
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Cemiplimab σε σύγκριση
με σχήμα χημειοθεραπείας σε προχωρημένο Μη Μικροκυτταρικό
Καρκίνο του Πνεύμονα»**

Ανέστη Ελένη, Α.Μ.: ΟΔΥ/2103

Επιβλέπουσα: Ράικου Μαρία, Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πειραιά

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

Πειραιάς, 2024

**UNIVERSITY OF
PIRAEUS**



**DEPARTMENT OF
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

**Cost-effectiveness analysis of Cemiplimab versus chemotherapy in
advanced Non-Small Cell Lung Cancer**

Eleni Anesti

Supervisor: Raikou Maria Professor, Piraeus University

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

Piraeus, 2024

Στην οικογένεια μου

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις βαθύτερες ευχαριστίες μου προς την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα. Ράικου Μαρία, η οποία με βοήθησε απερίγραπτα κατά την διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος και συνέβαλε σημαντικά στην διεκπεραίωση της διπλωματικής μου εργασίας. Η αφοσίωση, η εμπειρία και η πολύτιμη καθοδήγησή της ήταν καθοριστικά στοιχεία για την ολοκλήρωση της εν λόγω εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου, οι οποίοι με υποστήριξαν ανελλιπώς κατά τη διάρκεια των σπουδών μου. Χάρη στη στήριξη και την αγάπη τους, μπόρεσα να φτάσω στο τέλος αυτής της σημαντικής ακαδημαϊκής περιπέτειας.

Περίληψη

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μια από τις επικρατέστερες μορφές καρκίνου και παραμένει η κυριότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) αποτελεί την πιο συχνή μορφή της νόσου καλύπτοντας το 85% των περιπτώσεων και γενικά θεωρείται ότι έχει καλύτερη πρόγνωση από τον αντίστοιχο, μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ).

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης ενδιαφέροντος EMPOWER-Lung 1, το cemiplimab παρουσίασε μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου αλλά και καλύτερα αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης. Συγκεκριμένα, το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου στους 12 μήνες ήταν 41% για το cemiplimab και 7% για τη χημειοθεραπεία ενώ η εκτιμώμενη πιθανότητα συνολικής επιβίωσης στους 24 μήνες ήταν 50% για το cemiplimab και 27% για τη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με το cemiplimab στους 16,7 μήνες (95% CI: 12,5–22,8) σε σύγκριση με τους 6,0 μήνες (95% CI: 4,3–6,5) με τη χημειοθεραπεία.

Το cemiplimab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα PD-1, αποτρέποντας την απενεργοποίηση της δράσης των ανοσοποιητικών κυττάρων από τα καρκινικά. Έτσι λοιπόν, ενισχύεται η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα. Στις 28 Ιουνίου 2019 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκου χορήγησε στο cemiplimab άδεια κυκλοφορίας υπό όρους, η οποία μετατράπηκε σε κανονική άδεια κυκλοφορίας την 1η Ιουλίου 2022.

Σκοπός: Η παρούσα εργασία έχει σκοπό την εκτίμηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου cemiplimab έναντι σχήματος χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνα, ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) (IIIB/IIIC ή IV στάδιο), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν τον παράγοντα PD-L1 σε ποσοστό τουλάχιστον 50%. Η ανάλυση αυτή διεξήχθη από την πλευρά του Εθνικού Συστήματος Υγείας.

Μέθοδος: Για την διεξαγωγή της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας αναπτύχθηκε ένα διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης (PSM) με τρεις καταστάσεις υγείας: "χωρίς πρόοδο νόσου (PFS)", "με πρόοδο νόσου (PD)" και "θάνατος". Ο πληθυσμός σχεδιάστηκε βάσει των δεδομένων της μελέτης EMPOWER-Lung 1 και τα υπόλοιπα δεδομένα που χρειάστηκαν στην ανάλυση αντλήθηκαν από την ξένη και ελληνική βιβλιογραφία. Το μοντέλο ακολούθησε τους ασθενείς σε κύκλους χρονικής διάρκειας ενός μήνα για περίοδο 240 μηνών, η οποία καλύπτει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών. Επιπλέον, το ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης που χρησιμοποιήθηκε είναι 3,5%. Μετά την ολοκλήρωση της βασικής ανάλυσης, διεξήχθη ανάλυση ευαισθησίας προκειμένου να εκτιμηθεί η αξιοπιστία του αποτελέσματος έναντι των αβεβαιοτήτων στα δεδομένα του μοντέλου.

Αποτελέσματα: Στην βασική ανάλυση, η επιλογή του cemiplimab για την θεραπεία του προχωρημένου ΜΜΚΠ κατέληξε σε αύξηση του συνολικού κόστους κατά € 59,888.21 έναντι της χημειοθεραπείας. Επιπλέον, η θεραπεία με το cemiplimab παρουσίασε αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 1.35 χρόνια και αύξηση των ποιοτικώς σταθμισμένων

ετών ζωής κατά 0.93 σε σύγκριση με την επιλογή της χημειοθεραπείας. Από τον υπολογισμό του λόγου της διαφοράς κόστους και QALYs, προκύπτει ότι ο δείκτης ICER (incremental cost-effectiveness ratio) είναι €64,657.57/ QALY.

Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι ο παράγοντας της τιμής του φαρμάκου έχει την μεγαλύτερη επιρροή στον δείκτη ICER. Ενώ παράγοντες όπως το ποσοστό προεξόφλησης και το κόστος διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν πολύ μικρή επίδραση στο τελικό αποτέλεσμα.

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτής της ανάλυσης, η επιλογή του cemiplimab ως θεραπεία πρώτης γραμμής έναντι της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ και ποσοστό έκφρασης του παράγοντα PD-L1 \geq 50%, φαίνεται να μην είναι οικονομικά αποδοτική επιλογή θεραπείας με βάση τις υπάρχουσες τιμές για το Εθνικό Σύστημα Υγείας.

Λέξεις κλειδιά: Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, cemiplimab, partitioned survival model (PSM), ICER

Abstract

Lung cancer is one of the most prevalent forms of cancer and remains the leading cause of cancer death worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common form of the disease, accounting for 85% of cases, and is generally considered to have a better prognosis than its counterpart, small cell lung cancer (SCLC).

According to the findings of the EMPOWER-Lung 1 study of interest, Cemiplimab showed higher progression-free survival rates and better overall survival outcomes. Specifically, the estimated progression-free survival rate at 12 months was 41% for cemiplimab and 7% for chemotherapy, while the estimated probability of overall survival at 24 months was 50% for cemiplimab and 27% for chemotherapy. In addition, the median duration of response was significantly longer with cemiplimab at 16.7 months (95% CI: 12.5–22.8) compared with 6.0 months (95% CI: 4.3–6.5) with chemotherapy.

Cemiplimab is a fully human monoclonal antibody that binds to the PD-1 receptor, preventing tumor cells from turning off immune cell activity. Thus, the ability of the immune system to destroy cancer cells is enhanced. On June 28, 2019, the European Medicines Agency granted cemiplimab a conditional marketing authorization, which was converted into a regular marketing authorization on July 1, 2022.

Objective: This work aims to evaluate the cost and effectiveness of the drug cemiplimab versus a platinum-containing chemotherapy regimen, as first-line treatment in adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (stage IIIB/IIIC or IV), whose tumors express the PD-L1 factor in at least 50%. This analysis was carried out by the National Health System.

Method: To conduct the cost-effectiveness analysis, a partitioned survival model (PSM) was developed with three health states: "no disease progression (PFS)", "progressed disease (PD)" and "death". The population was designed based on the data of the EMPOWER-Lung 1 approval study and the rest of the data needed in the analysis were drawn from the foreign and Greek literature. The model followed the patients in one-month time cycles for a period of 240 months, which spans the patients' life expectancy. In addition, the annual discount rate used is 3.5%. After the basic analysis was completed, a sensitivity analysis was performed to assess the reliability of the result against the uncertainties in the model data.

Results: In the main analysis, the choice of cemiplimab for the treatment of advanced NSCLC resulted in a total cost increase of €59,888.21 compared to chemotherapy. In addition, treatment with cemiplimab showed an increase in life expectancy of 1.35 years and an increase in quality-weighted life years of 0.93 compared to the chemotherapy option. From the calculation of the ratio of the cost difference and QALYs, it follows that the ICER index (incremental cost-effectiveness ratio) is €64,657.57/QALY.

The sensitivity analysis showed that the drug price factor has the greatest influence on the ICER index. While factors such as the discount rate and the cost of managing side effects have very little effect on the bottom line.

Conclusions: Based on the findings of this analysis, the choice of cemiplimab as first-line therapy over chemotherapy in patients with advanced NSCLC and PD-L1 expression $\geq 50\%$ appears not to be a cost-effective treatment option based on existing prices for the National Health System

Keywords: Non-small cell lung cancer, cost-effectiveness analysis, cemiplimab, partitioned survival model (PSM), ICER

Συντομογραφίες

ACS	American Cancer Society
ALK	anaplastic lymphoma kinase
BCC	basal cell carcinoma
CI	confidence interval
CSCC	cutaneous squamous cell carcinoma
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	estimated glomerular filtration rate
EQ-5D	Euro quality of life 5 dimensions
HHI	hedgehog inhibitor
HIV	human immunodeficiency virus
HR	hazard ratio
HRQoL	health-related quality of life
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis
LY	life years
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	non-small cell lung cancer
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PD	progressed disease
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1
PFS	progression-free survival
PSM	partitioned survival model
QALY	quality-adjusted life year
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS

SCLC	small cell lung cancer
SF-36	Short Form 36
TNM	tumor node metastasis
WHO	World Health Organization
ΑΕ	Ανεπιθύμητες ενέργειες
ΑΕΠ	Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν
ΕΟΠΥΥ	Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας
ΚΕΝ	Κλειστά Ελληνικά Νοσήλια
ΜΜΚΠ	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
ΟΟΣΑ	Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΦΕΚ	Φύλλο Εφημερίδας της Κυβέρνησης
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	I
Περίληψη	II
Abstract.....	IV
Συνοτομογραφίες	VI
Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 1.....	3
Οικονομικά και πολιτική υγείας	3
1.1. Συστήματα υγείας.....	3
1.1.1. Ορισμός.....	3
1.1.2. Στόχοι.....	3
1.1.3. Κριτήρια Αξιολόγησης	4
1.2. Δαπάνες Υγείας.....	6
1.2.1. Παράγοντες που επιδρούν στην αύξηση των δαπανών για την υγεία	8
1.3. Οικονομική αξιολόγηση και ο ρόλος της στον τομέα της υγείας	12
1.3.1. Είδη οικονομικής αξιολόγησης.....	13
1.3.2. Οπτική της ανάλυσης.....	15
1.3.3. Κατηγορίες κόστους	16
1.3.4. Προεξόφληση.....	16
1.3.5. Οικονομικά μοντέλα	17
Κεφάλαιο 2.....	21
Καρκίνος του πνεύμονα	21
Εισαγωγή.....	21
2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία	22
2.1.1. Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα.....	22
2.2. Κλινική εικόνα	24
2.3. Παράγοντες κινδύνου.....	25
2.4. Ταξινόμηση	28
2.5. Πρόγνωση και επιβίωση.....	29
2.6. Σταδιοποίηση	29
2.7. Θεραπευτική προσέγγιση.....	33

2.8. Cemiplimab	37
2.8.1. Μηχανισμός δράσης.....	37
2.8.2. Θεραπευτικές ενδείξεις.....	38
2.8.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	39
Κεφάλαιο 3.....	42
Ανάλυση Κόστους - Αποτελεσματικότητας	42
3.1. Σκοπός.....	42
3.2. Δεδομένα.....	42
3.3. Στοιχεία μελέτης	43
3.3.1. Μέθοδος.....	43
3.3.2. Συμμετέχοντες.....	44
3.3.3. Κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία.....	44
3.3.4. Ανάλυση δεδομένων και αποτελεσματικότητα	44
3.4. Μεθοδολογία Μελέτης Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας	47
3.5. Μοντέλο Ανάλυσης.....	47
3.6. Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και ποιότητας ζωής	49
3.7. Εκτίμηση του κόστους	58
3.7.1. Κόστος θεραπείας	60
3.7.2. Κόστος διαχείρισης της νόσου	62
3.7.3. Κόστος διαχείρισης των Ανεπιθύμητων Ενεργειών	64
3.7.4. Συνολικό κόστος	65
3.8. Εκτίμηση του δείκτη ICER	66
3.9. Ανάλυση ευαισθησίας.....	68
Κεφάλαιο 4.....	72
Συζήτηση και Συμπεράσματα	72
4.1. Συζήτηση.....	72
4.2. Σύγκριση με άλλες μελέτες.....	73
4.3. Συμπεράσματα.....	73
Παράρτημα.....	75
Βιβλιογραφία	81

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1: Δαπάνες υγείας για τις χώρες του ΟΟΣΑ ως ποσοστό του ΑΕΠ, 2005 έως 2022. Πηγή: OECD Health Statistics 2023a.....	7
Διάγραμμα 2: Ετήσια πραγματική αύξηση των κατά κεφαλήν δαπανών για την υγεία και του ΑΕΠ για τις χώρες του ΟΟΣΑ, 2006 έως 2022. Πηγή: OECD Health Statistics 2023b.....	8
Διάγραμμα 3: Νέα περιστατικά και θάνατοι από καρκίνο παγκοσμίως το 2022. Πηγή: WHO, 2022a.....	22
Διάγραμμα 4: Αριθμός θανάτων από καρκίνο το 2022 στην Ελλάδα. Πηγή: WHO, 2022b.....	23
Διάγραμμα 5: Διαχρονική εξέλιξη θνησιμότητας ων δύο φύλων από το 1980 – 2017 στην Ελλάδα. Πηγή: WHO, 2022c.....	24
Διάγραμμα 6: Ποσοστό καπνιστών και επίπεδο καπνίσματος άνω των 15 ετών στην Ευρώπη το 2019. Πηγή: Eurostat, 2022.....	26
Διάγραμμα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στον πληθυσμό με έκφραση PD-L1 \geq 50%. Πηγή: Sezer et al., 2021.....	45
Διάγραμμα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό με έκφραση PD-L1 \geq 50%. Πηγή: Sezer et al., 2021.....	46
Διάγραμμα 9: Δομή Διαχωρισμένου Μοντέλου Επιβίωσης (PSM). Πηγή: Cranmer et al., 2020.....	48
Διάγραμμα 10: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας.....	68

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Αθροιστικές πιθανότητες ολικής επιβίωσης σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan-Meier OS ανά μήνα παρακολούθησης.....	49
Πίνακας 2: Αθροιστικές πιθανότητες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan-Meier PFS ανά μήνα παρακολούθησης.....	50
Πίνακας 3: Πιθανότητες εύρεσης σε κάθε κατάσταση υγείας ανά μήνα για τις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου.....	52
Πίνακας 4: Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας.....	57
Πίνακας 5: Μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας για το cemiplimab.....	58
Πίνακας 6: Κόστος απόκτησης του cemiplimab.....	61
Πίνακας 7: Σχήματα χημειοθεραπείας που επιλέχθηκαν στην ανάλυση.....	61
Πίνακας 8: Κόστος απόκτησης της χημειοθεραπείας.....	62
Πίνακας 9: Κόστος χορήγησης θεραπειών.....	62
Πίνακας 10: Κόστος διαχείρισης σταδίου PFS (progression free survival).....	63
Πίνακας 11: Κόστος διαχείρισης σταδίου PD (progressed disease).....	64
Πίνακας 12: Κόστος διαχείρισης τελικού σταδίου.....	64
Πίνακας 13: Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών.....	65
Πίνακας 14: Συνολικό κόστος ανά ασθενή (Α' μέρος).....	66
Πίνακας 15: Συνολικό κόστος ανά ασθενή (Β' μέρος).....	66

Πίνακας 16: Αποτελέσματα βασικής ανάλυσης	67
Πίνακας 17: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 1	69
Πίνακας 18: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 2	69
Πίνακας 19: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 3	69
Πίνακας 20: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 4	70
Πίνακας 21: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 5	70
Πίνακας 22: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 6	70

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Δομή PSM 3 καταστάσεων υγείας. Πηγή: Phua et al., 2020	18
Εικόνα 2: Υπολογισμός ασθενών σε κάθε στάδιο της νόσου σε PSM 3 καταστάσεων. Πηγή: Cranmer et al., 2020	19
Εικόνα 3: Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) - Στάδιο ΙΑ και ΙΒ. Πηγή: PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2015	31
Εικόνα 4: Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) - Στάδιο ΙΙΑ και ΙΙΒ. Πηγή: PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2023	32
Εικόνα 5: Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) - Στάδιο ΙV. Πηγή: PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2015	33
Εικόνα 6: Μηχανισμός δράσης αναστολέων ανοσοποιητικού ελέγχου. Πηγή: Andres, 2021.....	37
Εικόνα 7: Μηχανισμός δράσης αναστολέων PD-1 υποδοχέων ή PD-L1 πρωτεϊνών. Πηγή: FDA, 2019.....	38
Εικόνα 8: : Σχεδιασμός μελέτης EMPOWER-Lung 1. Πηγή: Sezer et al., 2021	43

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι το έργο που εκπονήθηκε και παρουσιάζεται στην υποβαλλόμενη διπλωματική εργασία, έχει γραφτεί από εμένα αποκλειστικά στο σύνολό της. Δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού προγράμματος ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, ούτε είναι εργασία ή τμήμα εργασίας ακαδημαϊκού ή επαγγελματικού χαρακτήρα.

Δηλώνω επίσης ότι αναφέρονται καταλλήλως στο σύνολό τους οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνοματεπώνυμο

Ελένη Ανέστη

Υπογραφή Μεταπτυχιακού
Φοιτητή



Εισαγωγή

Τα οικονομικά της υγείας είναι ένα πεδίο της οικονομίας που επικεντρώνεται στον τρόπο επιλογής, αξιολόγησης και κατανομής των σπάνιων πόρων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, στοχεύοντας στην κάλυψη των αναγκών και την βελτίωση της υγείας του πληθυσμού.

Η οικονομική αξιολόγηση, η οποία έχει κρίσιμο ρόλο στον τομέα της υγείας, παρέχει ένα συστηματικό πλαίσιο για την εκτίμηση της αξίας των παρεμβάσεων στον τομέα της υγείας. Συγκρίνοντας το κόστος και τα οφέλη των διαφορετικών επιλογών, η οικονομική αξιολόγηση ενημερώνει τις διαδικασίες λήψης αποφάσεων που είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων υγείας δεδομένου των περιορισμένων πόρων. Στο πλαίσιο αυτό, στην παρούσα εργασία θα αξιολογήσουμε την κλινική και οικονομική αποτελεσματικότητα του cemiplimab σε σύγκριση με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Η παρούσα εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη το θεωρητικό και το ερευνητικό. Το κάθε μέρος χωρίζεται σε δύο κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια εισαγωγή στις έννοιες του συστήματος υγείας, των δαπανών στον τομέα της υγείας καθώς επίσης μια διερεύνηση των παραγόντων που συμβάλουν στην αυξητική τάση αυτών των δαπανών. Στη συνέχεια του κεφαλαίου αναλύεται ο ρόλος της οικονομικής αξιολόγησης στον τομέα της υγείας και τα βασικά στοιχεία που την συνθέτουν. Το δεύτερο κεφάλαιο επικεντρώνεται στην νόσο του καρκίνου του πνεύμονα και συγκεκριμένα στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, παρουσιάζοντας σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία, τους παράγοντες κινδύνου, το σύστημα ταξινόμησης και σταδιοποίησης της νόσου και τις διαθέσιμες θεραπείες.

Το ερευνητικό μέρος της εργασίας ξεκινάει στο τρίτο κεφάλαιο, όπου παρουσιάζεται η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του cemiplimab έναντι της χημειοθεραπείας. Πιο αναλυτικά, σε αυτό το κεφάλαιο γίνεται αναφορά στην μελέτη, πάνω στην οποία βασίστηκε η ανάλυση. Επιπλέον, παρουσιάζεται η μεθοδολογία της ανάλυσης και τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του κόστους και της κλινικής αποτελεσματικότητας. Στο ίδιο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα ευρήματα της βασικής ανάλυσης αλλά και τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας. Η εργασία ολοκληρώνεται με το τέταρτο κεφάλαιο, το οποίο επικεντρώνεται στον σχολιασμό των αποτελεσμάτων και στην σύγκριση τους με άλλες μελέτες.

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Οικονομικά και πολιτική υγείας

1.1. Συστήματα υγείας

1.1.1. Ορισμός

Τα συστήματα υγείας είναι οργανωμένες δομές μέσα στην κοινωνία με πρωταρχικό σκοπό την κάλυψη των αναγκών υγείας των ατόμων. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2000) ένα σύστημα υγείας ορίζεται ως το σύνολο των δραστηριοτήτων που έχει κύριο σκοπό την προώθηση, την αποκατάσταση ή την διατήρηση της υγείας. Τα συστήματα υγείας διαφέρουν πολύ ανά τον κόσμο, αλλά γενικά αποτελούνται από πολύπλοκα δίκτυα παρόχων, εγκαταστάσεων και ασφαλιστών που φροντίζουν για την κάλυψη των ιατρικών αναγκών του πληθυσμού μιας χώρας. Ένα αποτελεσματικό σύστημα υγείας συμβάλλει στην επιμήκυνση του μέσου όρου ζωής, στη μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με χρόνιες ασθένειες και στην αύξηση του συνολικού επιπέδου υγείας του πληθυσμού, συμβάλλοντας έτσι στην κοινωνική σταθερότητα και ευημερία.

1.1.2. Στόχοι

Θέτοντας ως βασική αποστολή κάθε συστήματος υγείας την βελτίωση της υγείας ενός πληθυσμού, η έκθεση του ΠΟΥ (2000) παρουσιάζει τους παρακάτω στόχους που πρέπει να ακολουθούνται σε κάθε σύστημα υγείας:

- **Αναμφισβήτητα, πρωταρχικός στόχος κάθε συστήματος υγείας είναι η ενίσχυση και η προστασία της υγείας του πληθυσμού του.** Η ύπαρξη ενός συστήματος υγείας αυτού καθ' εαυτού θα καθιστούνταν αμφισβητήσιμη χωρίς αυτόν τον στόχο. Η αποτελεσματικότητα ενός συστήματος υγείας σύμφωνα με αυτόν τον στόχο θα μπορούσε να εκτιμηθεί με βελτιώσεις στις μετρήσεις υγείας του πληθυσμού, όπως το αυξημένο προσδόκιμο ζωής, η μειωμένη θνησιμότητα και η βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Ένα βέλτιστο επίπεδο υγείας περιλαμβάνει επίσης μέτρα πρόληψης, έγκαιρη ανίχνευση ασθενειών και αποτελεσματική διαχείριση χρόνιων παθήσεων. Πέρα από την θεραπεία ασθενειών, επιδιώκει την προώθηση υγιεινών τρόπων ζωής και προληπτικής φροντίδας υγείας για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης ασθενειών. Δίνοντας προτεραιότητα στην καλύτερη υγεία, τα συστήματα μπορούν να διασφαλίσουν ότι τα άτομα όχι μόνο ζουν περισσότερο αλλά και απολαμβάνουν πιο υγιή, πιο παραγωγική ζωή.

