, K., Valant, J., Todd, M.B., Mehra, M., 2015. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PloS One* 10, e0139440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139440>

Scherer, F.M., 2000. Chapter 25 The pharmaceutical industry, in: *Handbook of Health Economics*. Elsevier, pp. 1297–1336. [https://doi.org/10.1016/S1574-0064\(00\)80038-4](https://doi.org/10.1016/S1574-0064(00)80038-4)

Smith, L.A., O’Flanagan, C.H., Bowers, L.W., Allott, E.H., Hursting, S.D., 2018. Translating Mechanism-Based Strategies to Break the Obesity-Cancer Link: A Narrative Review. *J. Acad. Nutr. Diet.* 118, 652–667. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.08.112>

Smith, M.R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B.A., Graff, J.N., Olmos, D., Mainwaring, P.N., Lee, J.Y., Uemura, H., Lopez-Gitlitz, A., Trudel, G.C., Espina, B.M., Shu, Y., Park, Y.C., Rackoff, W.R., Yu, M.K., Small, E.J., 2018.



Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 378, 1408–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>

Stahl, J.E., 2008. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics* 26, 131–148. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826020-00004>

Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2197–206

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F., 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* 71, 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Trudeau, K., Rousseau, M.-C., Parent, M.-É., 2020. Extent of Food Processing and Risk of Prostate Cancer: The PROtEuS Study in Montreal, Canada. *Nutrients* 12, E637. <https://doi.org/10.3390/nu12030637>

US Preventive Services Task Force, Grossman, D.C., Curry, S.J., Owens, D.K., Bibbins-Domingo, K., Caughey, A.B., Davidson, K.W., Doubeni, C.A., Ebell, M., Epling, J.W., Kemper, A.R., Krist, A.H., Kubik, M., Landefeld, C.S., Mangione, C.M., Silverstein, M., Simon, M.A., Siu, A.L., Tseng, C.-W., 2018. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 319, 1901–1913. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3710>

Vickers, A.J., Ulmert, D., Sjoberg, D.D., Bennette, C.J., Björk, T., Gerdtsson, A., Manjer, J., Nilsson, P.M., Dahlin, A., Bjartell, A., Scardino, P.T., Lilja, H., 2013. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 346, f2023. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2023>

Wallis, C.J.D., Mahar, A.L., Choo, R., Herschorn, S., Kodama, R.T., Shah, P.S., Danjoux, C., Narod, S.A., Nam, R.K., 2016. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 352, i851. <https://doi.org/10.1136/bmj.i851>

Warde, P., Mason, M., Ding, K., Kirkbride, P., Brundage, M., Cowan, R., Gospodarowicz, M., Sanders, K., Kostashuk, E., Swanson, G., Barber, J., Hiltz, A., Parmar, M.K., Sathya, J., Anderson, J., Hayter, C., Hetherington, J., Sydes, M.R., Parulekar, W., 2011. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 378, 2104–2111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61095-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61095-7)

Xu K, Soucat A, Kutzin J, et al., 2018. Public Spending on Health: A Closer Look at Global Trends. doi:WHO/HIS/HGF/HFWorkingPaper/18.3.

Yfantopoulos, J.N., Chantzaras, A., 2018. Drug Policy in Greece. *Value Health Reg. Issues* 16, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2018.06.006>

Young, S.-M., Bansal, P., Vella, E.T., Finelli, A., Levitt, C., Loblaw, A., 2015. Systematic review of clinical features of suspected prostate cancer in primary care. *Can. Fam. Physician* 61, e26–e35.

Zarzour, J.G., Galgano, S., McConathy, J., Thomas, J.V., Rais-Bahrami, S., 2017. Lymph node imaging in initial staging of prostate cancer: An overview and update. *World J. Radiol.* 9, 389–399. <https://doi.org/10.4329/wjr.v9.i10.389>

### Διαδικτυακές Πηγές

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

<https://instdrg.gr/>

<https://www.who.int/>

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

<https://www.iqwig.de/en/>

<https://www.cancer.org/>

<https://www.cancercenter.com/>

<https://gco.iarc.fr/>

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

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

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

<https://radiopaedia.org/>

<http://www.fsa.gr>

<https://www.moh.gov.gr/>

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

<http://kenicd.e-healthnet.gr/>

<https://www.ema.europa.eu/en>

<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2021V3.pdf> (Πρόσβαση 30 Μαΐου 2021)

<https://eefam.gr/wp-content/uploads/2021/02/REBATE-CLAWBACK.pdf> (Πρόσβαση 24 Αυγούστου 2021)

<https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/what-is-prostate-cancer/prostate-cancer-survival-rates/> (Πρόσβαση 7 Σεπτεμβρίου 2021)

<https://www.cancercenter.com/cancer-types/prostate-cancer/types> (Πρόσβαση 7 Σεπτεμβρίου 2021)

<https://www.hesmo.gr/images/ESMO/ESMO-ACF-Greek-prostate-cancer-guide-patients.pdf> (Πρόσβαση 7 Σεπτεμβρίου 2021)

[https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10196DarolutamidenmCRPC\\_in\\_Rec\\_approvedbyChair\\_REDACT\\_Post02Apr2020\\_final.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10196DarolutamidenmCRPC_in_Rec_approvedbyChair_REDACT_Post02Apr2020_final.pdf) (Πρόσβαση 20 Σεπτεμβρίου 2021)

<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/05/Technical-Summary-Darolutamide-Nubeqa-20022.pdf> (Πρόσβαση 20 Σεπτεμβρίου 2021)