- Ένας δεύτερος αλλά σημαντικός στόχος ενός συστήματος υγείας είναι η **δίκαιη κατανομή του οικονομικού βάρους** των απαιτούμενων παροχών υπηρεσιών υγείας. Κύριο μέλημα ενός συστήματος υγείας είναι η διασφάλιση ότι οι οικονομικές συνεισφορές που χρειάζονται διαμοιράζονται δίκαια μεταξύ όλων των μελών της

κοινωνίας. Πολλές φορές η υγειονομική περίθαλψη μπορεί να είναι καταστροφικά δαπανηρή. Ως εκ τούτου, χωρίς μηχανισμούς για τον επιμερισμό αυτών των δαπανών, μεμονωμένοι πολίτες διατρέχουν υψηλούς κινδύνους οικονομικής καταστροφής ή παραμέλησης των απαραίτητων θεραπειών. Ένα σύστημα υγείας που βασίζεται στη δίκαιη χρηματοδότηση, συγκεντρώνει κινδύνους και πόρους και στη συνέχεια αναδιανέμει τα οικονομικά βάρη από τους πιο τυχερούς στους λιγότερο τυχερούς, προάγοντας έτσι την κοινωνική αλληλεγγύη. Ως αποτέλεσμα, η εμπιστοσύνη των πολιτών στο σύστημα υγείας διατηρείται και η καθολική υγειονομική κάλυψη ενισχύεται, καθιστώντας τις υπηρεσίες υγείας προσβάσιμες σε όλους, ανεξαρτήτως οικονομικής κατάστασης.

- Επιπλέον, βασική επιδίωξη κάθε συστήματος υγείας είναι η **ικανότητά του να ανταποκρίνεται στις προσδοκίες και τις ανάγκες του πληθυσμού του**, εστιάζοντας στην προστασία της αξιοπρέπειας και της αυτονομίας των ατόμων κατά την παροχή ιατρικής φροντίδας. Αυτός ο στόχος επικεντρώνεται στην διαχείριση των ασθενών με σεβασμό και κατανόηση, αξιολογώντας τόσο τις κλινικές τους ανάγκες όσο και την ψυχολογική και συναισθηματική τους ευεξία. Προϋποθέτει, λοιπόν, κάθε σύστημα υγείας να επικεντρώνεται στον ασθενή, προσαρμόζοντας τις υπηρεσίες για να ανταποκρίνονται στα διαφορετικά πολιτισμικά, κοινωνικά και προσωπικά χαρακτηριστικά των ατόμων. Αυτό περιλαμβάνει την άμεση εστίαση σε θέματα υγείας, την επικοινωνία με σεβασμό και τη προστασία των προσωπικών δεδομένων. Ως εκ τούτου, ένα σύστημα που ανταποκρίνεται στις προσδοκίες των ατόμων αντιμετωπίζει τις ανησυχίες και τους φόβους που σχετίζονται με τις ασθένειες, ενώ ταυτόχρονα περιορίζει τους σχετικούς κοινωνικούς στιγματισμούς, ενθαρρύνοντας έτσι περισσότερους ανθρώπους να αναζητήσουν υγειονομική περίθαλψη όταν απαιτείται.

-

1.1.3. Κριτήρια Αξιολόγησης

Το σύστημα υγείας έχει σημαντική επίδραση στην κοινωνία, καθώς επηρεάζει την παραγωγικότητα και την ποιότητα ζωής των πολιτών. Η απόδοση των συστημάτων υγείας μπορεί να αξιολογηθεί βάσει ορισμένων κριτηρίων που διασφαλίζουν ότι οι παρεχόμενες υπηρεσίες είναι αποτελεσματικές. Οι διαστάσεις για την αξιολόγηση των συστημάτων υγείας περιλαμβάνουν:

- την **ποιότητα**,
- την **προσβασιμότητα**,
- την **ισότητα** και
- την **αποδοτικότητα**.

Αρχικά, ένα σύστημα υγείας πρέπει να ακολουθεί το κριτήριο της **ποιότητας**, το οποίο εκτιμάται μέσω των δεικτών ποιότητας όπως για παράδειγμα το ποσοστό θνησιμότητας λόγω χρόνιων ασθενειών, το ποσοστό αποκατάστασης των ασθενών ή το ποσοστό επανεισαγωγής (Quentin et al., 2019). Η επιτυχία ενός συστήματος υγείας εκτιμάται επίσης από την **προσβασιμότητά** του, η οποία αναφέρεται στην δυνατότητα

όλων των ατόμων να λαμβάνουν προληπτική φροντίδα, διαγνωστικές εξετάσεις, θεραπείες και υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης όταν απαιτείται. Πολλές φορές, προκύπτουν παράγοντες που δυσχεραίνουν την πρόσβαση όπως είναι το υψηλό κόστος ορισμένων θεραπειών ή υπηρεσιών. Συνεπώς, η ισχύς ενός συστήματος συχνά κρίνεται από την ικανότητα αντιμετώπισης αυτών των εμποδίων. Επιπλέον, η διασφάλιση ότι όλοι έχουν πρόσβαση σε υψηλού επιπέδου υγειονομική περίθαλψη, ανεξάρτητα από το φύλο, το εισόδημα, την εκπαίδευση ή την εθνικότητα, είναι υψίστης σημασίας για την αξιολόγηση της **ισότητας**. Η ισότητα σε ένα σύστημα υγείας ορίζεται όταν κάθε άτομο έχει τη δυνατότητα να φτάσει στο υψηλότερο επίπεδο υγείας (WHO, 2023a).

Τέλος, η έννοια της **αποδοτικότητας** σε ένα σύστημα υγείας είναι κρίσιμη καθώς σχετίζεται με την ποιότητα της περίθαλψης, την κατανομή των πόρων και τη συνολική βιωσιμότητα του συστήματος. Πιο αναλυτικά, η αποδοτικότητα στην φροντίδα υγείας αναφέρεται στην βέλτιστη χρήση ανθρώπινων, οικονομικών και φυσικών πόρων, παρέχοντας τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα για την υγεία. Σε ένα περιβάλλον που τα αγαθά είναι περιορισμένα και η ζήτηση υψηλή, ένα αποδοτικό σύστημα υγείας μπορεί να μεγιστοποιήσει την αποτελεσματικότητά του, καθώς μπορεί να προσφέρει σε περισσότερους ανθρώπους τις απαραίτητες υπηρεσίες υγείας χωρίς να θυσιάζει την ποιότητά. Επιπλέον, μέσω της βέλτιστης χρήσης των πόρων μπορεί να εξασφαλίσει μείωση των δαπανών για την υγεία, διασφαλίζοντας μακροπρόθεσμη οικονομική βιωσιμότητα (Cylus et al., 2016).

Στην συνέχεια, παρουσιάζεται η έννοια των δαπανών υγείας και η αυξητική τους τάση τα τελευταία χρόνια σύμφωνα με τα δεδομένα του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ).

1.2. Δαπάνες Υγείας

Όταν μιλάμε για **δαπάνες υγείας**, αναφερόμαστε στο σύνολο του προϋπολογισμού που αφιερώνεται στην θεραπεία ενός ατόμου ή ενός ολόκληρου πληθυσμού, ή ακόμα και στην πρόληψη της επιδείνωσης της υγείας αυτών. Αυτός ο ορισμός βοηθάει, πρώτον, στην καταμέτρηση των ποσών που ξοδεύονται σε σχέση με το κύριο σκοπό τους, αλλά και, δεύτερον, στην καταμέτρηση των αποτελεσμάτων του συστήματος υγείας (Canadian Institute for Health Information, 2002). Το **μέγεθος** των δαπανών υγείας αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη για την διαμόρφωση μιας συνολικής εικόνας του συστήματος υγείας μιας χώρας. Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως δείκτης σύγκρισης μεταξύ χωρών (Θεοδώρου et al., 2001).

Ο **υπολογισμός** των δαπανών υγείας μπορεί να γίνει με δύο τρόπους. Αρχικά, ως ποσοστό του Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος (ΑΕΠ) μιας χώρας, παρέχοντας έτσι στοιχεία για το μέγεθος των οικονομικών πόρων που επενδύει η κοινωνία στις υπηρεσίες υγείας, αλλά και ως συνολικό ποσό στην αντίστοιχη νομισματική μονάδα, εκφρασμένο σε μονάδες αγοραστικής δύναμης (Purchasing Power Parities). Με αυτόν τον τρόπο εξισώνεται η αγοραστική δύναμη των καταναλωτών σε κάθε χώρα και έτσι επιτρέπεται ο υπολογισμός του ποσού που μια κοινωνία καταβάλλει κατά μέσο όρο για την υγεία των πολιτών της (Wendt, 2009).

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, οι δαπάνες για την υγεία χωρίζονται σε διάφορες κατηγορίες όμως μπορούν να ομαδοποιηθούν σε τρεις μεγαλύτερες ομάδες.

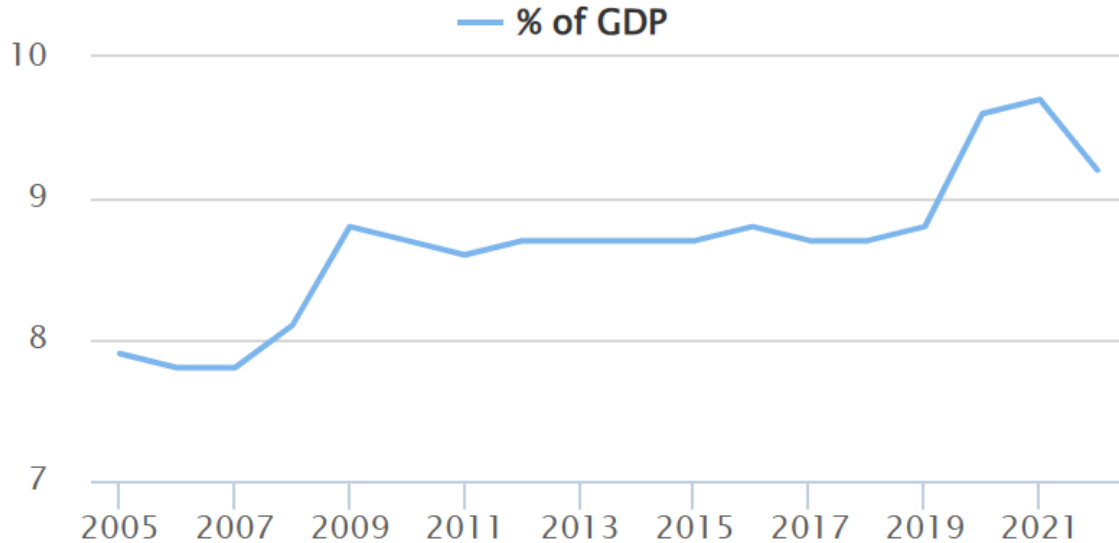
Η πρώτη σχετίζεται με τις **δαπάνες ιατρικών υπηρεσιών**, όπου συμπεριλαμβάνονται για παράδειγμα οι μισθοί επαγγελματιών υγείας, δαπάνες διαγνωστικών εξετάσεων, έξοδα νοσοκομειακής παραμονής αλλά και μακροχρόνιας νοσηλευτικής ή οικιακής φροντίδας του ασθενούς.

Στη συνέχεια, ακολουθεί η κατηγορία των **φαρμακευτικών και υλικών δαπανών**. Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει έξοδα που σχετίζονται με τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, τον ιατρικό εξοπλισμό αλλά και τα αναλώσιμα είδη που είναι απαραίτητα για την φροντίδα του ασθενούς.

Τέλος, ακολουθούν οι δαπάνες για την **υποστήριξη των υγειονομικής περίθαλψης**. Πιο αναλυτικά, η ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνει δαπάνες δραστηριοτήτων, όπως είναι διάφορα προγράμματα πρόληψης ασθενειών και εκπαίδευσης υγείας, έξοδα διοικητικών λειτουργιών αλλά και επενδύσεις στην έρευνα και ανάπτυξη που στοχεύουν στην βελτίωση της ποιότητας και της προσβασιμότητας της υγειονομικής περίθαλψης.

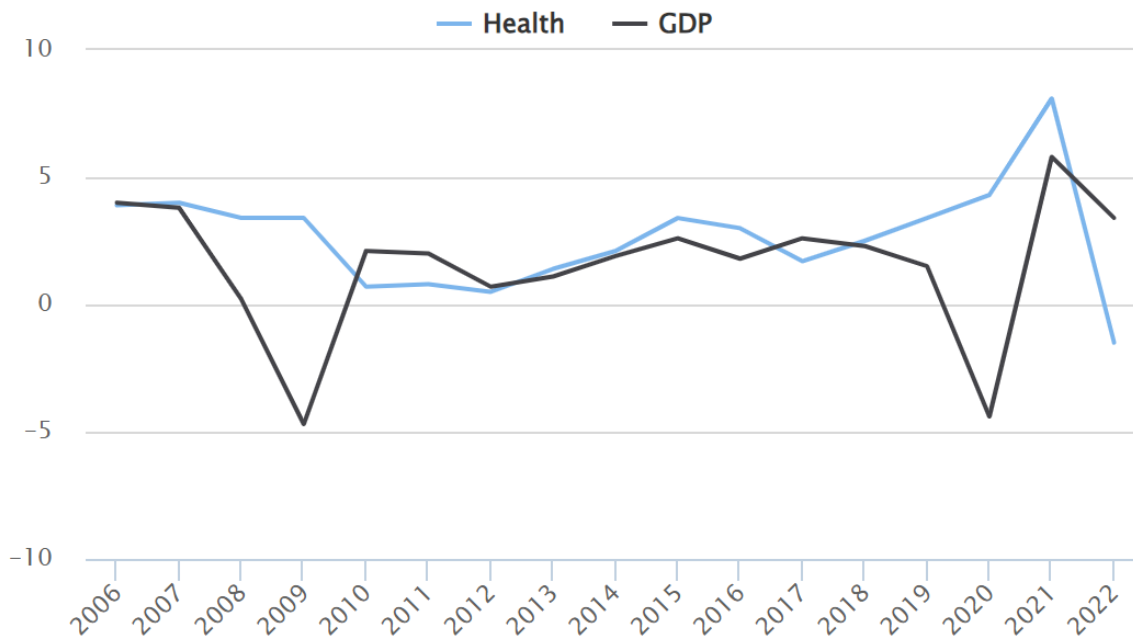
Η αυξητική τάση των δαπανών υγείας αποτελεί σοβαρό πρόβλημα για την παγκόσμια οικονομία. Σύμφωνα με την έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) το 2023, εκτιμάται ότι οι **παγκόσμιες δαπάνες υγείας το 2021** έφτασαν σε νέο υψηλό ρεκόρ των **9,8 τρισεκατομμυρίων δολαρίων** ή διαφορετικά έφτασαν στο **10,3% του παγκόσμιου ΑΕΠ** (WHO, 2023b). Το ποσοστό αυτό είναι υψηλό καθώς σύμφωνα με τα οικονομικά στοιχεία του ΟΟΣΑ, προβλεπόταν πως ο μέσος όρος των δαπανών υγείας μέχρι το 2050 θα αυξάνονταν στο 9,6% από το 5,7% του ΑΕΠ που ήταν το 2005. Τελικά

αυτή η πρόβλεψη ήρθε μερικά χρόνια νωρίτερα όταν το 2021 ο μέσος όρος δαπανών υγείας για τις χώρες του ΟΟΣΑ άγγιξε το 9,7% (OECD, 2010). Φυσικά, η πανδημία του COVID-19 έπαιξε κρίσιμο ρόλο στην αύξηση των δαπανών. Οι κρατικές δαπάνες ήταν ο κύριος μοχλός της αύξησης των συνολικών δαπανών για την υγεία από το 2019 έως το 2020, καθώς οι κατά κεφαλήν κρατικές δαπάνες αυξήθηκαν ταχύτερα σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια (WHO, 2022).



Διάγραμμα 1: Δαπάνες υγείας για τις χώρες του ΟΟΣΑ ως ποσοστό του ΑΕΠ, 2005 έως 2022. Πηγή: OECD Health Statistics 2023a

Πέρα από την απότομη αύξηση των δαπανών υγείας τα έτη της πανδημίας, τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί ότι οι δαπάνες των συστημάτων υγείας αυξάνονται με υψηλότερο ρυθμό σε σχέση με τον ρυθμό αύξησης της συνολικής οικονομικής ανάπτυξης. Στο διάγραμμα που ακολουθεί παρουσιάζεται η **σχέση ετήσιας αύξησης των κατά κεφαλήν δαπανών για την υγεία και του ΑΕΠ**. Παρατηρείται ότι μεταξύ 2007-2009 παρά την απότομη συρρίκνωση των οικονομιών των χωρών του ΟΟΣΑ, εξαιτίας της οικονομικής κρίσης, οι δαπάνες υγείας συνέχισαν να αυξάνονται. Έπειτα, εξαιτίας των μέτρων περιορισμού των δαπανών υγείας που εφαρμόστηκαν μεταξύ 2010 - 2012, σημειώνεται μια μείωση του ρυθμού αύξησης των δαπανών. Πέραν αυτού του χρονικού διαστήματος, οι αυξητικές τάσεις των δαπανών υγείας και του ΑΕΠ συνεχίστηκαν σε παρόμοια ποσοστά έως την άφιξη του COVID-19. Συγκεκριμένα, το φαινόμενο της συρρίκνωσης των οικονομιών μεταξύ 2019-2021 εμφανίστηκε ξανά σε συνδυασμό με μια απότομη αύξηση των δαπανών στο τομέα της υγείας.



Διάγραμμα 2: Ετήσια πραγματική αύξηση των κατά κεφαλήν δαπανών για την υγεία και του ΑΕΠ για τις χώρες του ΟΟΣΑ, 2006 έως 2022. Πηγή: OECD Health Statistics 2023b

Σύμφωνα με τα οικονομικά στοιχεία του ΟΟΣΑ, όπως αναλύθηκαν προηγουμένως, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως η αυξητική τάση των δαπανών υγείας αποτελεί κρίσιμο ζήτημα για την μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας. Είναι επίσης σημαντικό να υπογραμμίσουμε πως ο περιορισμός του κόστους της υγείας εξαρτάται από την αναγνώριση των παραγόντων που συμβάλλουν στην αύξηση του και στον έλεγχό τους.

Στην συνέχεια, θα εμβαθύνουμε περαιτέρω στους διάφορους παράγοντες που αυξάνουν τις δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης. Αυτή η ανάλυση δεν είναι μόνο καθοριστική για την κατανόηση της δυναμικής αυτών των δαπανών, αλλά και για την στρατηγική αποτελεσματικών μέτρων για τη διαχείριση και τυχόν μείωσή τους, προστατεύοντας έτσι τη μακροχρόνια βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας.

1.2.1. Παράγοντες που επιδρούν στην αύξηση των δαπανών για την υγεία

Δημογραφικό πρόβλημα - Γήρανση πληθυσμού

Ένας βασικός παράγοντας που επιδρά στην αυξητική τάση των δαπανών υγείας φαίνεται να είναι ο δημογραφικός παράγοντας. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η αύξηση του πληθυσμού και πιο ειδικά η **γήρανση του πληθυσμού** φαίνεται να αποτελεί βασικό παράγοντα αύξησης των δαπανών υγείας, καθώς οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν

περισσότερες και συνήθως χρόνιες παθήσεις που απαιτούν ακριβή ιατρική περίθαλψη. Αυτή η άποψη επιβεβαιώνεται και από τον Gruenberg (2005), ο οποίος υποστηρίζει πως η αύξηση των τεχνολογικών επιτευγμάτων στον τομέα της υγείας τα τελευταία χρόνια, επέφεραν αύξηση του μέσου όρου ζωής, μείωση της θνησιμότητας και συνεπώς αύξηση των χρόνιων παθήσεων. Επιπλέον, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πέρα από την μεγαλύτερη ζήτηση αγαθών και υπηρεσιών υγείας από τους ηλικιωμένους σε σχέση με τον πληθυσμό κάτω των 65 ετών, είναι επίσης αυξημένες οι δαπάνες φροντίδας τελικού σταδίου (τελευταίο έτος ζωής) (Fuchs, 1990).

Βέβαια, δεν συμμερίζονται όλοι οι ερευνητές αυτή την θέση, πολλοί υποστηρίζουν πως η επίδραση της γήρανσης του πληθυσμού στην αύξηση των δαπανών υγείας είναι μικρότερου μεγέθους από αυτή που της αποδίδεται. Συγκεκριμένα, υποστηρίζεται πως η αύξηση του μέσου όρου ζωής επιδρά στην αύξηση των δαπανών υγείας αλλά ότι αποτελεί ένα μικρό ποσοστό σε σχέση με τους υπόλοιπους παράγοντες (Breyer et al., 2010; Dormont et al., 2006). Παρ' όλα αυτά, αν και συχνά υποστηρίζεται η ιδέα ότι η συμβολή της γήρανσης του πληθυσμού στην μεταβολή των δαπανών υγείας είναι υπερεκτιμημένη, κανένας δεν απορρίπτει το γεγονός ότι επιδρά στην αύξηση των συνολικών δαπανών υγείας (Θεοδώρου et al. 2001).

Επίπεδο υγείας- Γενική κατάσταση υγείας

Η γενική κατάσταση υγείας των ατόμων επιδρά σημαντικά στο **βαθμό κατανάλωσης υπηρεσιών υγείας** και κατά συνέπεια στο μέγεθος των δαπανών στον τομέα της υγείας. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, οι αλλαγές στο περιβάλλον και η γενετική προδιάθεση έχουν αυξήσει τις χρόνιες παθήσεις και τα νοσήματα που χρειάζονται μακροχρόνια περίθαλψη υγείας. Πιο αναλυτικά, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και η παχυσαρκία αποτελούν βασικούς παράγοντες πρόκλησης χρόνιων νοσημάτων και συνεπώς συνδέονται με μεγαλύτερη κατανάλωση υπηρεσιών υγείας (Thornton and Rice, 2008). Σύμφωνα με την έκθεση του ΟΟΣΑ στις δαπάνες υγείας το 2016, παρουσιάζεται ότι τα χρόνια νοσήματα ευθύνονται για το μεγαλύτερο μέρος του κόστους υγειονομικής περίθαλψης (OECD, 2016). Επιπλέον, η οικονομική επιβάρυνση των χρόνιων παθήσεων παρουσιάζει αυξητική τάση και προβλέπονται πιο απότομες αυξήσεις στο μέλλον, ειδικά σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες και μεταξύ φτωχότερων στις ήδη ανεπτυγμένες. Σε συνδυασμό με την αύξηση του μέσου όρου ζωής, αυτό μεταφράζεται σε περισσότερα χρόνια με χρόνιες παθήσεις (European Commission, 2021).

Ασφαλιστικές καλύψεις

Σύμφωνα με την έρευνα των Θεοδώρου et al. (2001), η υιοθέτηση και εξάπλωση της κοινωνικής ασφάλισης στις ανεπτυγμένες χώρες έχει οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της κατανάλωσης υγειονομικών υπηρεσιών και των συναφών δαπανών.

Από την μία πλευρά, οι υπηρεσίες υγείας που παρέχονται μέσω κοινωνικής ασφάλισης συχνά δεν έχουν κόστος κατανάλωσης για τους δικαιούχους, παρακάμπτοντας τον μηχανισμό της αγοράς που θα απέτρεπε την υπερβολική χρήση τους, ένα φαινόμενο που συνδέεται με τον **ηθικό κίνδυνο (moral hazard)**, όπου οι ασφαλισμένοι αγνοούν το κόστος των υπηρεσιών. Όπως αναλύει ο Fuchs (1990), η εφαρμογή πληρωμών από τρίτους πληρωτές αναιρεί τη δυναμική της ελεύθερης αγοράς, όπου ο αγοραστής κανονικά θα έπρεπε να σταθμίζει το κόστος έναντι του δυνητικού οφέλους.

Από την άλλη πλευρά, οι γιατροί συνταγογραφούν περισσότερες ή πιο ακριβές θεραπείες από ό,τι είναι αναγκαίο, λόγω της ύπαρξης ασφαλιστικής κάλυψης που καλύπτει τα έξοδα, δημιουργώντας έτσι **προκλητή ζήτηση** και επιβαρύνοντας αδικαιολόγητα το οικονομικό κόστος του συστήματος υγείας. Αυτή η πρακτική, που αντικατοπτρίζει μια παραμόρφωση της ελεύθερης αγοράς, οδηγεί σε αύξηση των συνολικών δαπανών υγείας και ενδέχεται να περιορίζει τη διαθεσιμότητα ουσιαστικών υπηρεσιών για άλλους ασθενείς που τις έχουν πραγματικά ανάγκη (Johnson, 2014).

Τεχνολογική εξέλιξη

Αν και η τεχνολογική εξέλιξη στον τομέα της υγείας έχει συμβάλει στην βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης, ταυτόχρονα έχει δράσει επιβαρυντικά στο κόστος των συστημάτων υγείας και αυτό μπορεί να παρατηρηθεί τόσο σε διάφορες χρονικές περιόδους όσο και σε διάφορες χώρες.

Συγκεκριμένα, εκτιμάται ότι οι **νέες εφαρμογές στη ιατρική** ευθύνονται για το **27% με 48% της αύξησης** των δαπανών υγείας από το 1960 και μετά (Smith et al, 2009). Αυτή η αύξηση οφείλεται αρχικά στο υψηλό κόστος της έρευνας και ανάπτυξης των νέων τεχνολογιών (βιοιατρική, ρομποτική χειρουργική κ.α.), καθώς επενδύονται σημαντικοί πόροι για να εξελιχθούν και να βελτιωθούν αυτές οι τεχνολογίες. Συνεπώς, η απόκτηση και η εφαρμογή αυτών των τεχνολογιών στο σύστημα της υγείας απαιτούν υψηλή χρηματοδότηση.

Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στην αύξηση του κόστους έχει και η **υψηλή εξειδίκευση του προσωπικού**. Οι νέες εφαρμογές στον τομέα της υγείας απαιτούν κατάλληλα εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας για να τις χειρίζεται αλλά και εξειδικευμένο προσωπικό για να τις συντηρεί. Αυτή η επιμόρφωση συνεπάγεται με υψηλότερους μισθούς και κατά συνέπεια υψηλότερο κόστος.

Τέλος, η ταχεία τεχνολογική πρόοδος και οι συνεχείς εξελίξεις των εφαρμογών στον τομέα της υγείας καθιστούν τις προηγούμενες εκδόσεις λιγότερο επιθυμητές ή χρήσιμες. Αυτό το **φαινόμενο της τεχνολογικής υποβάθμισης** αναγκάζει τις ιατρικές μονάδες σε συχνές ανανεώσεις και αντικαταστάσεις του εξοπλισμού προκειμένου να προσφέρουν την καλύτερη δυνατή φροντίδα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, το σύστημα της υγείας να οδηγείται σε συνεχείς αυξήσεις των δαπανών (Smith et al, 2009).

Αύξηση μισθών - Φαινόμενο Baumol

Ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην αύξηση των δαπανών στον τομέα της υγείας βασίζεται στην αύξηση των μισθών και στο **φαινόμενο Baumol**. Σύμφωνα με τον Baumol, οι μισθοί των εργαζομένων σε τομείς που έχουν μικρή ή καθόλου αύξηση της παραγωγικότητας έχουν την τάση να αυξάνονται ως αποτέλεσμα των αυξήσεων των μισθών σε τομείς με υψηλότερη παραγωγικότητα προκειμένου να διατηρούνται ανταγωνιστικοί. Η εφαρμογή του φαινομένου Baumol ή αλλιώς νόσος κόστους Baumol στην υγεία παρουσιάζει ότι οι δαπάνες για την παροχή υγειονομικής περίθαλψης θα συνεχίσουν να αυξάνονται, ακόμα και αν η ποιότητα ή η ποσότητα της παρεχόμενης περίθαλψης παραμένει σταθερή, λόγω της αύξησης των μισθολογικών δαπανών (Baumol, 1993; Baumol, 2012). Ο περιορισμός των μισθολογικών δαπανών είναι δύσκολο να επιτευχθεί καθώς ο τομέας της υγείας στηρίζεται στην ανθρώπινη αλληλεπίδραση. Πιο αναλυτικά, ο τομέας της υγείας βασίζεται στην εμπειρία και στην εξειδίκευση των επαγγελματιών υγείας, οι οποίες δεν επιδέχονται εύκολα αυτοματοποίηση και έτσι παρουσιάζουν βραδύτερη αύξηση της παραγωγικότητας. Χρησιμοποιώντας μια ομάδα 19 χωρών του ΟΟΣΑ, ο Hartwig (2008) βρίσκει ισχυρά στοιχεία υπέρ της υπόθεσης του Baumol ότι οι δαπάνες για την υγεία καθοδηγούνται από αυξήσεις των μισθών που υπερβαίνουν την αύξηση της παραγωγικότητας σε ολόκληρη την οικονομία.

Σύμφωνα με όσα αναλύθηκαν για τις αυξανόμενες ανάγκες στον τομέα της υγείας και σε συνδυασμό με την περιορισμένη επάρκεια των πόρων, είναι εμφανές ότι η ορθολογική κατανομή των πόρων αποτελεί μια από τις σημαντικότερες διαδικασίες. Στη συνέχεια, ακολουθεί μια παρουσίαση της οικονομικής αξιολόγησης και της σημασίας της στην λήψη αποφάσεων στον τομέα της υγείας.

1.3. Οικονομική αξιολόγηση και ο ρόλος της στον τομέα της υγείας

Η οικονομική αξιολόγηση, ανεξάρτητα από τον τομέα εφαρμογή της, έχει δύο χαρακτηριστικά. Πρώτον, ασχολείται τόσο με τις εισροές όσο και με τις εκροές, οι οποίες μπορούν να οριστούν ως το κόστος και τα αποτελέσματα των εναλλακτικών τρόπων δράσης.

Το δεύτερο χαρακτηριστικό της οικονομικής αξιολόγησης σχετίζεται με το γεγονός ότι πόροι δεν επαρκούν για να παραχθούν όλα τα επιθυμητά αποτελέσματα. Συνεπώς πρέπει να γίνουν επιλογές βάσει ορισμένων κριτηρίων. Συγκεκριμένα η οικονομική αξιολόγηση επιδιώκει να εντοπίσει αυτά τα κριτήρια που καθιστούν μια επιλογή καλύτερη από την άλλη.

Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία η οικονομική αξιολόγηση μπορεί να οριστεί ως μια «συγκριτική ανάλυση εναλλακτικών τρόπων δράσης τόσο ως προς το κόστος τους όσο και προς τα αποτελέσματά τους». Αυτά τα καθήκοντα χαρακτηρίζουν όλες τις οικονομικές αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών που εφαρμόζονται στον τομέα της υγείας (Drummond et al., 2015).

Οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής στον τομέα της υγείας έχουν ως σκοπό να εξισορροπήσουν την κλιμάκωση των δαπανών για την υγεία και τους δημοσιονομικούς περιορισμούς μεγιστοποιώντας το επίπεδο του συστήματος υγείας. Δεδομένου ότι οι **διαθέσιμοι πόροι είναι περιορισμένοι**, οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων επιδιώκουν να επιλέξουν ποιες υπηρεσίες ή νέες τεχνολογίες θα χρηματοδοτηθούν σε βάρος της χρηματοδότησης κάποιας άλλης εφαρμογής. Με άλλα λόγια, κάθε υπηρεσία ή τεχνολογία έχει ένα κόστος ευκαιρίας και επειδή συχνά υπάρχουν πολλές αξιόπιστες εναλλακτικές εφαρμογές που θα μπορούσαν να χρηματοδοτηθούν, απαιτείται κάποιο **πλαίσιο ή αρχή οργάνωσης** ώστε οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων να **κατανέμουν τους πόρους με αποτελεσματικό και δίκαιο τρόπο** (Brazier et al., 2017; Drummond et al., 2015). Η **οικονομική αξιολόγηση παρέχει ένα τέτοιο πλαίσιο**, καθώς είναι η διαδικασία με την οποία αξιολογούνται, μετρώνται και μοντελοποιούνται το κόστος και τα οφέλη που σχετίζονται με παρεμβάσεις και προγράμματα στον τομέα της υγείας, προκειμένου να συγκριθεί ο καθαρός αντίκτυπός τους και να ενημερωθούν οι ορθολογικές αποφάσεις πολιτικής και αγορών (O'Brien et al., 2016).

Η **ενσωμάτωση της οικονομικής αξιολόγησης** στην πολιτική και τον σχεδιασμό για την υγεία είναι επομένως υψίστης σημασίας για τη διατήρηση της βιωσιμότητας του συστήματος υγείας. Αυτή η προσέγγιση όχι μόνο βοηθά στη **διαχείριση περιορισμένων πόρων** εν μέσω αυξανόμενων δαπανών, αλλά υποστηρίζει επίσης ευρύτερους στόχους του συστήματος υγείας, όπως η **βελτίωση των αποτελεσμάτων** της δημόσιας υγείας και η διασφάλιση **δίκαιης πρόσβασης** στην περίθαλψη.

1.3.1. Είδη οικονομικής αξιολόγησης

Στον τομέα της υγείας υπάρχουν τέσσερις κύριες μορφές οικονομικής αξιολόγησης, οι οποίες είναι η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους, η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας και η ανάλυση κόστους-οφέλους. Καθεμία από αυτές έχει σχεδιαστεί για να αξιολογεί τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων υγειονομικής περίθαλψης με διαφορετικούς τρόπους. Το κοινό σημείο μεταξύ αυτών των μεθόδων είναι ότι το κόστος μετράται σε χρηματικές μονάδες, ενώ η διάκριση μεταξύ τους είναι ότι τα αποτελέσματα μετρώνται με διαφορετικούς όρους (Drummond et al., 2015).

Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους

Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους είναι μια μορφή οικονομικής αξιολόγησης που χρησιμοποιείται στον τομέα της υγείας όταν δύο ή περισσότερες παρεμβάσεις έχουν αποδειχθεί ότι έχουν ισοδύναμα αποτελέσματα. Πιο αναλυτικά, ο στόχος αυτής της ανάλυσης είναι να εντοπίσει τη λιγότερο δαπανηρή επιλογή μεταξύ αυτών των ισοδύναμων εναλλακτικών. Δεδομένου ότι το **όφελος των παρεμβάσεων είναι το ίδιο**, η ανάλυση απλοποιεί τη διαδικασία λήψης αποφάσεων σε σύγκριση μόνο του κόστους. Αυτή η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για τη σύγκριση δύο προϊόντων που έχει αποδειχθεί ότι είναι ισοδύναμα σε δόση και θεραπευτικό αποτέλεσμα. Επομένως, αυτή η μέθοδος είναι πιο χρήσιμη για τη σύγκριση γενοσήμων και θεραπευτικών ισοδύναμων φαρμάκων (Rai & Goyal, 2018).

Πολλές φορές, θεωρείται η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους ως η «κακή σχέση» μεταξύ των υπόλοιπων μορφών αξιολόγησης, καθώς συχνά συγκρίνει δύο διαφορετικές παρεμβάσεις που αρχικά φαίνονται κλινικά ισοδύναμες αλλά δεν είναι τελικά συγκρίσιμες (Brown & Brown, 2010). Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε σενάρια όπου τα κλινικά αποτελέσματα είναι αναμφισβήτητα ίσα, επιτρέποντας στους παρόχους υγειονομικής φροντίδας και στους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής να επιλέξουν εφαρμογές που επιτυγχάνουν τα επιθυμητά αποτελέσματα υγείας με το χαμηλότερο δυνατό κόστος.

Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

Αυτός ο τύπος ανάλυσης μετρά το κόστος σε χρηματικές μονάδες, ενώ μετρά τα αποτελέσματα υγείας σε μια φυσική μονάδα. Τέτοιες μονάδες μπορεί να περιλαμβάνουν κερδισμένα έτη ζωής ή μεταβολή κλινικού αποτελέσματος (π.χ. αρτηριακή πίεση). Τα **αποτελέσματα της ανάλυσης** παρουσιάζονται ως ο **λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας** ή αλλιώς **δείκτης ICER** (Incremental Cost Effectiveness Ratio), ο οποίος αντανάκλα το πρόσθετο κόστος που σχετίζεται με μία επιπλέον μονάδα οφέλους για την υγεία. Η βέλτιστη επιλογή μεταξύ των παρεμβάσεων θα ήταν αυτή που έχει τον καλύτερο δείκτη, και όχι απαραίτητα το λιγότερο κόστος (Drummond et al., 2015). Σε σύγκριση με τις άλλες μορφές αξιολόγησης, η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

είναι σχετικά εύκολη να γίνει και είναι πιο χρήσιμη για την αξιολόγηση εναλλακτικών παρεμβάσεων με κοινές μονάδες εκροών στη μέτρηση του κλινικού στόχου. Ωστόσο, ο περιορισμός αυτής της ανάλυσης είναι η αδυναμία της να συγκρίνει παρεμβάσεις που εκφράζουν το κλινικό αποτέλεσμα με διαφορετικές φυσικές μονάδες (Drummond et al., 2015).

Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας

Η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας συχνά αναφέρεται ως **παραλλαγή της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας**. Η απλή διαφορά είναι ότι η αποτελεσματικότητα σε αυτό το είδος οικονομικής αξιολόγησης προσαρμόζεται ώστε να αντανακλά τον αντίκτυπο του αποτελέσματος στην υποκειμενική ευημερία του ατόμου. Το προσαρμοσμένο ως προς την ποιότητα έτος ζωής (**QALY**), συμπεριλαμβανομένης της **ποιότητας και της ποσότητας της ζωής**, είναι ένα έτος σταθμισμένο σε σχέση με τον συντελεστή ποιότητας που βιώνει ο ασθενής. Αυτός ο συντελεστής ποιότητας βασίζεται στον τρόπο που βιώνει ο ασθενής μια κατάσταση υγείας και μπορεί να διαφέρει μεταξύ ατόμων ή ομάδων ατόμων. Τα QALYs που αποκτήθηκαν περιγράφουν τη μεταβολή του επιπέδου υγείας ενός ατόμου που προκαλείται από τη θεραπεία (Drummond et al., 2015). Η ποιότητα ζωής σε σχέση με την υγεία (Health related quality of life) μετρείται σε ένα δείκτη που μπορεί να κυμαίνεται από μια τιμή μεταξύ 0 (θάνατος) και 1 (τέλεια υγεία). Η ποιότητα ζωής σε σχέση με την υγεία αντανακλά μια πολυδιάστατη έννοια, που περιλαμβάνει τη σωματική, ψυχική, συναισθηματική, λειτουργική και κοινωνική ευημερία ανάλογα με την κατάσταση της υγείας. Φυσικά, ορισμένοι τομείς εκτιμώνται περισσότερο από τον ασθενή σε σχέση με άλλους και αυτό αντιπροσωπεύεται από διαφορετικούς συντελεστές βαρύτητας (Yin et al., 2016). Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής γίνεται με διάφορες μεθόδους. Συχνά, η αποτίμηση της ποιότητας βασίζεται σε «εργαλεία» υπό μορφή ερωτηματολογίων, όπως είναι το EuroQoL 5 Domain (EQ-5D) ή το ερωτηματολόγιο 36 στοιχείων (SF-36) (Hernández-Segura et al., 2022).

Ένα πλεονέκτημα της ανάλυσης κόστους-χρησιμότητας είναι ότι, σε αντίθεση με την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, επιτρέπει τη σύγκριση παρεμβάσεων που αφορούν διαφορετικές νόσους, καθώς η κλινική αποδοτικότητα εκφράζεται στην ίδια μονάδα μέτρησης. Αρκετές κατευθυντήριες γραμμές οικονομικής αξιολόγησης, που ορίζονται από εθνικά κυβερνητικά όργανα, προτιμούν μια ανάλυση κόστους-χρησιμότητας, καθώς επιτρέπει τη σύγκριση μεταξύ προγραμμάτων. Ωστόσο, υπάρχουν χώρες που θεωρούν το QALY ως αποτέλεσμα μεροληπτικής επίδρασης, καθώς δεν είναι πάντα ο μεμονωμένος ασθενής που αντικατοπτρίζει την προσωπική του εμπειρία αλλά μάλλον το ευρύ κοινό. Αυτή παραμένει μια συνεχιζόμενη συζήτηση (Drummond et al., 2015).

Ανάλυση κόστους-οφέλους

Αυτός ο τύπος ανάλυσης μετρά τόσο το **κόστος** όσο και τα **αποτελέσματα σε χρηματικές μονάδες**. Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας και η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας είναι μέθοδοι έρευνας για την καλύτερη κατανομή ενός υπάρχοντος προϋπολογισμού, αλλά δεν παρέχουν πληροφορίες για το αν αξίζει τον κόπο να επεκταθεί ο τρέχων προϋπολογισμός. Μια ανάλυση κόστους-οφέλους παρέχει αυτές τις πληροφορίες. Επιπλέον, όπως και με την ανάλυση κόστους-χρησιμότητας, μπορεί να γίνει σύγκριση παρεμβάσεων διαφορετικών νόσων καθώς οι επιπτώσεις και τα αποτελέσματα εκφράζονται σε χρηματικούς όρους. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης μπορούν να αξιολογηθούν από το καθαρό όφελος, το οποίο είναι η διαφορά μεταξύ του οφέλους και του κόστους κάθε παρέμβασης. Η παρέμβαση γίνεται αποδεκτή όταν το καθαρό όφελος είναι μεγαλύτερο από το μηδέν. Αν και η ανάλυση κόστους-οφέλους είναι ένας δημοφιλής τύπος αξιολόγησης σε πολλούς τομείς, στην οικονομική αξιολόγηση της υγείας είναι λιγότερο αποδεκτή, καθώς είναι δύσκολο να αξιολογηθούν τα κλινικά αποτελέσματα σε χρηματικές μονάδες (Drummond et al., 2015; York Health Economics Consortium, 2016a).

1.3.2. Οπτική της ανάλυσης

Οι μελέτες οικονομικής αξιολόγησης μπορούν να πραγματοποιηθούν από διαφορετικές οπτικές γωνίες, και στη συνέχεια το είδος του κόστους που θα ληφθεί υπόψη καθορίζεται από την επιλεγμένη προοπτική της ανάλυσης. Συνεπώς, τα αποτελέσματα μπορούν να διαφοροποιηθούν μεταξύ αναλύσεων με διαφορετική οπτική, ανεξάρτητα από το γεγονός ότι μελετούν ίδιες παρεμβάσεις. Οι διαφορετικές προοπτικές μπορεί να αφορούν την κοινωνία, το σύστημα της υγείας, τρίτους φορείς πληρωμής, επιχειρηματικούς κλάδους, τους ασθενείς και τις οικογένειές τους (Rice, 2000; Luce et al., 1996; Hodgson, 1994). Συχνά, η προοπτική που χρησιμοποιείται σε μια οικονομική αξιολόγηση καθορίζεται από τις κυβερνήσεις μέσω εθνικών κατευθυντήριων γραμμών για την οικονομική αξιολόγηση.

Η διαφορά μεταξύ των προοπτικών είναι ότι το κόστος που περιλαμβάνεται σε κάθε προοπτική είναι διαφορετικό. Όλες οι πιθανές δαπάνες που επηρεάζουν την κοινωνία και το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης περιλαμβάνονται στην κοινωνική οπτική. Για παράδειγμα, το κόστος της νοσηλείας, της φαρμακευτικής αγωγής, του προσωπικού, η απώλεια παραγωγικότητας, το κόστος της άτυπης φροντίδας, τα έξοδα μεταφοράς του ασθενή και τα έξοδα διοίκησης εξετάζονται όλα σε αυτήν την προοπτική. Η προοπτική του συστήματος υγείας ή της ασφαλιστικής εταιρείας, ωστόσο, περιλαμβάνει δαπάνες που σχετίζονται μόνο με τον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, όπως η ιατρική φροντίδα σε ασθενείς εντός και εκτός των μονάδων υγείας.

1.3.3. Κατηγορίες κόστους

Πρωταρχικός ρόλος της οικονομικής αξιολόγησης είναι η ανάλυση μιας νέας θεραπευτικής προσέγγισης ανάμεσα σε άλλες, ανταγωνιστικές επιλογές. Η ανάλυση αυτή, όπως είδαμε προηγουμένως, περιλαμβάνει την εκτίμηση του κόστους κάθε παρέμβασης. Το συνολικό κόστος που εκτιμάται μπορεί να χωριστεί σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, το **άμεσο, το έμμεσο και το άυλο κόστος**.

Πιο αναλυτικά, το **άμεσο κόστος** αναφέρεται στις δαπάνες που σχετίζονται με κάθε υπηρεσία παροχής υγειονομικής περίθαλψης και στις δαπάνες μελλοντικής νοσηλείας λόγω παρενεργειών ή άλλων συνεπειών της υγειονομικής περίθαλψης. Αυτές οι δαπάνες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Η **πρώτη κατηγορία** αφορά τις **δαπάνες που σχετίζονται άμεσα με την υγειονομική περίθαλψη** και η **δεύτερη** με τις **μη ιατρικές δαπάνες που σχετίζονται με την παροχή φροντίδας υγείας**. Το κόστος που συνδέεται άμεσα με την υγειονομική περίθαλψη περιλαμβάνει δαπάνες για τις υπηρεσίες ιατρών, νοσοκομειακές υπηρεσίες, φάρμακα και άλλα στοιχεία που συνδέονται άμεσα με την παροχή υγειονομικής περίθαλψης. Από την άλλη πλευρά, οι δαπάνες που συνδέονται με την υγειονομική περίθαλψη και δεν αναφέρονται σε ιατρικό κόστος περιλαμβάνουν για παράδειγμα, έξοδα υποστήριξης που παρέχονται από μέλη της οικογένειας, έξοδα μεταφοράς του ασθενούς από και προς την τοποθεσία φροντίδας και έξοδα νοσηλευτικής φροντίδας (Goodman, 2014).

Το **έμμεσο** κόστος αντικατοπτρίζει τον οικονομικό αντίκτυπο από τη μειωμένη παραγωγικότητα των εργαζομένων λόγω ασθένειας ή αναπηρίας. Το έμμεσο κόστος υπολογίζει την οικονομική ζημιά που προκαλεί η ασθένεια και η ιατρική περίθαλψη στην ικανότητα του ατόμου να εργαστεί και να δημιουργήσει εισόδημα. Επιπλέον, το κόστος που προκαλείται από την απώλεια εργασίας λόγω πρόωρης συνταξιοδότησης ή πρόωρης θνησιμότητας συμπεριλαμβάνεται σε αυτήν την κατηγορία (Bocuzzi, 2003).

Τέλος, το **άυλο ή αόρατο** κόστος συμπεριλαμβάνει τις ψυχολογικές και συναισθηματικές επιπτώσεις, που δεν περιγράφονται από το άμεσο ή έμμεσο κόστος. Το άυλο κόστος, όπως ο πόνος, η ταλαιπωρία ή η απώλεια ποιότητας ζωής, είναι δύσκολο να υπολογιστούν και συνήθως δεν περιλαμβάνονται στις αναλύσεις (Goodman, 2014).

1.3.4. Προεξόφληση

Η προεξόφληση είναι μια σημαντική έννοια στην οικονομική αξιολόγηση στον τομέα της υγείας, που χρησιμοποιείται κυρίως για την **εκτίμηση της αξίας του κόστους και των οφελών που προκύπτουν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές**. Συγκεκριμένα, η προεξόφληση επιλέγεται όταν η χρονική περίοδος από την εφαρμογή της παρέμβασης και την επακόλουθη λήψη των οφελών της υπερβαίνει το ένα έτος (Haycox and Martin, 2009). Η έννοια της προεξόφλησης αντικατοπτρίζει την προτίμηση λήψης των αποτελεσμάτων στην υγεία στον σημερινό πληθυσμό σε σχέση με το μέλλον και ότι το μέγεθος των δαπανών που πραγματοποιούνται σήμερα έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο από αυτές στο

μέλλον. Για παράδειγμα, τα έτη ζωής που οφείλονται σε μια παρέμβαση που μειώνει τη θνησιμότητα θα υλοποιηθούν σε επόμενες περιόδους, ακόμη και αν η μείωση της θνησιμότητας περιορίζεται στην τρέχουσα περίοδο. Συνεπώς, με την εφαρμογή ενός προεξοφλητικού επιτοκίου, επιτυγχάνεται προσαρμογή του μελλοντικού κόστους και των οφελών της υγείας στην παρούσα αξία τους, επιτρέποντας μια πιο δίκαιη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών τεχνολογιών υγείας. Η πρόκληση εντοπίζεται στον καθορισμό του τρόπου με τον οποίο θα λαμβάνεται υπόψη ο κατάλληλος χρόνος για το κόστος και τα ληφθέντα οφέλη για την υγεία (Drummond et al., 2015). Τα προεξοφλητικά επιτόκια που χρησιμοποιούνται στις οικονομικές αξιολογήσεις προέρχονται γενικά από επιτόκια που σχετίζονται με κρατικά ομόλογα ή από επιτόκια της αγοράς για το κόστος του κεφαλαίου (Goodman, 2014).

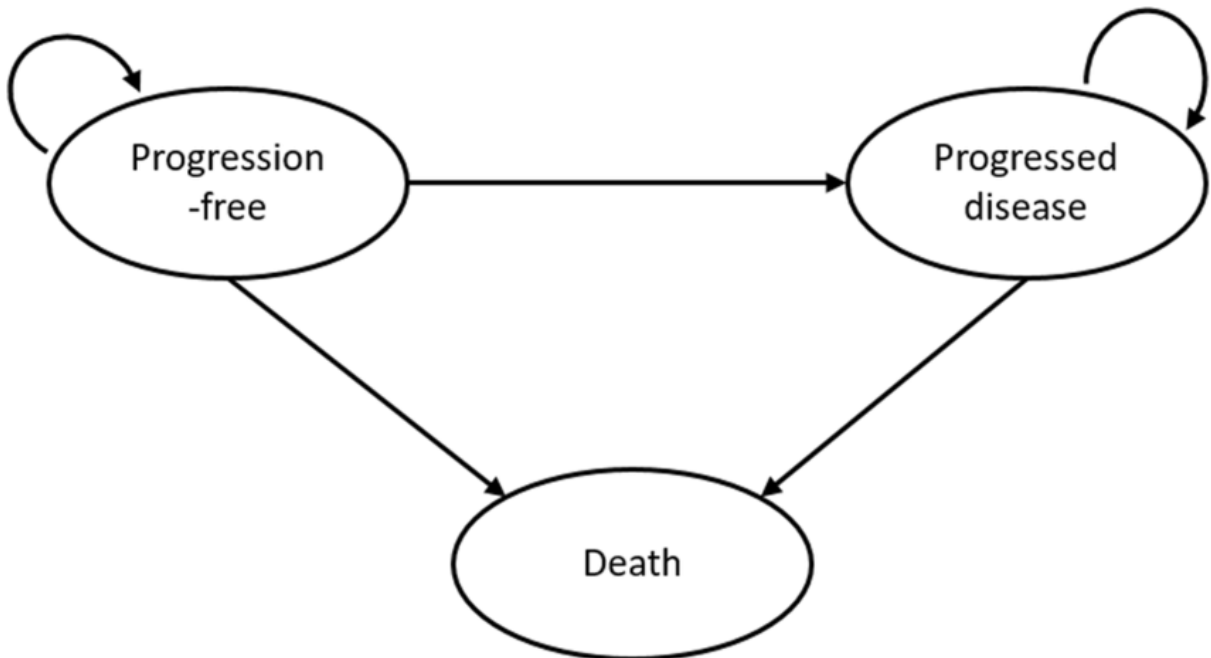
1.3.5. Οικονομικά μοντέλα

Ένα οικονομικό μοντέλο ή αλλιώς μοντέλο ανάλυσης αποφάσεων είναι μια **απλοποιημένη αναπαράσταση της πραγματικότητας** και υποστηρίζει την καλύτερη λήψη αποφάσεων. Μπορεί να συγκεντρώσει δεδομένα από διαφορετικές πηγές για να αναλύσει ένα συγκεκριμένο πρόβλημα (Drummond et al., 2015). Το μοντέλο ανάλυσης απόφασης είναι μια συστηματική προσέγγιση στην οποία δημιουργείται ένα υπόδειγμα χρησιμοποιώντας μαθηματικές και στατιστικές σχέσεις μεταξύ των παραμέτρων για τον καθορισμό πιθανών αποτελεσμάτων διαφορετικών εναλλακτικών λύσεων υπό αβεβαιότητα (Briggs et al., 2006). Η βαθύτερη κατανόηση του προβλήματος και των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου είναι ζωτικής σημασίας κατά τη διαδικασία επιλογής και οικοδόμησης ενός οικονομικού μοντέλου (Roberts et al., 2012). Υπάρχουν διάφοροι τύποι οικονομικών μοντέλων με διαφορετικά χαρακτηριστικά, όμως όλα έχουν χρησιμοποιούν τις πιθανότητες για να αντικατοπτρίζουν πόσο πιθανό είναι να συμβεί ένα γεγονός ή μια αλλαγή στην κατάσταση υγείας καθώς επίσης και τις αναμενόμενες τιμές κόστους και QALYs (Drummond et al., 2015). Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μοντέλα σε αξιολογήσεις τεχνολογιών υγείας είναι τα **μοντέλα Markov** και τα **δέντρα απόφασης (Decision Tree)**.

Τα **δέντρα αποφάσεων** χρησιμοποιούν μια **σειρά από μονοπάτια για να προβλέψουν την πιθανότητα εμφάνισης εναλλακτικών εκβάσεων** μετά από μια συγκεκριμένη παρέμβαση. Αποτελείται από κόμβους, κλαδιά και φύλλα. Κάθε κόμβος αντιπροσωπεύει την επιλογή μεταξύ των παρεμβάσεων ή την πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός. Το άθροισμα των πιθανοτήτων σε οποιονδήποτε κόμβο θα πρέπει είναι το 1. Τα φύλλα στο τέλος κάθε κλαδιού αντιπροσωπεύουν το κόστος και τα αποτελέσματα, τα οποία συνδυάζονται χρησιμοποιώντας τις πιθανότητες διακλάδωσης. Επιστρέφοντας στον αρχικό κόμβο ή αλλιώς στη “ρίζα” του δέντρου, μπορεί να γίνει η σύγκριση των αναμενόμενων αποτελεσμάτων και κόστους για κάθε εναλλακτική παρέμβαση (York Health Economics Consortium, 2016b). Ο χρόνος δεν καθορίζεται στα δέντρα αποφάσεων, επομένως τα αποτελέσματα που εξαρτώνται από το χρόνο δεν μπορούν να μοντελοποιηθούν χρησιμοποιώντας αυτό το υπόδειγμα. Επιπλέον, τα δέντρα απόφασης δεν προτιμώνται κατά τη μοντελοποίηση χρόνιων ασθενειών ή γενικά μακροπρόθεσμων προγνώσεων γιατί αναπτύσσουν σημαντική πολυπλοκότητα (Drummond et al., 2015).

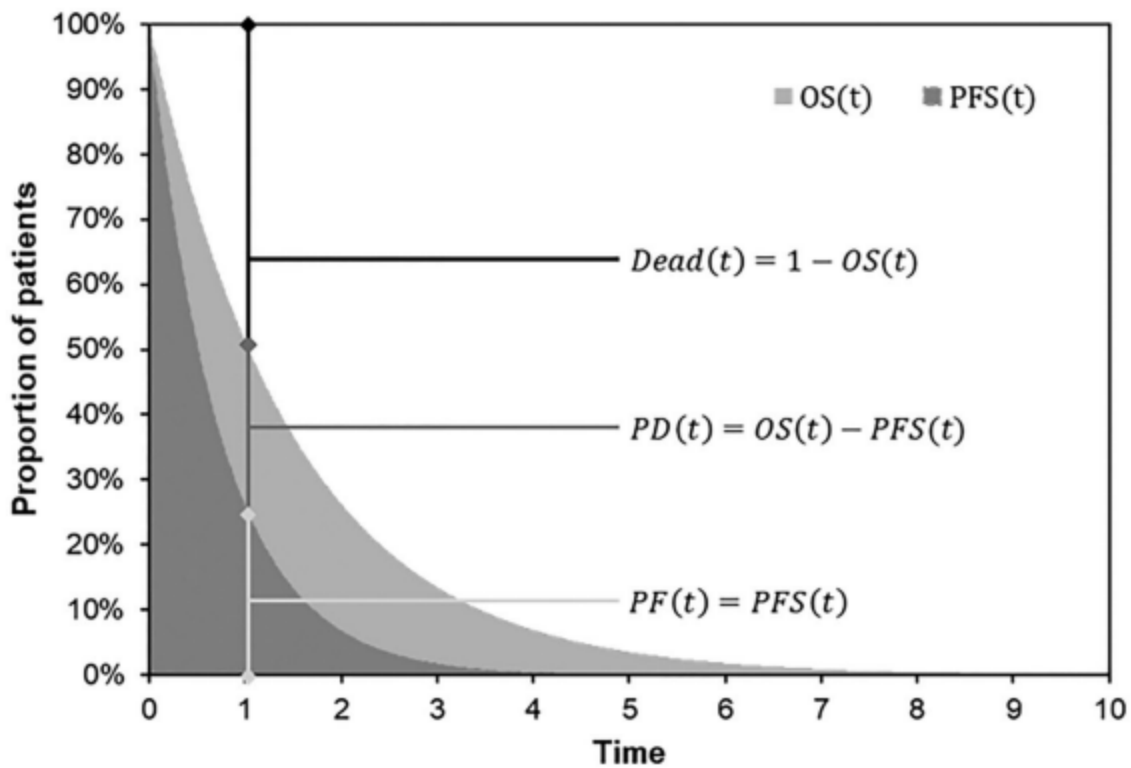
Το **μοντέλο Markov** είναι κατάλληλο για **μακροχρόνιες ασθένειες**, όπως χρόνιες παθήσεις, και μπορεί να αντανακλά την πρόοδο της νόσου (Drummond et al., 2015). Το μοντέλο βασίζεται σε μια σειρά από αμοιβαία αποκλειόμενες καταστάσεις που μπορούν να αντιπροσωπεύουν πιθανή εξέλιξη της νόσου. Ο χρόνος κατανέμεται σε διαστήματα, που ονομάζονται κύκλοι μοντέλου και ένας ασθενής δεν μπορεί να βρίσκεται σε περισσότερες από μία καταστάσεις υγείας σε κάθε κύκλο (Cao et al., 2016). Η επιλογή των καταστάσεων υγείας στοχεύει στην απεικόνιση σημαντικών κλινικών και οικονομικών περιστατικών κατά την εξέλιξη της νόσου. Ένας ασθενής μπορεί να μεταβεί μεταξύ των καταστάσεων μέσα στο μοντέλο αρκετές φορές. Μια σημαντική υπόθεση σε αυτό το μοντέλο είναι ότι οι μελλοντικές καταστάσεις βασίζονται μόνο στην τρέχουσα κατάσταση. Μόλις ένας ασθενής εισέλθει σε μια κατάσταση, όλοι οι ασθενείς θεωρούνται ομοιογενείς ανεξάρτητα από το γεγονός του παρελθόντος (Briggs et al., 2006).

Στην παρούσα εργασία έχει γίνει χρήση του **διαχωρισμένου μοντέλου επιβίωσης (Partitioned survival model (PSM))**. Το PSM είναι οικονομικό μοντέλο με δομή παρόμοια με το μοντέλο Markov, η οποία αποτελείται από ένα σύνολο καταστάσεων υγείας όπως παρουσιάζεται στην εικόνα που ακολουθεί. Οι ασθενείς ξεκινάνε από το πρώτο στάδιο (progression-free) και μεταβαίνουν στις επόμενες καταστάσεις υγείας, ανάλογα με την εξέλιξη της νόσου. Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν σε μία κατάσταση υγείας σε κάθε κύκλο και δεν μπορούν να περάσουν σε προηγούμενη κατάσταση. Το PSM χρησιμοποιείται συχνά για τη μοντελοποίηση χρόνιων ασθενειών, όπως είναι ο καρκίνος και αυτή η υπόθεση ερμηνεύεται κλινικά καθώς οι ασθενείς δεν είναι πιθανό να επιστρέψουν σε υγιέστερη κατάσταση.



Εικόνα 1: Δομή PSM 3 καταστάσεων υγείας. Πηγή: Phua et al., 2020

Σε αντίθεση με ένα μοντέλο Markov, ο αριθμός των ασθενών σε οποιαδήποτε κατάσταση σε διαδοχικά χρονικά σημεία δεν καθορίζεται από τις πιθανότητες μετάβασης. Αντίθετα, το μοντέλο **χρησιμοποιεί τις καμπύλες επιβίωσης** για να προσδιορίσει το ποσοστό των ασθενών σε κάθε κατάσταση υγείας με την πάροδο του χρόνου. Πιο αναλυτικά, το μοντέλο χρησιμοποιεί ξεχωριστές καμπύλες επιβίωσης για κάθε κατάσταση υγείας, οι οποίες πιο συχνά προέρχονται από δεδομένα κλινικών δοκιμών. Η συνολική καμπύλη επιβίωσης (OS) μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών που είναι ακόμη ζωντανοί σε οποιαδήποτε δεδομένη στιγμή μέσω της περιοχής κάτω από την καμπύλη. Στη συνέχεια, η περιοχή αυτή μπορεί να «διαιρεθεί» σε N καταστάσεις υγείας με συναφή κλινικά χαρακτηριστικά και δαπάνες (Woods et al., 2017).



Εικόνα 2: Υπολογισμός ασθενών σε κάθε στάδιο της νόσου σε PSM 3 καταστάσεων. Πηγή: Cranmer et al., 2020

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μοντέλο είναι αυτό των 3 καταστάσεων υγείας, όπου στηρίζεται στις καμπύλες συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (OS και PFS). Η κατάσταση υγείας χωρίς εξέλιξη ορίζεται μέσω της καμπύλης PFS και η κατάσταση υγείας που έχει εξελιχθεί η νόσος (progressed disease) ως η διαφορά του OS και του PFS σε κάθε χρονικό σημείο. Το OS και το PFS ή άλλα τελικά σημεία, ανάλογα με τον αριθμό των καταστάσεων, μοντελοποιούνται ανεξάρτητα, πράγμα που σημαίνει ότι δεν υπάρχει δομική σύνδεση μεταξύ των καταστάσεων υγείας (Woods et al., 2017).

Σε κάθε χρονικό σημείο, το PSM υπολογίζει την αναλογία των ασθενών σε κάθε στάδιο. Αυτές οι αναλογίες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του ολικού χρόνου που βρίσκονται οι ασθενείς σε κάθε στάδιο. Στη συνέχεια, αυτός ο χρόνος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του συνολικού κόστους και των QALYs για κάθε παρέμβαση. Τα PSM ξεχωρίζουν για την **απλότητά** τους και τον **άμεσο τρόπο** που χρησιμοποιούν δεδομένα επιβίωσης από μελέτες γι' αυτό και επιλέγονται συχνά στις οικονομικές αξιολογήσεις όπου λεπτομερή δεδομένα για κάθε ασθενή αγνοούνται (Woods et al., 2017).

Κεφάλαιο 2

Καρκίνος του πνεύμονα

Εισαγωγή

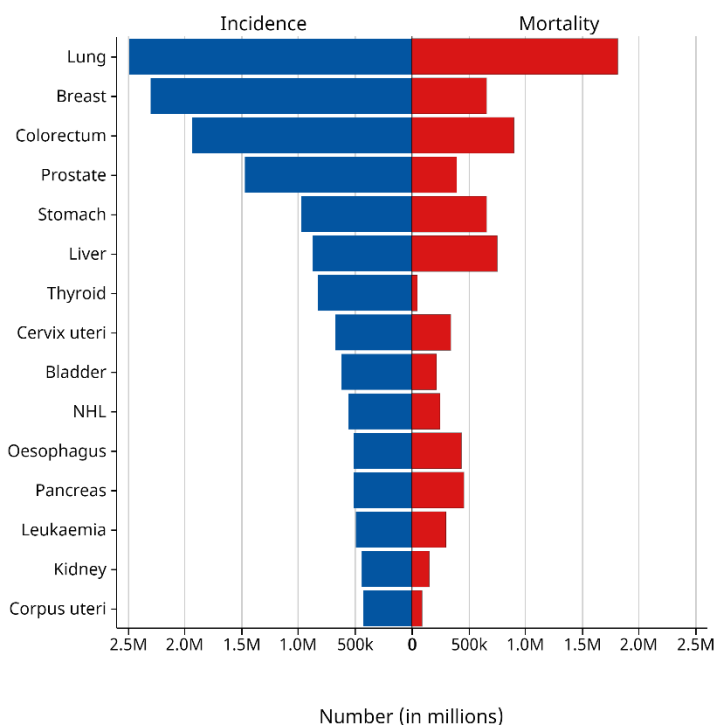
Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μια κακοήγη ανάπτυξη κυττάρων στους ιστούς των πνευμόνων ή στο βρογχικό σύστημα ενός ατόμου (Snowsill et al., 2018). Δύο είναι οι κύριες κατηγορίες καρκίνου του πνεύμονα και η ταξινόμηση τους βασίζεται στον ιστολογικό τύπο. Ο **μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα**, ο οποίος είναι η πιο επιθετική μορφή, αποτελεί περίπου το 15% των περιπτώσεων και ο **μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα** που εκτιμάται περίπου στο 85% των περιπτώσεων (Cruz et al., 2011).

Οι διαφορετικοί τύποι και στάδια του καρκίνου επηρεάζουν διαφορετικά το άτομο και οδηγούν σε διαφορετικά συμπτώματα. Μερικά από τα κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν βήχα, αιμόπτυση (βήχας με αίμα), συριγμό και δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια). Ωστόσο, στα αρχικά στάδια ο καρκίνος είναι συνήθως ασυμπτωματικός και ανίχνευση του είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Συχνά τα συμπτώματα εμφανίζονται όταν η νόσος έχει εξελιχθεί στους πνεύμονες ή ακόμα έχει κάνει μεταστάσεις σε άλλα σημεία του σώματος (Chowienczyk et al., 2020).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μια από τις επικρατέστερες μορφές καρκίνου και παραμένει η κυριότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Κάποιοι από τους κυριότερους παράγοντες που επηρεάζουν το ποσοστό θνησιμότητας είναι το στάδιο της διάγνωσης, ο τύπος καρκίνου του πνεύμονα, η ηλικία αλλά και η γενικότερη κατάσταση της υγείας του ασθενούς, καθώς θα καθορίσουν την επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης (WHO, Lung Cancer, 2023).

2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με τα τελευταία διαθέσιμα δεδομένα έως το 2022, το παγκόσμιο φαινόμενο του καρκίνου συνεχίζει να αυξάνεται, με εκτιμώμενα 20 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου και 9,7 εκατομμύρια θανάτους. Βάσει του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ο καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος του μαστού και ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελούν τους τρεις κύριους τύπους καρκίνου που συμβάλλουν σε αυτό το βάρος. Συγκεκριμένα, ο καρκίνος του πνεύμονα παραμένει ο πιο συχνά εμφανιζόμενος καρκίνος παγκοσμίως, με 2,5 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις, που αντιπροσωπεύουν το 12,4% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου. Επιπλέον, εξακολουθεί να είναι η κυριότερη αιτία θανάτου από καρκίνο, με 1,8 εκατομμύρια θανάτους, που αντιπροσωπεύουν το 18,7% των συνολικών θανάτων από καρκίνο (WHO, 2024).

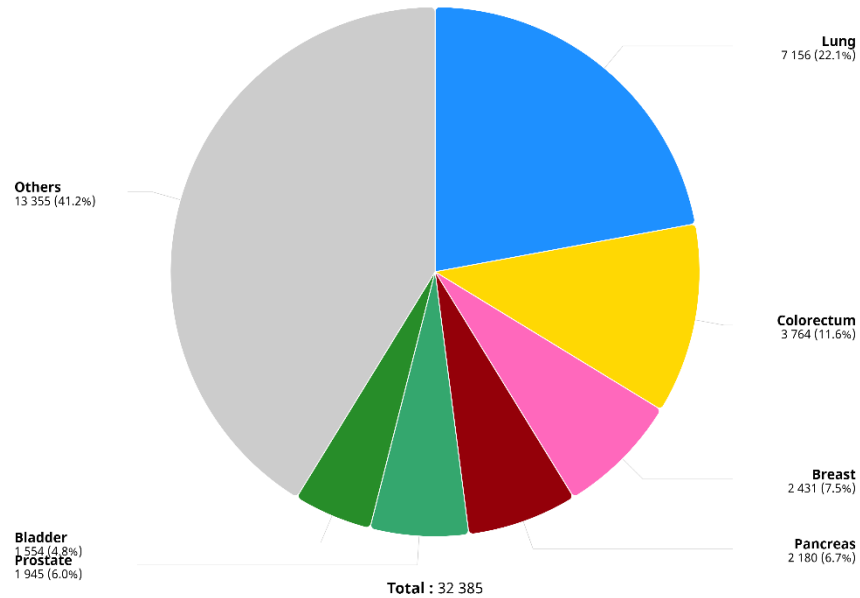


Διάγραμμα 3: Νέα περιστατικά και θάνατοι από καρκίνο παγκοσμίως το 2022. Πηγή: WHO, 2022a

2.1.1. Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα

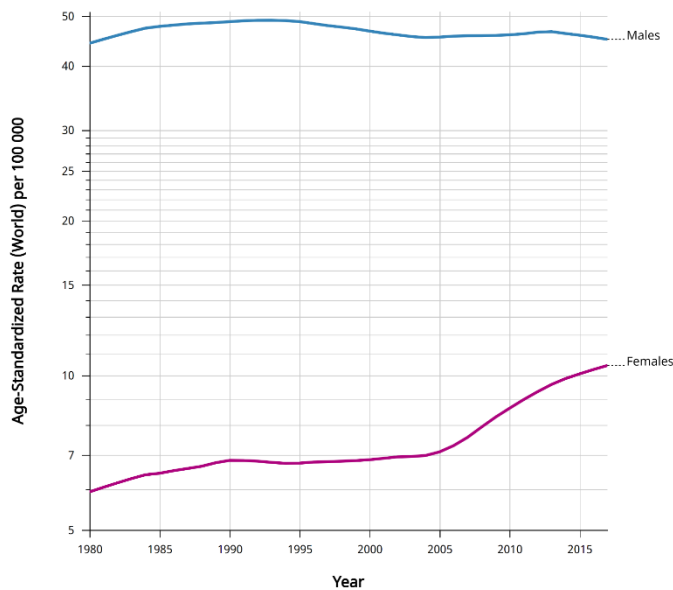
Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του Διεθνούς Οργανισμού Ερευνών για τον Καρκίνο (GLOBOCAN), 32.385 Έλληνες πέθαναν εξαιτίας κάποιας μορφής καρκίνου το 2022 με τον **καρκίνο του πνεύμονα** να βρίσκεται **πρώτος** στην κατάταξη με ποσοστό **22.1%** (Global Cancer Observatory, 2024). Βάση των νέων περιστατικών κάθε χρόνο, το 2022 ο

καρκίνος του πνεύμονα κατατάσσεται στη δεύτερη θέση μετά τον καρκίνο του μαστού με 8,583 νέες καταγραφές.



Διάγραμμα 4: Αριθμός θανάτων από καρκίνο το 2022 στην Ελλάδα. Πηγή: WHO, 2022b

Με την πάροδο των χρόνων, συγκριτικά μεταξύ των δύο φύλων, παρατηρείται σταθερά **μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων αλλά και περιπτώσεων εμφάνισης** καρκίνου του πνεύμονα **στους άνδρες** σε σχέση με τις γυναίκες. Ωστόσο, όπως παρουσιάζεται στη συνέχεια στο διάγραμμα, μετά το 2000 παρατηρείται μια μικρή μείωση στο ποσοστό θνησιμότητας βάσει ηλικίας (ανά 100,000 άτομα) εξαιτίας του καρκίνου του πνεύμονα στους άνδρες και μια σημαντική αύξηση στις γυναίκες, που ίσως οφείλεται στην αύξηση του καπνίσματος μεταξύ των γυναικών στις δεκαετίες του '80 και του '90 (Mountzios et al., 2021).



Διάγραμμα 5: Διαχρονική εξέλιξη θνησιμότητας ων δύο φύλων από το 1980 – 2017 στην Ελλάδα. Πηγή: WHO, 2022c

2.2. Κλινική εικόνα

Ο καρκίνος του πνεύμονα προκαλείται από την **ανεξέλεγκτη ανάπτυξη μη φυσιολογικών κυττάρων στους ιστούς του πνεύμονα**, ξεκινώντας από τον έναν ή και τους δύο πνεύμονες (πρωτογενής όγκος). Στη συνέχεια, τα καρκινικά κύτταρα απομακρύνονται από τον πρωτογενή όγκο μέσω του αίματος ή του λεμφικού συστήματος σε περιοχές υψηλότερης συγκέντρωσης οξυγόνου, σχηματίζοντας νέο όγκο σε άλλους ιστούς ή όργανα. Αυτή η διαδικασία εξάπλωσης του καρκίνου πέραν της πρωτοπαθούς τοποθεσίας ονομάζεται μετάσταση και οδηγεί τον ασθενή σε υψηλότερο στάδιο του καρκίνου, όπως θα αναλυθεί και στη συνέχεια, αυξάνοντας το ποσοστό θνησιμότητας (Popper, 2016)

Ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να μην έχει σημεία ή συμπτώματα στα αρχικά του στάδια κάνοντας έτσι **δύσκολη την έγκαιρη διάγνωσή του**. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να ανακαλυφθεί τυχαία στην ακτινογραφία θώρακος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Πολλά συμπτώματα που παρατηρούνται σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι επίσης παρόντα σε άτομα που καπνίζουν ή έχουν άλλες αναπνευστικές παθήσεις. Το μέγεθος, η θέση του όγκου αλλά και η παρουσία μεταστατικής νόσου επηρεάζουν την εκδήλωσή τους. Τα **κύρια συμπτώματα** περιλαμβάνουν **βήχα, αιμόπτυση** (βήχας με αίμα), **συριγμό** και **δυσκολία στην αναπνοή** (δύσπνοια). Στη συνέχεια, εάν ο όγκος μεγαλώνει και εξαπλώνεται μπορεί να εμφανιστούν πρόσθετα συμπτώματα. Πιο

αναλυτικά, η ανάπτυξη όγκου μέσα σε έναν βρόγχο μπορεί να οδηγήσει σε βήχα και συριγμό αλλά και ήπια αιμόπτυση. Η απόφραξη των αεραγωγών μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονία και πυρετό. Η συμμετοχή του υπεζωκότα μπορεί να οδηγήσει σε πλευριτικό πόνο και υπεζωκοτική συλλογή. Επιπλέον, κάποιες μορφές καρκίνου που εξαπλώνονται τοπικά μπορεί να προκαλέσουν σύνδρομο όπως το σύνδρομο της άνω κοίλης φλέβας (SVS) (οίδημα στο πρόσωπο, το λαιμό και τους ώμους) και το σύνδρομο Pancoast (πόνος στον ώμο ή το χέρι). Η εξάπλωση του όγκου στους μεσοθωρακικούς κόμβους μπορεί να ασκήσει πίεση στο λαρυγγικό νεύρο, οδηγώντας έτσι σε βραχνάδα αλλά και διάφορες μορφές νευρικής παράλυσης είναι πιθανόν να εμφανιστούν. Τέλος, τα συμπτώματα της μεταστατικής νόσου σχετίζονται με τις θέσεις των όγκων, οι πιο κοινές εκ των οποίων περιλαμβάνουν το ήπαρ, τον εγκέφαλο, τα οστά και τα επινεφρίδια. Προκαλώντας πιο συχνά τις εξής επιπλοκές πονοκέφαλο, μειωμένη νοητική ικανότητα, επιληπτικές κρίσεις, κοιλιακό άλγος, ίκτερο, πόνους στα οστά, κόπωση και απώλεια βάρους. Γενικότερα λοιπόν, η ποικιλόμορφη και συχνά μη ειδική φύση των συμπτωμάτων του καρκίνου του πνεύμονα καθιστούν ιδιαίτερα σημαντική την εξέταση της συνολικής υγείας και του ιστορικού του ατόμου για ακριβή διάγνωση (ACS, Signs and Symptoms of Lung Cancer, 2024).

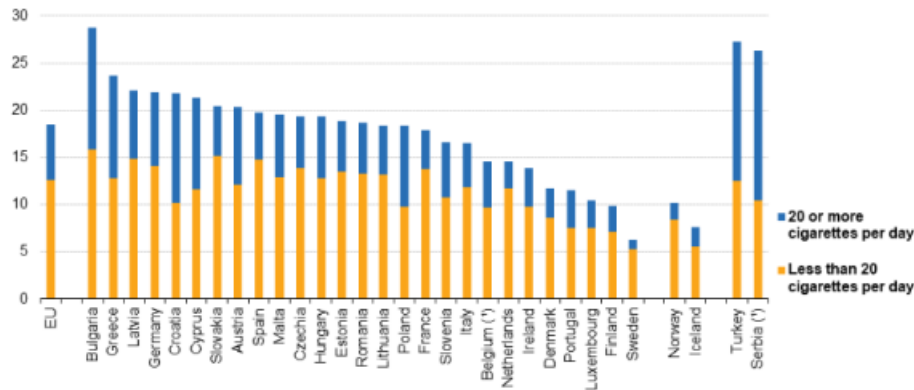
2.3. Παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος του πνεύμονα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι συχνά μια καταληκτική ασθένεια, με ορισμένες ομάδες πληθυσμού να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Σε αυτό το σημείο θα προσδιορίσουμε τις ομάδες που έχουν υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα είναι το κάπνισμα, αλλά άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η γενετική προδιάθεση, το περιβάλλον ή οι συννοσηρότητες μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη (EUnetHTA, 2020; Barta et al., 2019).

Κάπνισμα - Παθητικό κάπνισμα – Ηλεκτρονικό τσιγάρο

Ο κύριος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα είναι το κάπνισμα και υπολογίζεται ότι **75–80% των θανάτων** που σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα οφείλονται στο κάπνισμα (Bade & Cruz, 2020). Το 2019 διεξήχθη έρευνα για την υγεία στην Ευρωπαϊκή ένωση σχετικά με το κάπνισμα, όπως παρουσιάζεται στην εικόνα που ακολουθεί, το 18.4% των ατόμων άνω των 15 ετών στην Ευρώπη είναι καπνιστές. Πιο αναλυτικά, η Ελλάδα κατέκτησε μία από της υψηλότερες θέσεις με ποσοστό καπνιστών που αγγίζει το 23.6% εκ των οποίων το 10.8% καπνίζει περισσότερο από 20 τσιγάρα την ημέρα (Eurostat, 2023). Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα αυξάνεται με τον αριθμό τσιγάρων που καπνίζονται την ημέρα, αλλά και με τον αριθμό των ετών καπνίσματος. Τα άτομα που καπνίζουν διατρέχουν περίπου **20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης** καρκίνου του πνεύμονα από τους μη καπνιστές (ΕΑΕ, Πνεύμονας, 2019).

Μόλις κάποιος διακόψει το κάπνισμα, ο κίνδυνος σταδιακά μειώνεται (Bade & Cruz, 2020). Ο κίνδυνος διάγνωσης καρκίνου του πνεύμονα 15-20 χρόνια μετά τη διακοπή του καπνίσματος είναι μειωμένος κατά 90% σε σύγκριση με όσους συνεχίζουν να καπνίζουν (EUnetHTA, 2020).



Διάγραμμα 6: Ποσοστό καπνιστών και επίπεδο καπνίσματος άνω των 15 ετών στην Ευρώπη το 2019. Πηγή: Eurostat, 2022

Άτομα που ζουν ή εργάζονται με καπνιστές μπορεί να εισπνεύσουν τον καπνό του τσιγάρου ως αποτέλεσμα της εύρεσης στον ίδιο χώρο με καπνιστές. Η **παθητική εισπνοή** του καπνού του τσιγάρου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Περίπου το ένα τρίτο των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ μη καπνιστών που ζουν με καπνιστές μπορεί να αποδοθεί στο παθητικό κάπνισμα (Wald et al., 1986).

Το **ηλεκτρονικό τσιγάρο** ή αλλιώς το **άτμισμα** διατίθεται στο εμπόριο ως η ασφαλέστερη εναλλακτική του καπνού αλλά ακόμα και σήμερα είναι δύσκολο να αξιολογηθεί η ασφάλεια του. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι το άτμισμα είναι πολύ λιγότερο επιβλαβές από το καπνό. Αυτό συμβαίνει επειδή τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν περιέχουν καπνό (tobacco) που προκαλεί καρκίνο και οι περισσότερες από τις τοξικές χημικές ουσίες που βρίσκονται στα τσιγάρα δεν βρίσκονται στα ηλεκτρονικά τσιγάρα. Ωστόσο, ορισμένες δυνητικά επιβλαβείς χημικές ουσίες έχουν βρεθεί στα ηλεκτρονικά τσιγάρα. Τα επίπεδα όμως είναι συνήθως χαμηλά και γενικά πολύ χαμηλότερα από ό,τι στα τσιγάρα καπνού. Ολοκληρώνοντας το κομμάτι του ηλεκτρονικού τσιγάρου δεν υπάρχουν καλές ενδείξεις ότι προκαλεί καρκίνο (Cancer Research UK, Is vaping harmful?, 2023).

Ο Löfving και οι συνεργάτες του (2019) δηλώνουν επίσης ότι περίπου το 10-15% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Ως εκ τούτου, πολλοί παράγοντες μπορούν, σε μικρότερο βαθμό, να επηρεάσουν τον κίνδυνο του ατόμου να αναπτύξει καρκίνο του πνεύμονα.

Γενετική προδιάθεση

Σύμφωνα με την έκθεση αξιολόγησης του Ευρωπαϊκού Δικτύου για την Τεχνολογία Υγείας (2020), αρκετές μελέτες έχουν παρουσιάσει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα σε **συγγενείς πρώτου βαθμού** ατόμων με καρκίνο του πνεύμονα. Μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε μελέτες περιπτώσεων ελέγχου, έδειξε ότι τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα είχαν διπλάσια και κάποιες φορές τριπλάσια ευαισθησία να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα σε σύγκριση με αυτά που δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα (Coté et al., 2012).

Επιπλέον, διαφορετικές μελέτες που ερευνούν τη συσχέτιση του γονιδιώματος με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα αποκάλυψαν ότι η χρωμοσωμική περιοχή 15q25.1 στο χρωμόσωμα 15 σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εξάρτησης στη νικοτίνη και ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (Borczuk et al., 2009)

Περιβαλλοντικές και επαγγελματικές εκθέσεις

Άλλοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα σχετίζονται με περιβαλλοντικές και επαγγελματικές εκθέσεις σε καρκινογόνες ουσίες, στην ατμοσφαιρική ρύπανση, σε οικιακά καύσιμα βιομάζας αλλά και σε ραδόνιο (EUnetHTA, 2020; Barta et al., 2019). Σύμφωνα με Pope III (2002), η έκθεση στο χώρο εργασίας σε καρκινογόνες ουσίες, όπως ο **αμιάντος και άλλα καρκινογόνα σωματίδια**, θα μπορούσαν να αυξήσουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Μακροχρόνια έκθεση στην **ατμοσφαιρική ρύπανση** με λεπτά σωματίδια αυξάνει τη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα. Με κάθε αύξηση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης από λεπτά σωματίδια κατά 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$, η θνησιμότητα του καρκίνου του πνεύμονα αυξάνεται κατά 8%. Υπολογίζεται επίσης ότι το 3-14% του καρκίνου του πνεύμονα μπορεί να συνδεθεί με την **έκθεση σε ραδόνιο** το οποίο είναι ένα φυσικό ραδιενεργό αέριο που παράγεται από τη διάσπαση του ραδίου (^{226}Ra) και του ουρανίου (^{238}U) και μπορεί να περάσει από το έδαφος στα κτήρια. Το ουράνιο προέρχεται από πετρώματα και εδάφη σε ποσότητες που εξαρτώνται από τα γεωλογικά χαρακτηριστικά του εδάφους (EUnetHTA, 2020). Δεν υπάρχουν στοιχεία για πιθανή οριακή συγκέντρωση κάτω από την οποία η έκθεση στο ραδόνιο είναι ακίνδυνη. Ακόμη και χαμηλές συγκεντρώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε μικρή αύξηση του κινδύνου καρκίνου του πνεύμονα. Η πλειοψηφία των καρκίνων του πνεύμονα που προκαλούνται από το ραδόνιο θεωρείται ότι προκαλούνται από χαμηλές και μέτριες συγκεντρώσεις ραδονίου, επειδή γενικά λίγοι άνθρωποι εκτίθενται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε εσωτερικούς χώρους. Ωστόσο, υψηλό κίνδυνο διατρέχουν οι εργαζόμενοι σε υπόγεια ορυχεία που μπορεί να εκτεθούν σε υψηλά επίπεδα ραδονίου εάν τα ορυχεία αυτά βρίσκονται σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές. Τέλος, άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα σχετίζονται με την έκθεση σε **αμιάντο και αρσενικό** (ESMO, 2019; WHO, 2009).

Συνοσηρότητες

Ένας ακόμα παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα είναι η **ύπαρξη ασθενειών**, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF). Η **χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)** όπως και ο καρκίνος του πνεύμονα προκαλούνται κυρίως από το κάπνισμα, αλλά υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η ΧΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Συγκεκριμένα, μια μέτα ανάλυση που αφορούσε 12,442 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα με διάμεση παρακολούθηση 5 χρόνων κατέληξε στο συμπέρασμα η ΧΑΠ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για το καρκίνωμα του πνεύμονα, ιδιαίτερα για το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, ότι ένα ιστορικό ΧΑΠ προσέφερε σχετικό κίνδυνο 2,06 για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα (EUnetHTA, 2020; Zhang, 2017) . Η **ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση** είναι μια σπάνια και χρόνια μη αναστρέψιμη πνευμονική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική διάμεση ίνωση με άγνωστα μέχρι και σήμερα αίτια εμφάνισης. Αν και η IPF σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, λίγες μελέτες τον έχουν διερευνήσει. Σύμφωνα όμως με την Ballester, ο επιπολασμός αυτής της νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα κυμαίνεται από 2,7% έως 48% (EUnetHTA, 2020; Ballester, 2019).

2.4. Ταξινόμηση

Ο καρκίνος του πνεύμονα με βάση τον ιστολογικό του τύπο μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, που συνήθως προκαλείται με το κάπνισμα, εξαπλώνεται εκπληκτικά γρήγορα και αντιπροσωπεύει το 15% των περιπτώσεων, και στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), ο οποίος είναι ο πιο διαδεδομένος και αποτελεί το υπόλοιπο 85% των περιπτώσεων (Basumallik & Agarwal, 2023). Πιο αναλυτικά υπάρχουν **τρεις κύριοι ιστολογικοί υπότυποι ΜΜΚΠ**. Το **αδενοκαρκίνωμα**, το **πλακώδες καρκίνωμα** και το **μεγαλοκυτταρικό** (αδιαφοροποίητο) καρκίνωμα, τα οποία αναπτύσσονται διαφορετικά αλλά εξακολουθούν να ανήκουν όλα στην υπερκατηγορία του ΜΜΚΠ παίζοντας όμως σημαντικό ρόλο στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων (ESMO, 2019). Τα αδενοκαρκινώματα ξεκινούν από βλεννοπαραγωγά κύτταρα που επικαλύπτουν τους αεραγωγούς και αποτελούν περίπου το 40% όλων των καρκίνων του πνεύμονα. Το πλακώδες καρκίνωμα (SCC) αναπτύσσεται σε λεπτά, επίπεδα κύτταρα που επικαλύπτουν την εσωτερική επιφάνεια των αεραγωγών και συνήθως προκαλείται από το κάπνισμα αποτελώντας το 25-30% όλων των καρκίνων του πνεύμονα. Τέλος το μεγαλοκυτταρικό (αδιαφοροποίητο) καρκίνωμα αποτελεί το 10-15% όλων των καρκίνων του πνεύμονα και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε τμήμα του πνεύμονα και συνήθως αναπτύσσεται και εξαπλώνεται γρήγορα.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία η **έρευνά μας θα επικεντρωθεί στη μελέτη του ΜΜΚΠ**, ο οποίος περιλαμβάνει τις περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου με

συμπτώματα που διαγιγνώσκονται σε τελευταία στάδια, ελαχιστοποιώντας τις πιθανότητες επιβίωσης.

2.5. Πρόγνωση και επιβίωση

Ο καρκίνος του πνεύμονα, ειδικά ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), παρουσιάζει διαφορετικές προγνώσεις που βασίζονται σε πολλούς παράγοντες, όπως το **στάδιο κατά τη διάγνωση**, τη **συνολική υγεία** του ασθενούς και τις διαθέσιμες **θεραπείες**. Με την πάροδο των χρόνων, τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα έχουν βελτιωθεί σημαντικά, ωστόσο παραμένουν πολύ χαμηλότερα από πολλούς άλλους τύπους καρκίνων, επιδεικνύοντας την επιθετική φύση της νόσου και τις προκλήσεις στην έγκαιρη διάγνωση. Ο ΜΜΚΠ ευθύνεται για την πλειονότητα των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα και γενικά θεωρείται ότι έχει καλύτερη πρόγνωση από τον αντίστοιχο, μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ), κυρίως λόγω της σχετικά βραδύτερης εξέλιξης του και της δυνατότητας για χειρουργική επέμβαση σε πρώιμα στάδια (Cancer Research UK, Survival for lung cancer, 2023).

Σε μια έρευνα για την επιβίωση από τον καρκίνο που διεξήχθη στην Αγγλία μεταξύ 2016 και 2020, τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα ποικίλλουν σημαντικά ανά στάδιο. Αρχικά, οι ασθενείς που βρίσκονται στο στάδιο I παρουσιάζουν το υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης, με σχεδόν το 65% των ασθενών να επιβιώνουν για 5 ή περισσότερα χρόνια μετά τη διάγνωση. Ωστόσο, καθώς ο καρκίνος προχωρά στο στάδιο IV, το ποσοστό επιβίωσης μειώνεται δραματικά σε περίπου 5%, υπογραμμίζοντας την κρίσιμη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας. Αυτά τα στατιστικά στοιχεία αφορούν το σύνολο του πληθυσμού και δεν είναι προσαρμοσμένα στην ηλικιακή κατανομή του πληθυσμού. Φυσικά, η ηλικία μπορεί να είναι σημαντικός παράγοντας στην πρόγνωση. Συνολικά, βάση των στοιχείων της έρευνας, το μέσο ποσοστό επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα για όλα τα στάδια στα 5 έτη μετά την διάγνωση αγγίζει το 20% (NHS, 2023).

Αυτή η διακύμανση στα ποσοστά επιβίωσης ανά στάδιο υπογραμμίζει τη την κρίσιμη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και τον πιθανό αντίκτυπο των προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου. Επιπλέον, υποδεικνύει την ουσιαστική ανάγκη για πρόοδο στις στρατηγικές θεραπείας και τις εξατομικευμένες ιατρικές προσεγγίσεις.

2.6. Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα είναι μια διαδικασία περιγραφής της επέκτασης της νόσου και εξαρτάται από το εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί μέσα στους πνεύμονες ή και σε άλλα σημεία του σώματος. Η σταδιοποίηση του καρκίνου είναι ιδιαίτερα σημαντική για τον καθορισμό των καλύτερων θεραπευτικών επιλογών αλλά και

για την πρόβλεψη της πορείας που θα ακολουθήσει η ασθένεια. Οι εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του σταδίου του καρκίνου περιλαμβάνουν τη μαγνητική τομογραφία, την αξονική τομογραφία, την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan), το σπινθηρογράφημα οστών, την αναρρόφηση και βιοψία μυελού των οστών αλλά και άλλες λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (ΕΑΕ, Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, 2019).

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα είναι το **σύστημα σταδιοποίησης TNM**, που συστήνεται από την Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο (American Joint Committee on Cancer, AJCC) και την Ένωση για τον Διεθνή Έλεγχο Καρκίνου (Union for International Cancer Control, UICC). Συγκεκριμένα για την ταξινόμηση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα χρησιμοποιείται ένα απλούστερο σύστημα σταδιοποίησης στο οποίο οι ασθενείς ταξινομούνται σε δύο στάδια το περιορισμένο και το εκτεταμένο. Το σύστημα αυτό δεν θα αναλυθεί περαιτέρω καθώς η εργασία αυτή επικεντρώνεται στον ΜΜΚΠ για τον οποίο χρησιμοποιείται το σύστημα TNM. Σύμφωνα με το TNM η νόσος ταξινομείται με βάση τους εξής παράγοντες:

- 1) **T (Όγκος)**: Αυτή η κατηγορία περιγράφει το μέγεθος και την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου. Τα στάδια T κυμαίνονται από 0 έως 4, με υψηλότερους αριθμούς να υποδηλώνουν μεγαλύτερο μέγεθος όγκου ή πιο εκτεταμένη τοπική ανάπτυξη.
- 2) **N (Λεμφαδένες)**: Η κατηγορία N υποδηλώνει την παρουσία και την έκταση της προσβολής των περιφερειακών λεμφαδένων. Τα N στάδια κυμαίνονται από 0 έως 3, με υψηλότερους αριθμούς να υποδεικνύουν μεγαλύτερη συμμετοχή των λεμφαδένων.
- 3) **M (Μετάσταση)**: Η κατηγορία M υποδηλώνει την παρουσία ή απουσία απομακρυσμένης μετάστασης (εξάπλωση του καρκίνου σε άλλα όργανα ή μέρη του σώματος). Κατηγοριοποιείται ως M0 (χωρίς μακρινή μετάσταση) ή M1 (παρούσα μακρινή μετάσταση).

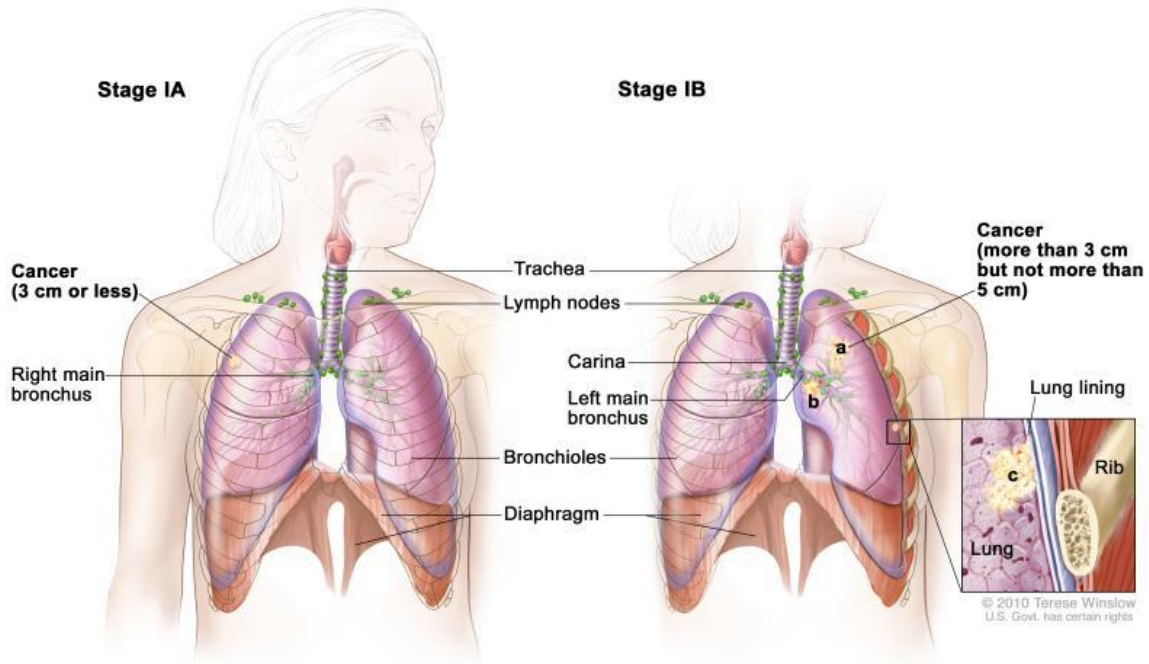
Ο συνδυασμός αυτών των τριών παραγόντων οδηγεί σε σύστημα σταδιοποίησης που κυμαίνεται από το στάδιο του Αφανή καρκίνου έως το Στάδιο IV (προχωρημένο στάδιο). Ακολουθεί μια σύντομη επισκόπηση των σταδίων:

Αφανής καρκίνος: Σε αυτό το στάδιο ο κύριος όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζονται σε δείγμα πτυέλων ή άλλων πνευμονικών υγρών, αλλά ο καρκίνος δεν ανιχνεύεται με άλλες εξετάσεις, επομένως η εντόπισή του δεν μπορεί να προσδιοριστεί (TX).

Στάδιο 0: Γνωστό και ως καρκίνωμα in situ (CIS), αυτό το στάδιο αντιπροσωπεύει τον καρκίνο που περιορίζεται στα ανώτερα στρώματα των κυττάρων που επενδύουν τους αεραγωγούς και δεν έχει εισβάλει σε βαθύτερους ιστούς. Ο καρκίνος δεν θεωρείται ότι έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε μακρινά μέρη του σώματος (M0).

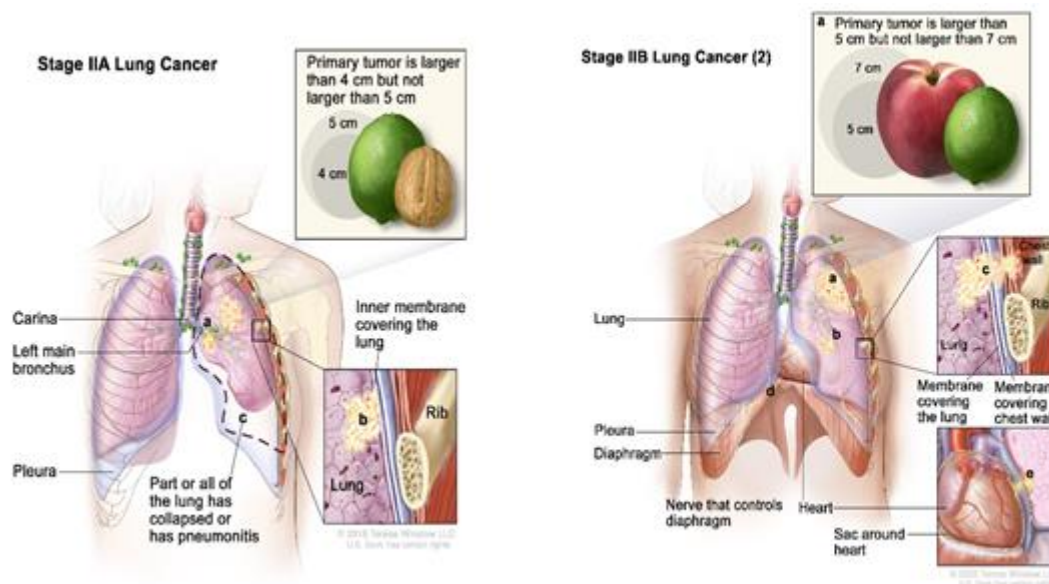
Στάδιο I: Το μέγεθος του όγκου εξακολουθεί να είναι περιορισμένο και μικρό, χωρίς να έχει εξαπλωθεί στους πλευρικούς λεμφαδένες ή άλλα μακρινά όργανα (N0),(M0).

Αυτό το στάδιο μπορεί να χωριστεί περαιτέρω σε IA και IB. Όσον αφορά την πρώτη περίπτωση, ο όγκος δεν έχει υπερβεί το μέγεθος των 3 cm, ενώ στη δεύτερη περίπτωση ο όγκος είναι μεταξύ 3 cm και 4 cm. Μέσω του συστήματος σταδιοποίησης TNM, το στάδιο IA μπορεί να είναι επίσης γνωστό ως T1a-cN0M0 και το στάδιο IB ως T2aN0M0.



Εικόνα 3: Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) - Στάδιο IA και IB. Πηγή: PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2015

Στάδιο II: Ο καρκίνος έχει αρχίσει να εξαπλώνεται σε κοντινούς λεμφαδένες ή σε κοντινές δομές στο στήθος. Πιο αναλυτικά, αυτό το στάδιο μπορεί να χωριστεί σε δύο κύριες υποκατηγορίες. Στο στάδιο IIA, το μέγεθος του όγκου είναι μεταξύ 4 cm και 5 cm και δεν ανιχνεύονται καρκινικά κύτταρα σε κανένα κοντινό λεμφαδένα ή σε κάποιο μακρινό μέρος του σώματος. Οι περιπτώσεις σταδίου IIB κυμαίνονται από όγκο έως 5 εκατοστών που έχει κάνει μετάσταση σε γειτονικούς λεμφαδένες, σε όγκο 5 cm έως 7 cm που δεν έχει κάνει μετάσταση στους αντίστοιχους λεμφαδένες. Μια άλλη πιθανή περίπτωση είναι όταν ο όγκος δεν εμφανίζεται σε κανέναν από τους λεμφαδένες, αλλά έχει εξαπλωθεί στο θωρακικό τοίχωμα ή το νεύρο κοντά στον πνεύμονα ή στα στρώματα που καλύπτουν την καρδιά. Η τελευταία πιθανή περίπτωση περιλαμβάνει έναν όγκο μικρότερο από 7 cm, αλλά με περισσότερες από μία θέσεις όγκου στον ίδιο λοβό του πνεύμονα. Όσον αφορά το σύστημα TNM, το στάδιο IIA παρουσιάζεται ως το T2bN0M0, ενώ το στάδιο IIB είναι ίδιο με ένα από τα ακόλουθα: T1a-cN1M0, T2a-bN1M0, T3N0M0.

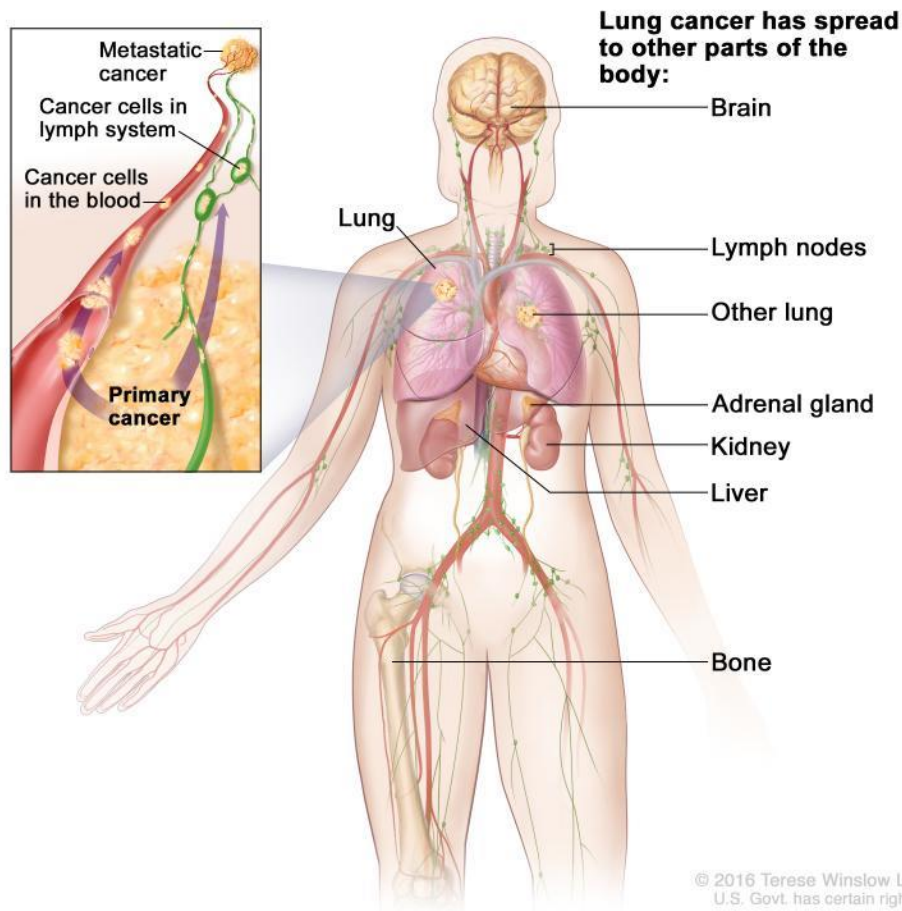


Εικόνα 4: Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) - Στάδιο ΙΙΑ και ΙΙΒ. Πηγή: PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2023

Στάδιο ΙΙΙ: Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πιο εκτεταμένα σε κοντινούς λεμφαδένες και δομές μέσα στο στήθος. Συγκεκριμένα, το στάδιο ΙΙΙ μπορεί να χωριστεί περαιτέρω σε στάδιο ΙΙΙΑ και στάδιο ΙΙΙΒ και ΙΙΙC. Το στάδιο ΙΙΙΑ περιλαμβάνει όγκους οποιουδήποτε μεγέθους που έχουν είτε εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες ή σε λεμφαδένες που βρίσκονται πιο μακριά αλλά βρίσκονται στην ίδια πλευρά του σώματος με τον κύριο όγκο. Το στάδιο ΙΙΙΒ ορίζεται ως όγκος οποιουδήποτε μεγέθους που έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένους λεμφαδένες ή έχει εισβάλει σε άλλες δομές στο στήθος (όπως π.χ. την καρδιά ή τον οισοφάγο). Το στάδιο ΙΙΙC ορίζεται ως όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με καρκινικά κύτταρα να έχουν εξαπλωθεί σε κοντινούς ή μακρινούς λεμφαδένες που βρίσκονται στην άλλη πλευρά του σώματος από τον κύριο όγκο. Λαμβάνοντας υπόψη το σύστημα TNM, το στάδιο ΙΙΙΑ είναι γνωστό ως: T1a-cN2M0, T2a-bN2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0-1M0 και τα στάδιο ΙΙΙΒ ως T1a-cN3M0, T2a-bN3M0, T3N2M0, T4N2M0 και το στάδιο ΙΙΙC ως T3N3M0, T4N3M0.

Στάδιο ΙV: Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί και θεωρείται προχωρημένος καρκίνος του πνεύμονα έχοντας δώσει μεταστάσεις σε άλλα όργανα ή μέρη του σώματος, όπως ο εγκέφαλος, το ήπαρ, τα οστά ή οι απομακρυσμένοι λεμφαδένες. Στο στάδιο ΙV, ο καρκίνος χωρίζεται στο στάδιο ΙVΑ και ΙVΒ. Το στάδιο ΙVΑ υποδεικνύει ότι υπάρχουν ένας ή περισσότεροι όγκοι και στους δύο πνεύμονες, και ότι ο καρκίνος βρίσκεται στο περικάρδιο ή στον υπεζωκότα του πνεύμονα. Μπορεί επίσης τα καρκινικά κύτταρα να έχουν εξαπλωθεί σε έναν λεμφαδένα ή σε ένα όργανο (ήπαρ, οστό ή εγκέφαλο). Το στάδιο ΙVΒ δείχνει ότι υπάρχει εκτεταμένη εξάπλωση σε αρκετές περιοχές σε ένα ή περισσότερα όργανα. Το σύστημα TNM περιγράφει το στάδιο ΙV ως οποιοδήποτε από τους ακόλουθους συνδυασμούς: οποιοδήποτε T με οποιοδήποτε NM1a-c (ACS, Cancer staging, 2022).

Stage IV Lung Cancer



Εικόνα 5: Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) - Στάδιο IV. Πηγή: PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2015

2.7. Θεραπευτική προσέγγιση

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί μια σημαντική πρόκληση για την υγεία με ποικίλες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Οι στρατηγικές θεραπείας για τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ) και τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) αποκλίνουν σημαντικά λόγω διαφορετικών ιστολογικών χαρακτηριστικών και ταχύτητας εξάπλωσης. Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

χαρακτηρίζεται από ταχεία και πρόωμη ανάπτυξη και απαιτεί ένα επιθετικό σχέδιο θεραπείας από την αρχή. Αυτό περιστρέφεται κυρίως γύρω από την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία. Από την άλλη, ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα συχνά επωφελείται από μια πολύπλευρη θεραπευτική προσέγγιση, με επιλογές που συχνά επηρεάζονται από το στάδιο της νόσου, την κατάσταση υγείας του ασθενούς αλλά και τη γενετική σύνθεση του όγκου. Πιο αναλυτικά, το ξεκίνημα της θεραπείας του ΜΜΚΠ ξεκινά με μια διεξοδική διαδικασία διάγνωσης και αξιολόγησης. Οι διαγνωστικές διαδικασίες όπως οι ακτινογραφίες θώρακα, οι αξονικές τομογραφίες και οι βιοψίες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση της παρουσίας της νόσου. Επιπλέον, οι εργαστηριακές δοκιμές συμπεριλαμβανομένων των μοριακών δοκιμών έχουν σημαντικό ρόλο στον εντοπισμό συγκεκριμένων γονιδίων, πρωτεϊνών ή άλλων μορίων σε έναν όγκο, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τις αποφάσεις θεραπείας (NCI, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment, 2024). Στη συνέχεια αναλύονται οι θεραπείες που επιλέγονται πιο συχνά.

Χειρουργική θεραπεία

Η χειρουργική επέμβαση ίσως προσφέρει την καλύτερη ευκαιρία για την αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ, ειδικά **στα αρχικά στάδια** (I και II, και ορισμένοι καρκίνοι σταδίου III) και περιλαμβάνει την αφαίρεση τμήματος ή ολόκληρου του πνεύμονα. Πιο αναλυτικά, υπάρχουν διάφοροι τύποι επέμβασης όπως είναι η λοβεκτομή, που περιλαμβάνει την αφαίρεση ενός ολόκληρου λοβού των πνευμόνων, η σφηνοειδής εκτομή, η οποία αφορά την αφαίρεση του όγκου και τμήματος υγιούς ιστού γύρω από τον όγκο, η εκτομή δίκην περιχειρίδος, η οποία περιλαμβάνει αφαίρεση τμήματος του κύριου βρόγχου. Τέλος, υπάρχει η πνευμονεκτομή που περιλαμβάνει την αφαίρεση ενός ολόκληρου πνεύμονα, και συνήθως εφαρμόζεται όταν ο όγκος βρίσκεται κοντά στο κέντρο του θώρακα (NCI, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment, 2024).

Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου συχνά ακολουθείται από επικουρική χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία για την εξάλειψη τυχόν υπολειπόμενων καρκινικών κυττάρων (Alduais et al., 2023).

Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα αναστέλλοντας την ανάπτυξη, τη διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Η χρήση της εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι το στάδιο της νόσου, η συνολική υγεία του ασθενούς και η ύπαρξη μεταλλάξεων που στοχεύουν άλλες θεραπείες. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η χημειοθεραπεία παρατείνει την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα (Alduais et al., 2023). Η χημειοθεραπεία μπορεί να δοθεί σε διάφορα στάδια της νόσου και σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες. Πιο αναλυτικά, στα αρχικά στάδια του ΜΜΚΠ η χημειοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από χειρουργική επέμβαση (επικουρική χημειοθεραπεία) για την εξάλειψη τυχόν υπολειπόμενων καρκινικών κυττάρων και τη μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης του καρκίνου. Σε τοπικά

προχωρημένο ΜΜΚΠ, η χημειοθεραπεία μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ως η κύριο θεραπευτικό σχήμα εάν η χειρουργική επέμβαση δεν είναι επιλογή ή για άτομα που δεν πληρούν τις προϋποθέσεις για επέμβαση. Κάποιες φορές, η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί πριν τη χειρουργική επέμβαση (συντά σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία) για να συρρικνωθεί ο όγκος ώστε να διευκολυνθεί η αφαίρεσή του (προεγχειρητική χημειοθεραπεία).

Συχνά σε προχωρημένο στάδιο ΜΜΚΠ, η χημειοθεραπεία δίνεται ως πρώτη γραμμή θεραπείας όταν οι επιλογές της χειρουργικής αφαίρεσης δεν υφίσταται. Ο στόχος της χημειοθεραπείας σε αυτό το στάδιο είναι ο έλεγχος της ανάπτυξης του καρκίνου, η ανακούφιση των συμπτωμάτων και η βελτίωση της ποιότητας ζωής και της επιβίωσης του ασθενούς (ACS, Chemotherapy for Non-small Cell Lung Cancer, 2024). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η χημειοθεραπεία μπορεί να συνδυαστεί με την ανοσοθεραπεία αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (χημείο-ανοσοθεραπεία). Πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα έχουν παρουσιαστεί από την χρήση της σε διάφορες μορφές καρκίνου, συμπεριλαμβανόμενου του καρκίνου του πνεύμονα (Sordo-Bahamonde et al., 2023).

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία είναι ένας τύπος θεραπείας καρκίνου που χρησιμοποιεί υψηλές δόσεις ακτινοβολίας για να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα και να εξαλείψει ή να συρρικνώσει τους όγκους. Η ακτινοβολία υψηλής ενέργειας καταστρέφει το DNA των καρκινικών κυττάρων, παρεμποδίζοντας έτσι την ικανότητά τους να αναπτύσσονται και να διαιρούνται. Δυστυχώς, η ακτινοβολία επηρεάζει και τα υγιή κύτταρα, αλλά συνήθως επιδιορθώνονται πιο γρήγορα από τα καρκινικά κύτταρα (Baskar et al., 2012; Jackson & Bartek, 2009). Σε ασθενείς με ΜΜΚΠ που δεν είναι εγχειρήσιμος ή δεν είναι ευαίσθητος σε χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέρος της παρηγορητικής θεραπείας για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής (Amini et al., 2014). Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κύρια θεραπεία όταν ο καρκίνος έχει προχωρήσει σε σημεία όπως είναι ο εγκέφαλος ή τα κόκαλα αλλά και ως επικουρική θεραπεία (συντά με χημειοθεραπεία) μετά από χειρουργική επέμβαση για την εξάλειψη τυχόν υπολειπόμενων καρκινικών κυττάρων. Οι προηγμένες τεχνικές της ακτινοθεραπείας, όπως η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT), είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στα αρχικά στάδια του ΜΜΚΠ καθώς παρέχουν υψηλές δόσεις ακτινοβολίας με ιδιαίτερη ακρίβεια στον όγκο, ενώ παράλληλα ελαχιστοποιούν την έκθεση σε υψηλή ακτινοβολία του περιβάλλοντα υγιή ιστού. Επιπλέον, στα στάδια όπου ο ΜΜΚΠ έχει προχωρήσει τοπικά, ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά τα ποσοστά επιβίωσης. Συνεπώς, η χρήση της ακτινοθεραπείας στο ΜΜΚΠ προσαρμόζεται στο στάδιο της νόσου, τη θέση του όγκου αλλά και τη γενική υγεία του ασθενούς, προσφέροντας μια ευέλικτη και συχνά αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή (ACS, Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer, 2024).

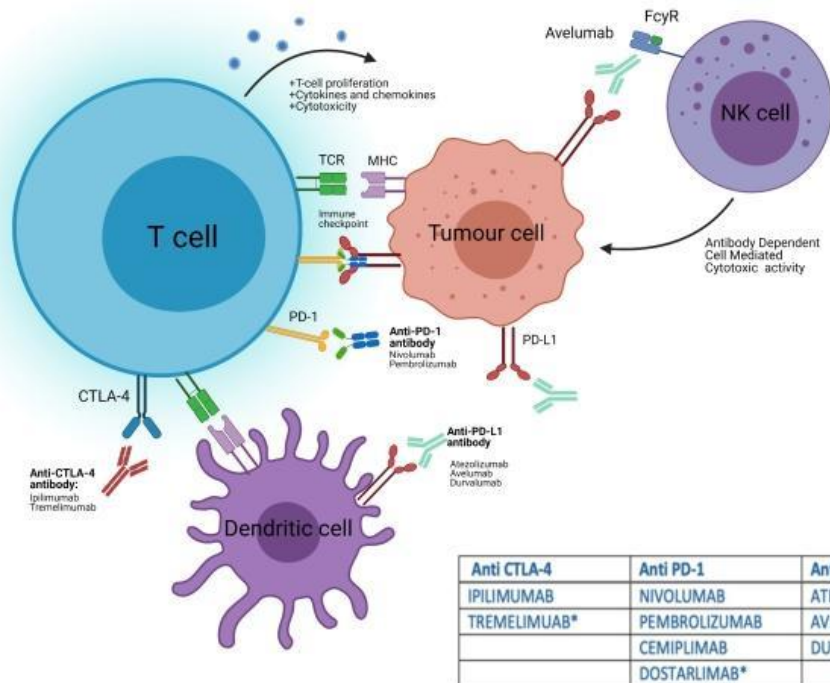
Στοχευμένη θεραπεία

Η στοχευμένη θεραπεία βασίζεται στην ανάπτυξη φαρμάκων που εστιάζουν στα συστατικά των όγκων, καθώς και στο περιβάλλον των ιστών, που είναι σημαντικά για την ανάπτυξη και την επιβίωση του όγκου. Τα φάρμακα αυτά εντοπίζουν και επιτίθενται σε αυτούς του συγκεκριμένους στόχους με αποτέλεσμα να επιβραδύνουν την ανάπτυξη και την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων, κάνοντας ελάχιστη βλάβη στα υγιή κύτταρα. Ο κάθε τύπος καρκίνου έχει μοναδικούς στόχους γι' αυτό αρχικά οι ασθενείς υποβάλλονται σε μοριακές εξετάσεις για τον προσδιορισμό της πιο αποτελεσματικής θεραπείας με βάση τη σύνθεση των όγκων τους. Για την αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ, έχουν αναπτυχθεί αρκετές θεραπείες οι οποίες εστιάζουν σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις, όπως οι μεταλλάξεις υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), οι αναδιατάξεις κινάσης αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) και οι μεταλλάξεις ROS1, μεταξύ άλλων (Alduais et al., 2023). Η χρήση αυτών των θεραπειών στο ΜΜΚΠ προσφέρει μια πιο εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση που μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα και λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τις συμβατικές. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει η πιθανότητα να αναπτυχθεί αντίσταση στη στοχευμένη θεραπεία και έτσι να είναι απαραίτητη η μετάβαση σε διαφορετική θεραπεία ή ο συνδυασμός με άλλη μέθοδο θεραπείας. Μέχρι σήμερα, τα φάρμακα της στοχευμένης θεραπείας χρησιμοποιούνται μόνο τους ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία κυρίως σε καρκίνο του πνεύμονα προχωρημένου σταδίου ή σε περιπτώσεις επανεμφάνισης μεταστάσεων (ACS, Targeted Therapy for Non-small Cell Lung Cancer, 2024).

Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια πρωτοποριακή προσέγγιση στη θεραπεία διαφόρων καρκίνων. Ο μηχανισμός δράσης της στηρίζεται στην ιδέα της ενίσχυσης της φυσικής άμυνας του οργανισμού, είτε διεγείροντας το ανοσοποιητικό σύστημα για να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα πιο αποτελεσματικά είτε παρέχοντας στο ανοσοποιητικό σύστημα πρόσθετα συστατικά για να βοηθήσουν στην καταπολέμηση. Επιπλέον, χάρη στην επιλεκτική στόχευση των καρκινικών κυττάρων από τη δράση του ανοσοποιητικού, η ανοσοθεραπεία παρουσιάζει λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με τις συμβατικές θεραπείες. Τα τελευταία χρόνια οι έρευνες στη θεραπεία του καρκίνου στοχεύουν στην ανάπτυξη φαρμάκων που στοχεύουν στην αλληλεπίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος με τους όγκους (Alduais et al., 2023).

Η ανοσοθεραπεία χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ και ιδιαίτερα σε προχωρημένο στάδιο. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται φάρμακα που ορίζονται ως αναστολείς του ανοσοποιητικού ελέγχου και στοχεύουν συγκεκριμένες πρωτεΐνες στις επιφάνειες των κυττάρων του ανοσοποιητικού ή των καρκινικών κυττάρων, όπως είναι οι PD-1/PD-L1 και CTLA-4, επιτρέποντας την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων. Η ανοσοθεραπεία, όπως και οι προηγούμενες θεραπείες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες ανάλογα με τον χαρακτηριστικά του καρκίνου. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στην αντιμετώπιση του καρκίνου καθώς παρουσιάζει καλύτερα ποσοστά επιβίωσης και βελτιωμένη ποιότητα ζωής σε ορισμένους ασθενείς (ACS, Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer, 2024).

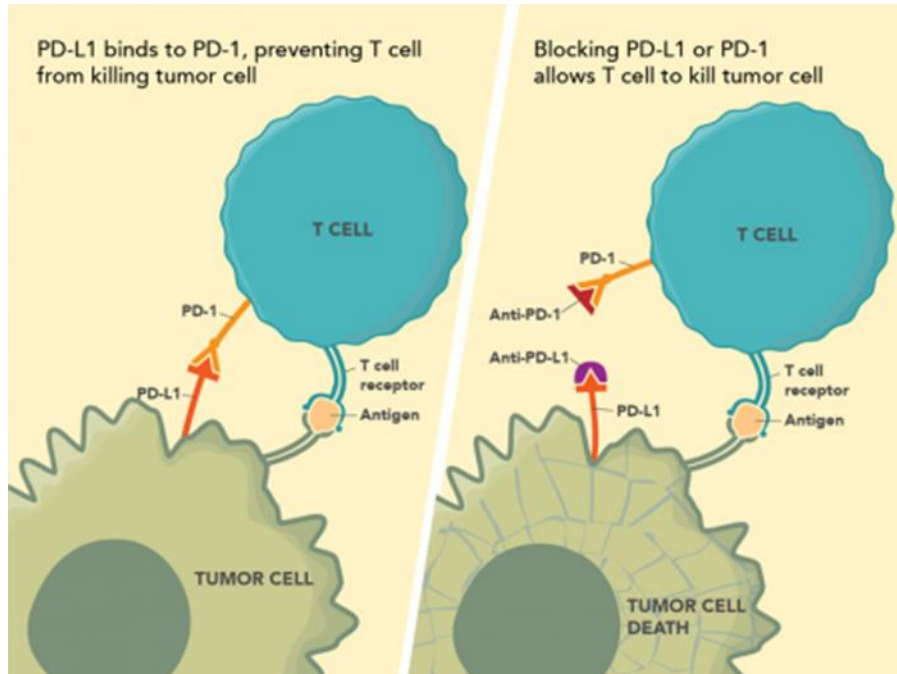


Εικόνα 6: Μηχανισμός δράσης αναστολέων ανοσοποιητικού ελέγχου. Πηγή: Andres, 2021

2.8. Cemiplimab

2.8.1. Μηχανισμός δράσης

Το cemiplimab (Libtayo), είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (τύπος πρωτεΐνης) που έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να αναγνωρίζει και να προσκολλάται στον υποδοχέα (στόχο) PD-1. Ο υποδοχέας PD-1 ή υποδοχέας προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου εντοπίζεται σε ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που ονομάζονται T κύτταρα και συνδέεται με πρωτεΐνες (PD-L1 και PD-L2) που παράγουν τα καρκινικά κύτταρα. Η σύνδεση των πρωτεϊνών PD-L1 και PD-L2 στον υποδοχέα επιφέρει καταστολή της δράσης των T κυττάρων εμποδίζοντας έτσι την καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων. Το cemiplimab προσδέεται στον υποδοχέα PD-1 και εμποδίζει τις πρωτεΐνες PD-L1 και PD-L2 να συνδεθούν. Με αυτόν τον μηχανισμό αποτρέπεται η απενεργοποίηση της δράσης των T κυττάρων και έτσι ενισχύεται η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα.



Εικόνα 7: Μηχανισμός δράσης αναστολέων PD-1 υποδοχέων ή PD-L1 πρωτεϊνών. Πηγή: FDA, 2019

2.8.2. Θεραπευτικές ενδείξεις

Πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος

Το cemiplimab ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο δερματικό καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων (mCSCC ή laCSCC) που δεν είναι υποψήφιοι για θεραπευτική χειρουργική ή θεραπευτική ακτινοβολία.

Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

Το cemiplimab ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (laBCC ή mBCC) που έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου ή δεν είναι ανεκτικοί σε αναστολείς του μονοπατιού hedgehog (HHI).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το cemiplimab ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) σε ενήλικες ασθενείς που εκφράζουν PD-L1 (σε $\geq 50\%$ των νεοπλασματικών κυττάρων), χωρίς ανωμαλίες EGFR, ALK ή ROS1, οι οποίοι έχουν:

- τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ και δεν είναι υποψήφιοι για οριστική χημειοακτινοθεραπεία ή

- μεταστατικό ΜΜΚΠ.

Το cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής του ΜΜΚΠ σε ενήλικες ασθενείς που εκφράζουν PD-L1 (σε $\geq 1\%$ των νεοπλασματικών κυττάρων), χωρίς ανωμαλίες EGFR, ALK ή ROS1, οι οποίοι έχουν:

- τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ και δεν είναι υποψήφιοι για οριστική χημειοακτινοθεραπεία, ή
- μεταστατικό ΜΜΚΠ.

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Το cemiplimab ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

2.8.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα με το cemiplimab. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, υποχώρησαν μετά από την έναρξη κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή τη διακοπή του cemiplimab.

Cemiplimab ως μονοθεραπεία

Η ασφάλεια του cemiplimab ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 1.281 ασθενείς με προχωρημένες συμπαγείς κακοήθειες που έλαβαν μονοθεραπεία με cemiplimab σε 5 κλινικές μελέτες. Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 21% των ασθενών, εκ των οποίων το 0,3% ήταν Βαθμού 5, το 0,6% ήταν Βαθμού 4, το 5,7% ήταν Βαθμού 3 και το 11,2% ήταν Βαθμού 2. Σε οριστική διακοπή λόγω των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών οδηγήθηκε το 4,6% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υποθυρεοειδισμός (6,8%), υπερθυρεοειδισμός (3,0%), ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα (2,6%), ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα (2,4%), ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα (2,0%) και ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (1,9%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σοβαρές στο 32,4% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab στο 9,4% των ασθενών. Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), σε συνδυασμό με τη θεραπεία με cemiplimab.

Cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Η ασφάλεια του cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έχει αξιολογηθεί σε μία κλινική μελέτη με 465 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ. Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 18,9% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 5 (0,3%), Βαθμού 3 (2,6%) και Βαθμού 2 (7,4%). Οι ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab στο 1,0% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υποθυρεοειδισμός (7,7%), υπερθυρεοειδισμός (5,1%), αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος (4,2%), ανοσομεσολαβούμενη δερματική αντίδραση (1,9%), ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα (1,9%) και μειωμένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος (1,6%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σοβαρές στο 25,3% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab στο 5,1% των ασθενών.

Όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του cemiplimab θεωρούνται διαχειρίσιμες και παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται με άλλες θεραπείες μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του καρκίνου. Ως εκ τούτου, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έκρινε ότι τα οφέλη του cemiplimab υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την έγκριση του εν λόγω φαρμάκου στην ΕΕ.

Το cemiplimab έλαβε άδεια κυκλοφορίας υπό όρους, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ, στις 28 Ιουνίου 2019. Η εν λόγω άδεια μετατράπηκε σε κανονική άδεια κυκλοφορίας την 1η Ιουλίου 2022 (EMA, 2024).

B. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3

Ανάλυση Κόστους - Αποτελεσματικότητας

3.1. Σκοπός

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μία μορφή καρκίνου που δημιουργείται όταν μη φυσιολογικά κύτταρα αναπτύσσονται με ανεξέλεγκτο τρόπο στην περιοχή των πνευμόνων. Αποτελεί μια πολύ σημαντική ανησυχία για την δημόσια υγεία καθώς προκαλεί σημαντικό αριθμό θανάτων παγκοσμίως. Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του GLOBOCAN 2022, από τη Διεθνή Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) για την συχνότητα εμφάνισης και τη θνησιμότητα του καρκίνου, ο καρκίνος του πνεύμονα παραμένει η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο με ποσοστό 18.7%. Επιπλέον, ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος το 2022 παγκοσμίως με ποσοστό που αγγίζει το 12.4% (Bray et al., 2024). Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) αποτελεί τον πιο διαδεδομένο τύπο καρκίνου του πνεύμονα που αγγίζει το 85% των περιπτώσεων (Basumallik & Agarwal, 2023). Συνεπώς, η σταθερή αύξηση των περιπτώσεων αντανακλά την ανάγκη για πιο αποτελεσματικές θεραπείες και την πρόληψη της νόσου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η **αξιολόγηση της κλινικής και οικονομικής αποτελεσματικότητας** του καινοτόμου σκευάσματος ανοσοθεραπείας **cemiplimab** ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) (ΙΙΒ/ΙΙΙC ή IV στάδιο), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν τον παράγοντα PD-L1 σε ποσοστό τουλάχιστον 50% (Sezer et al., 2021). Η αξιολόγηση βασίζεται στην ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπείας με το φάρμακο cemiplimab σε σύγκριση με σχήμα χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνα και χρονική περίοδο ανάλυσης το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών.

3.2. Δεδομένα

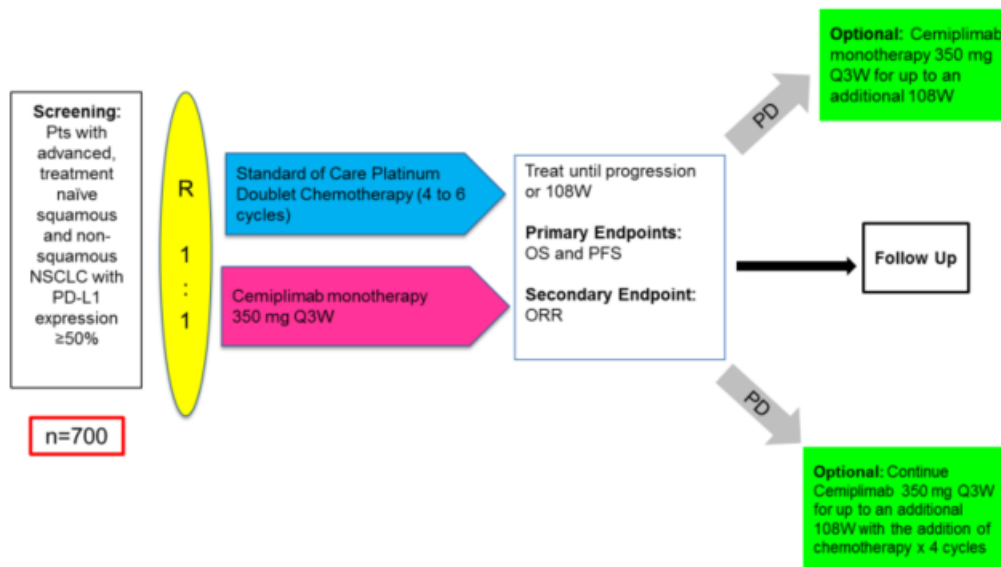
Στο πλαίσιο αυτής της έρευνας αξιοποιήθηκαν **δευτερογενή** δεδομένα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με cemiplimab σε σύγκριση με διάφορα σχήματα χημειοθεραπείας σε πληθυσμό με ΜΜΚΠ προχωρημένου σταδίου. Βασική πηγή των δεδομένων για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας αποτέλεσε η κλινική μελέτη **EMPOWER-Lung 1** που θα αναλυθεί στη συνέχεια (Sezer et al., 2021). Επιπλέον, τα στοιχεία για την εκτίμηση του κόστους αντλήθηκαν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

3.3. Στοιχεία μελέτης

3.3.1. Μέθοδος

Η EMPOWER-Lung 1 είναι μία πολυκεντρική, ανοιχτή, παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη φάσης 3 μελέτη του cemiplimab ως μονοθεραπεία έναντι της διπλής χημειοθεραπείας στη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα των οποίων οι όγκοι εκφράζουν PD-L1 σε τουλάχιστον 50% των καρκινικών κυττάρων (Sezer et al., 2021).

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία (1:1) είτε για να λάβουν 350 mg cemiplimab ενδοφλεβίως σε χρονικό διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες είτε για να λάβουν την επιλογή του ερευνητή της διπλής χημειοθεραπείας με πλατίνα. Η χορήγηση του cemiplimab διήρκεσε 108 εβδομάδες (36 κύκλοι θεραπείας) ενώ η χημειοθεραπεία χορηγήθηκε για 4 έως 6 κύκλους θεραπείας και ήταν επιλογή μεταξύ των εξής σχημάτων: πεμετρεξίδη- σισπλατίνη ή καρβοπλαστίνη (επιλογή συντήρησης της πεμετρεξίδης πέραν των καθορισμένων κύκλων), πακλιταξέλη- σισπλατίνη ή καρβοπλαστίνη, γεμισιταβίνη- σισπλατίνη ή καρβοπλαστίνη. Οι θεραπείες συνεχίστηκαν για την καθορισμένη διάρκεια ή έως ότου εξελιχθεί η νόσος σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1. Στη παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται ο σχεδιασμός της μελέτης.



Εικόνα 8: : Σχεδιασμός μελέτης EMPOWER-Lung 1. Πηγή: Sezer et al., 2021

ORR: objective response rate, OS: overall survival, PD: progressed disease, PD-L1: programmed death ligand, PFS progression-free survival, Q3W: every 3 weeks, R: randomized, W: weeks

3.3.2. Συμμετέχοντες

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν 18 ετών και άνω, είχαν ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένο στάδιο ΙΙΒ ή ΙΙC ή στάδιο ΙV πλακώδες ή μη πλακώδες μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με PD-L1 που εκφράζεται σε τουλάχιστον 50% των καρκινικών κυττάρων, επαρκή κατάσταση απόδοσης (κατάσταση απόδοσης ECOG 0 ή 1), επαρκή λειτουργία οργάνων και μυελού των οστών και τουλάχιστον 1 ακτινογραφικά μετρήσιμη βλάβη σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1.

Οι ασθενείς που αποκλείστηκαν από τη μελέτη ήταν όσοι δεν είχαν καπνίσει ποτέ στη ζωή τους (ορίζεται σε αριθμό τσιγάρων έως 100), όσοι είχαν ενεργές ή αθεράπευτες εγκεφαλικές μεταστάσεις, όσοι είχαν όγκους θετικούς στη μετάλλαξη EGFR, μετατοπίσεις ALK ή συγχωνεύσεις ROS1. Ακόμα, βασικό κριτήριο αποκλεισμού από την μελέτη ήταν η ύπαρξη ενεργού, γνωστού ή ύποπτου αυτοάνοσου νοσήματος που απαιτούσε συστηματική θεραπεία κατά τα προηγούμενα 2 χρόνια ή ανεξέλεγκτη μόλυνση με ηπατίτιδα Β ή C ή HIV.

3.3.3. Κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία

Τα κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης EMPOWER-Lung 1 ήταν η **συνολική επιβίωση** και η **επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου** (OS, PFS). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης, η διάρκεια απόκρισης, η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) και η ασφάλεια του cemiplimab έναντι της χημειοθεραπείας. Τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν καθώς επίσης και στον προκαθορισμένο με τουλάχιστον 50% έκφραση PD-L1 πληθυσμό.

3.3.4. Ανάλυση δεδομένων και αποτελεσματικότητα

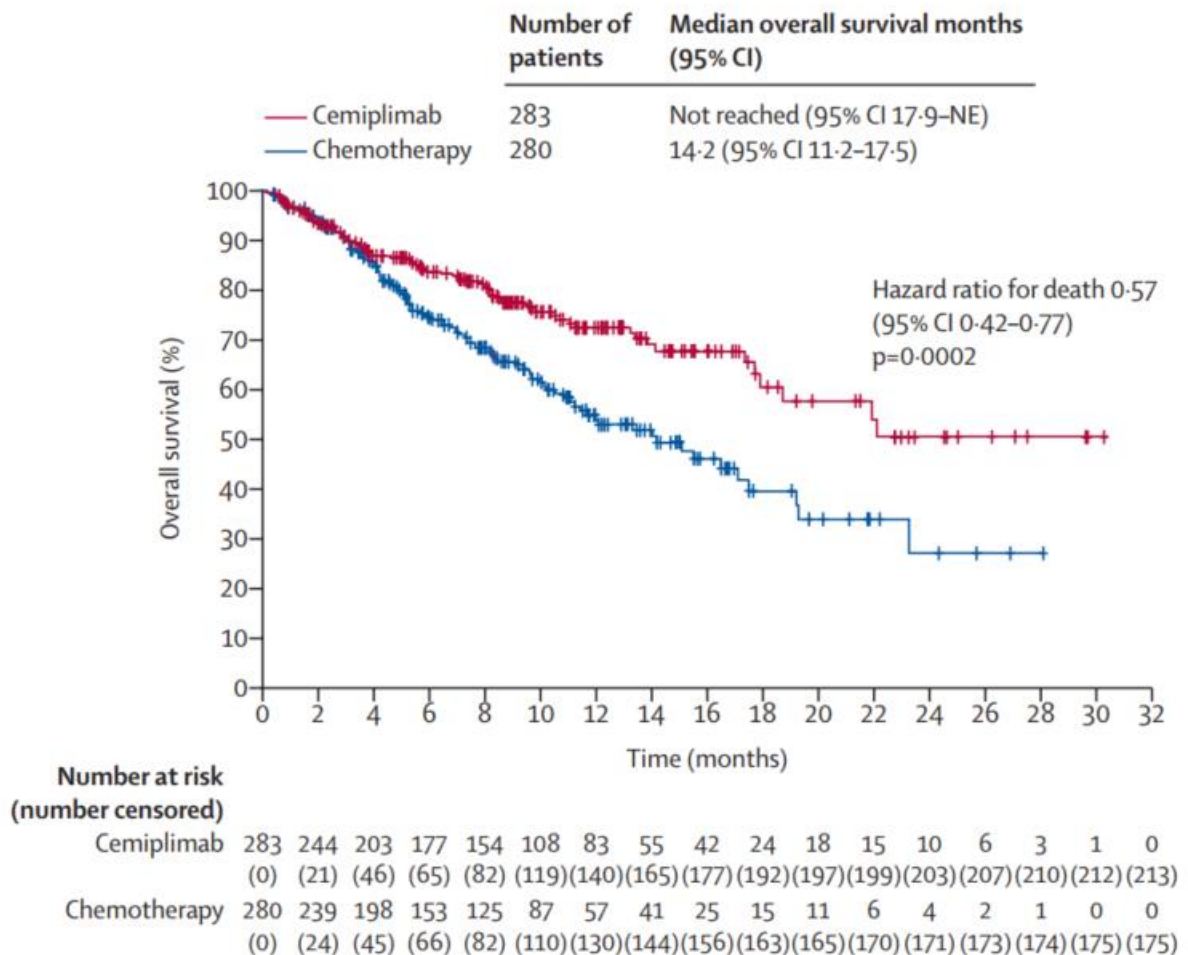
Η στατιστική ανάλυση της κλινικής δοκιμής EMPOWER-Lung 1 περιλάμβανε διάφορες βασικές μεθοδολογίες. Η κλινική μελέτη συμπεριέλαβε 700 ασθενείς σε διάστημα 38 μηνών, υποθέτοντας μια μέση συνολική επιβίωση 13 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία. Χρησιμοποίησε μια προσέγγιση μη αναλογικού λόγου κινδύνου (HR), υποθέτοντας HR 1,05 για τους πρώτους έξι μήνες και 0,58 στη συνέχεια για το cemiplimab έναντι της χημειοθεραπείας

Τα κύρια τελικά σημεία αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ένα στρωματοποιημένο τεστ log-rank με την ιστολογία του όγκου ως παράγοντα στρωματοποίησης. Οι λόγοι κινδύνου (HR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας ένα στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης Cox. Η μέθοδος Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της διάρκειας συνολικής επιβίωσης (OS) και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS). Σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς δεν παρουσίασαν σχετικά συμβάντα ή δεν αποτελούσαν πλέον μέρος της παρακολούθησης, εφαρμόστηκε λογοκρισία στο τελευταίο γνωστό σημείο επαφής ή αξιολόγησης του όγκου. Επιπλέον, η

δοκιμή αξιολόγησε το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης και την αντίστοιχη αναλογία πιθανοτήτων χρησιμοποιώντας το τεστ Cochran-Mantel-Haenszel, το οποίο επίσης στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την ιστολογία του όγκου.

Μεταξύ των 563 ασθενών με έκφραση PD-L1 $\geq 50\%$, αυτοί που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab εμφάνισαν σημαντικά βελτιωμένα αποτελέσματα σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χημειοθεραπεία. Η διάμεση συνολική επιβίωση με το cemiplimab δεν επιτεύχθηκε (95% CI: 17,9–μη αξιολογήσιμο), ενώ ήταν 14,2 μήνες (95% CI: 11,2–17,5) στην ομάδα της χημειοθεραπείας. Αυτό αντιπροσωπεύει μια αναλογία κινδύνου (HR) 0,57 (95% CI: 0,42–0,77, $p=0,0002$), όπως παρουσιάζεται και στο ακόλουθο διάγραμμα. Επιπλέον, η εκτιμώμενη πιθανότητα συνολικής επιβίωσης από την έναρξη έως τους 24 μήνες ήταν 50% για το cemiplimab και 27% για τη χημειοθεραπεία.

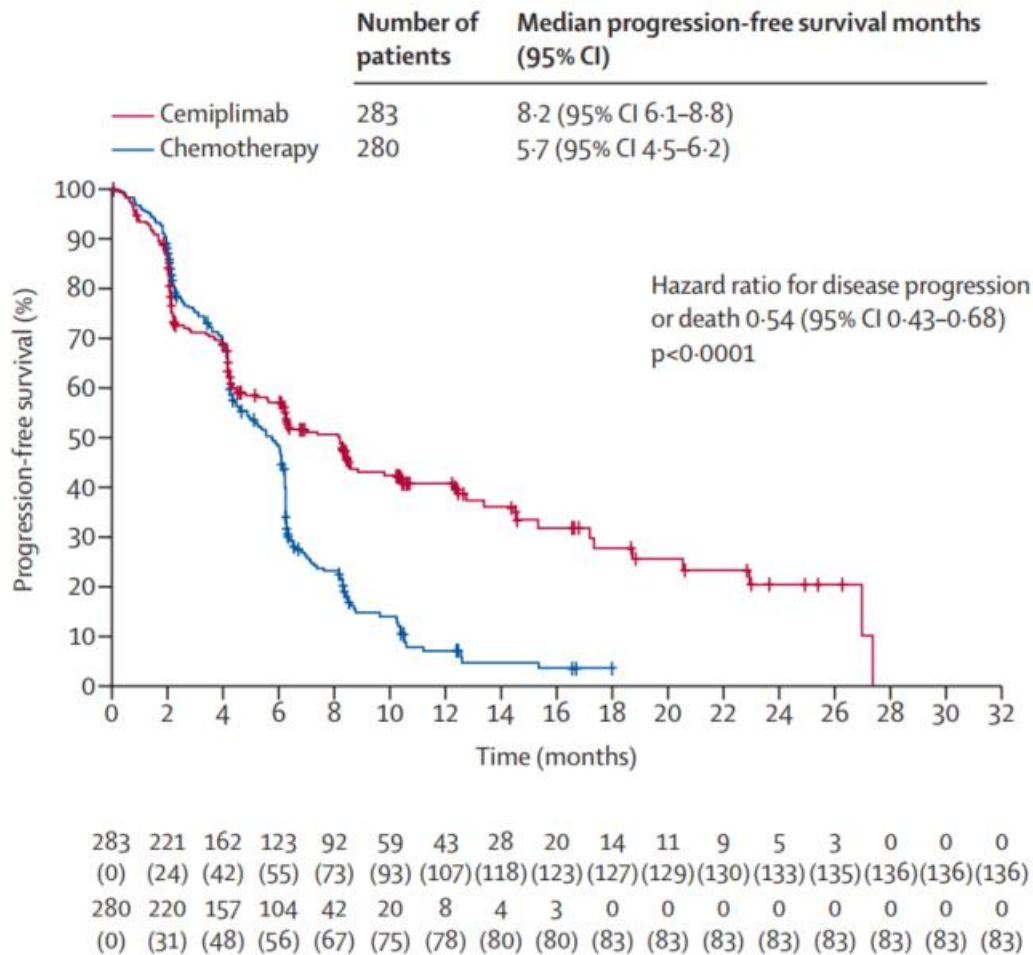
A Overall survival in the PD-L1 $\geq 50\%$ population



Διάγραμμα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στον πληθυσμό με έκφραση PD-L1 $\geq 50\%$. Πηγή: Sezer et al., 2021

Επιπλέον, η ομάδα θεραπείας με cemiplimab έδειξε σημαντική βελτίωση στο διάστημα της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σε σχέση με την ομάδα της χημειοθεραπείας. Το cemiplimab έδειξε μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου 8,2 μηνών (95% CI: 6,1–8,8) σε σύγκριση με 5,7 μήνες (95% CI: 4,5–6,2) με χημειοθεραπεία, με HR 0,54 (95% CI: 0,43–0,68, $p < 0,0001$), όπως παρουσιάζεται και στο ακόλουθο διάγραμμα. Τέλος, είναι σημαντικό να σημειωθεί πως το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου από την έναρξη έως τους 12 μήνες ήταν 41% για το cemiplimab και 7% για τη χημειοθεραπεία.

B Progression-free survival in the PD-L1 $\geq 50\%$ population



Διάγραμμα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό με έκφραση PD-L1 $\geq 50\%$. Πηγή: Sezer et al., 2021

Σχετικά με τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται τα ακόλουθα αποτελέσματα. Αρχικά το εκτιμώμενο ποσοστό της αντικειμενικής απόκρισης, που αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη επιτροπή ανασκόπησης, παρατηρήθηκε στο 39% (95% CI: 34–45) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab και στο 20% (95% CI: 16–26) των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία. Επιπλέον, η διάμεση διάρκεια

ανταπόκρισης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με το cemiplimab στους 16,7 μήνες (95% CI: 12,5–22,8) σε σύγκριση με τους 6,0 μήνες (95% CI: 4,3–6,5) με τη χημειοθεραπεία. Όσον αφορά την ασφάλεια, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από τη θεραπεία βαθμού 3-4 εμφανίστηκαν στο 28% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab και στο 39% με χημειοθεραπεία.

Με βάση τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης EMPOWER-Lung 1, η μονοθεραπεία με cemiplimab βελτίωσε σημαντικά τόσο τη συνολική επιβίωση όσο και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία, προσφέροντας μια πιθανή νέα θεραπευτική επιλογή για αυτόν τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

3.4. Μεθοδολογία Μελέτης Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η **αξιολόγηση** του φαρμάκου της ανοσοθεραπείας **cemiplimab** σε σύγκριση με την συνηθισμένη μέχρι σήμερα χημειοθεραπεία, για θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με έκφραση του παράγοντα PD-L1 τουλάχιστον 50%.

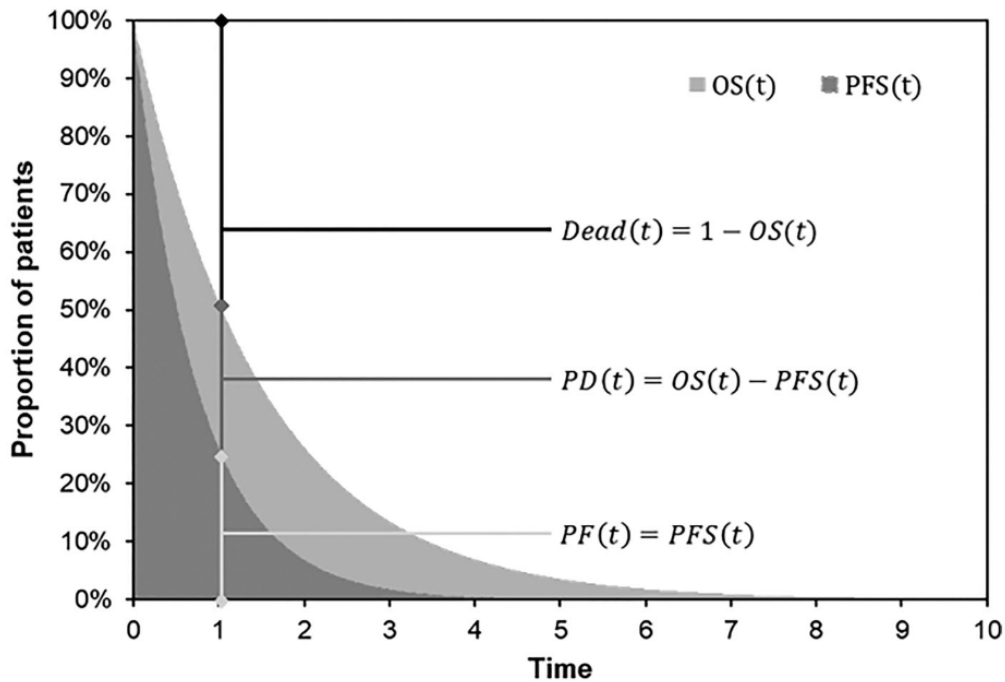
Για την διεξαγωγή της μελέτης αναπτύχθηκε ένα **διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης** (Partitioned Survival Model) προκειμένου να πραγματοποιηθεί η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας και να προσδιοριστεί το πρόσθετο κόστος ανά QALY της θεραπείας με cemiplimab έναντι της συνήθους χημειοθεραπείας.

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε υπό την οπτική γωνία του **Εθνικού Συστήματος Υγείας**, συμπεριέλαβε όλα τα στοιχεία κόστους στις τιμές από δημοσιευμένα ΦΕΚ και οι ιατρικές πράξεις έλαβαν τόπο σε δημόσιες δομές. Ο χρονικός ορίζοντας που επιλέχθηκε απευθύνεται σε όλη τη ζωή των ασθενών, ώστε να υπολογισθεί το κόστος και η αποτελεσματικότητα των δυο θεραπευτικών επιλογών για το προσδόκιμο επιβίωσής τους.

3.5. Μοντέλο Ανάλυσης

Η μελέτη που ακολουθεί βασίστηκε στην κλινική μελέτη των Sezer et al. (2021). Ο πληθυσμός που αναλύθηκε συμπεριλαμβάνει ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με έκφραση PD-L1 \geq 50% των νεοπλασματικών κυττάρων. Ο πληθυσμός αυτός χωρίστηκε σε δύο ομάδες: την ομάδα **παρέμβασης**, που συμπεριλαμβάνει τους ασθενείς που έλαβαν την θεραπεία με cemiplimab και την ομάδα **ελέγχου** που συμπεριλαμβάνει τους ασθενείς που ακολούθησαν το σχήμα της χημειοθεραπείας.

Για την προσομοίωση της κατάστασης υγείας 1000 ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ χρησιμοποιήθηκε το διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης (PSM), του οποίου η δομή προτείνεται από τον NICE για θεραπείες ογκολογικών ασθενειών προχωρημένου ή μεταστατικού σταδίου (Woods et al., 2020). Στο PSM ο πληθυσμός των ασθενών διαιρέθηκε αποκλειστικά σε τρεις καταστάσεις υγείας: “χωρίς πρόοδο νόσου (PFS)”, “με πρόοδο νόσου (PD)” και “θάνατος”. Τα άτομα σε κάθε κατάσταση καθορίστηκαν από τις δύο ανεξάρτητες καμπύλες επιβίωσης (PFS και OS) που επιτρέπουν την υποδιαίρεση της καμπύλης OS. Επιπλέον, η σχέση μεταξύ του χρόνου που δαπανάται σε μια κατάσταση υγείας και της πιθανότητας εγκατάλειψης αυτής της κατάστασης υγείας αποτυπώνεται έμμεσα στο πλαίσιο του διαχωρισμένου μοντέλου επιβίωσης. Η δομή του μοντέλου περιγράφεται και στο ακόλουθο σχήμα.



Διάγραμμα 9: Δομή Διαχωρισμένου Μοντέλου Επιβίωσης (PSM). Πηγή: Cranmer et al., 2020

Οι ασθενείς που λαμβάνουν την κάθε θεραπεία ξεκινούν στην κατάσταση υγείας “χωρίς πρόοδο νόσου” και παραμένουν σε αυτή τη κατάσταση είτε είναι σταθεροί ή ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Στη συνέχεια με την πάροδο του χρόνου, οι ασθενείς μεταβαίνουν απευθείας ή μέσω της προόδου της νόσου, στην τελική κατάσταση που είναι ο θάνατος. Το ποσοστό των ασθενών σε κάθε κατάσταση με την πάροδο του χρόνου προσδιορίζεται με βάση τις καμπύλες επιβίωσης, που προήλθαν από τα δεδομένα της κλινικής μελέτης EMPOWER-Lung 1.

Βάσει των δεδομένων επιβίωσης των ασθενών της κλινικής μελέτης EMPOWER-Lung 1, το **προσδόκιμο ζωής** του πληθυσμού εκτιμήθηκε στους **240 μήνες** και το μοντέλο ακολούθησε τους ασθενείς σε κύκλους χρονικής διάρκειας ενός μήνα. Επιπλέον, στο μοντέλο εφαρμόστηκε μια διόρθωση μισού κύκλου (half-cycle correction) με σκοπό την βελτίωση της ακρίβειας των αποτελεσμάτων και των εκτιμήσεων του κόστους. Στη

συνέχεια, η χορήγηση των θεραπειών ενσωματώθηκε στο μηνιαίο κύκλο και υπολογίστηκε η δια βίου συνολική δαπάνη προσμετρώντας τις επιμέρους δαπάνες απόκτησης, χορήγησης και παρακολούθησης κάθε κατάστασης υγείας κάθε κύκλου ανά ασθενή. Το ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης που χρησιμοποιήθηκε είναι **3,5%** και βασίστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες του NICE (UK) καθώς δεν υπάρχουν σχετικές οδηγίες στην Ελλάδα (NICE, 2013).

Για την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας των θεραπειών, με βάση την ποιότητα ζωής των ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η μονάδα QALY. Συγκεκριμένα, για τον υπολογισμό των ποιοτικώς σταθμισμένων ετών ζωής (QALYs) στο μοντέλο, πολλαπλασιάστηκε ο χρόνος παραμονής σε κάθε κατάσταση υγείας με την αντίστοιχη ποιοτική στάθμισή της (utilities), και το άθροισμα αυτών των τιμών όρισε τα κερδισμένα QALYs.

Στη συνέχεια με στόχο την σύγκριση της αποδοτικότητας των δύο θεραπειών έγινε χρήση του δείκτη πρόσθετου κόστους αποτελεσματικότητας (ICER). Ο δείκτης υπολογίζεται ως ο λόγος της διαφοράς του συνολικού κόστους (Ci) προς τη διαφορά στο κλινικό αποτέλεσμα (Ei) των δύο θεραπειών μετρούμενο σε ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs).

$$ICER = \frac{C_{cemiplimab} - C_{chemotherapy}}{E_{cemiplimab} - E_{chemotherapy}}$$

3.6. Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και ποιότητας ζωής

Τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης EMPOWER-Lung 1 χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας. Συγκεκριμένα, από τις καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier OS, PFS (Διάγραμμα 1,2) και με τη χρήση της εφαρμογής PlotDigitizer εξήχθησαν οι αθροιστικές πιθανότητες συνολικής επιβίωσης OS και επιβίωσης δίχως πρόοδο της νόσου PFS για κάθε μήνα. (Πίνακας 1,2).

Πίνακας 1: Αθροιστικές πιθανότητες ολικής επιβίωσης σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan-Meier OS ανά μήνα παρακολούθησης

Μήνες	Cemiplimab	Χημειοθεραπεία
1	0.981132851	0.979246014
2	0.943396969	0.945283735
3	0.913208221	0.911321455
4	0.881132707	0.852830796
5	0.875472339	0.803774178
6	0.849057265	0.756604326
7	0.837736457	0.732076018
8	0.818868517	0.694340136

Μήνες	Cemiplimab	Χημειοθεραπεία
9	0.784906238	0.664151387
10	0.766038297	0.626415506
11	0.749057121	0.594340064
12	0.733962783	0.550943743
13	0.733962783	0.535849404
14	0.698113739	0.522641831
15	0.684906166	0.50000036
16	0.683019328	0.467924846
17	0.684906166	0.443396537
18	0.611321168	0.400000216
19	0.584906094	0.398113307
20	0.583019256	0.341509556
21	0.583019256	0.341509556
22	0.579245654	0.341509556
23	0.511320952	0.341509556
24	0.511320952	0.273584998
25	0.511320952	0.273584998
26	0.511320952	0.273584998
27	0.511320952	0.273584998
28	0.511320952	0.273584998
29	0.511320952	N/A
30	0.511320952	N/A

Πίνακας 2: Αθροιστικές πιθανότητες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan-Meier PFS ανά μήνα παρακολούθησης

Μήνες	Cemiplimab	Χημειοθεραπεία
1	0.927272797	0.956363678
2	0.860000055	0.883636405
3	0.703636447	0.743636461
4	0.685454629	0.681818251
5	0.578181874	0.529090951
6	0.565454587	0.478181874
7	0.50909084	0.258181901
8	0.499999931	0.230909174
9	0.427272658	0.149090992
10	0.420000042	0.140000083
11	0.403636447	0.078181874
12	0.403636447	0.072727273
13	0.369090965	0.049090992
14	0.358181901	0.047272838
15	0.332727328	0.047272838
16	0.316363664	0.038181929

Μήνες	Cemiplimab	Χημειοθεραπεία
17	0.31454551	0.036363636
18	0.27636372	0.036363636
19	0.254545455	N/A
20	0.254545455	N/A
21	0.232727328	N/A
22	0.232727328	N/A
23	0.203636447	N/A
24	0.203636447	N/A
25	0.203636447	N/A
26	0.203636447	N/A

Με βάση τις αθροιστικές πιθανότητες ολικής επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου εκτιμήθηκαν οι πιθανότητες εύρεσης σε κάθε κατάσταση υγείας ανά μήνα σε κάθε μία από τις δύο ομάδες θεραπειών. Πιο αναλυτικά, η πιθανότητα κάποιος ασθενής να βρίσκεται στο στάδιο PFS κάθε μήνα ισούται με την αθροιστική πιθανότητα της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Η πιθανότητα κάποιος ασθενής να βρίσκεται στο στάδιο PD κάθε μήνα ισούται με την διαφορά της αθροιστικής πιθανότητας ολικής επιβίωσης μείον την αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Τέλος, η πιθανότητα κάποιος ασθενής να βρίσκεται στο τελικό στάδιο θανάτου κάθε μήνα ισούται με την διαφορά της αθροιστικής πιθανότητας ολικής επιβίωσης από το σύνολο (1 - OS).

Για να εκτιμηθούν οι καταστάσεις υγείας των ασθενών καλύπτοντας την διάρκεια ενός χρονικού ορίζοντα ζωής, οι καμπύλες επιβίωσης PFS και OS προεκτάθηκαν (extrapolation) έως ότου όλοι οι ασθενείς να μεταβήκαν σε επόμενο στάδιο της ασθένειας ή να πέθαναν (240 μήνες). Πιο αναλυτικά, οι καμπύλες επιβίωσης της μελέτης EMPOWER-Lung 1 ανακατασκευάστηκαν δοκιμάζοντας διαφορετικές παραμετρικές κατανομές και προεκτάθηκαν πέραν της χρονικής διάρκειας της μελέτης. Στη συνέχεια συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των καμπυλών με τα δεδομένα της μελέτης επιλέχθηκαν η εκθετική κατανομή για την καμπύλη ολικής επιβίωσης και η Weibull κατανομή για την καμπύλη επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Η επιλογή των κατανομών οδηγήθηκε από την παρατήρηση ότι τα δεδομένα της έρευνας παρουσίαζαν καλή οπτική αντιστοίχιση. Επιπλέον, με βάση της εκθετική κατανομή η προβλεπόμενη πιθανότητα επιβίωσης στα 5 έτη για την ομάδα ελέγχου εκτιμάται 4.86%, η οποία είναι σε συμφωνία με προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες για ασθενείς με MMΚΠ.

Συγκεκριμένα, σε προηγούμενη αξιολόγηση τεχνολογίας υγείας από τον NICE το 2018 (TA531), η επιτροπή αξιολόγησης υποστήριξε ότι η 5-ετής επιβίωση των ασθενών με MMΚΠ με έκφραση PD-L1 >50% της ομάδας της χημειοθεραπείας θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 5% για να βρίσκεται σε συμφωνία με τα δεδομένα του προγράμματος UK National Lung Cancer Audit (NLCA) (RCP, 2018). Επίσης, το πρόγραμμα στατιστικών στοιχείων επιβίωσης, επιτήρησης, επιδημιολογίας και τελικών αποτελεσμάτων του Εθνικού Καρκινικού Ινστιτούτου της Αμερικής (NCI) εκτιμάει ότι το ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης των ασθενών με μεταστατικό μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα (τύπος MMΚΠ) είναι 5.5% (NCI, SEER*Explorer, 2023).

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι πιθανότητες εύρεσης σε κάθε κατάσταση υγείας ανά μήνα σε κάθε μία από τις δύο ομάδες θεραπειών για το χρονικό διάστημα επιβίωσης των ασθενών. Οι πιθανότητες αυτές υπολογίστηκαν με βάση τις αθροιστικές πιθανότητες της μελέτης και της επέκτασης των αυτών έως και τους 240 μήνες (extrapolation) όπως αναλύθηκε προηγουμένως.

Πίνακας 3: Πιθανότητες εύρεσης σε κάθε κατάσταση υγείας ανά μήνα για τις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου

Κύκλοι (μήνες)	Cemiplimab			Χημειοθεραπεία		
	PFS	PD	Dead	PFS	PD	Dead
0	1	0	0	1	0	0
1	0.927272797	0.053860054	0.018867149	0.956363678	0.022882336	0.020753986
2	0.860000055	0.083396914	0.056603031	0.883636405	0.061647329	0.054716265
3	0.703636447	0.209571774	0.086791779	0.743636461	0.167684995	0.088678545
4	0.685454629	0.195678078	0.118867293	0.681818251	0.171012545	0.147169204
5	0.578181874	0.297290465	0.124527661	0.529090951	0.274683228	0.196225822
6	0.565454587	0.283602678	0.150942735	0.478181874	0.278422453	0.243395674
7	0.50909084	0.328645618	0.162263543	0.258181901	0.473894116	0.267923982
8	0.499999931	0.318868586	0.181131483	0.230909174	0.463430962	0.305659864
9	0.427272658	0.35763358	0.215093762	0.149090992	0.515060395	0.335848613
10	0.420000042	0.346038255	0.233961703	0.140000083	0.486415423	0.373584494
11	0.403636447	0.345420674	0.250942879	0.078181874	0.51615819	0.405659936
12	0.403636447	0.330326336	0.266037217	0.072727273	0.47821647	0.449056257
13	0.369090965	0.364871818	0.266037217	0.049090992	0.486758412	0.464150596
14	0.358181901	0.339931837	0.301886261	0.047272838	0.475368993	0.477358169
15	0.332727328	0.352178837	0.315093834	0.047272838	0.452727522	0.49999964
16	0.316363664	0.366655664	0.316980672	0.038181929	0.429742917	0.532075154
17	0.31454551	0.368473818	0.316980672	0.036363636	0.407032901	0.556603463
18	0.27636372	0.334957448	0.388678832	0.036363636	0.36363658	0.599999784
19	0.254545455	0.330360639	0.415093906	0.00730174	0.390811567	0.601886693
20	0.254545455	0.328473802	0.416980744	0.00483971	0.336669846	0.658490444
21	0.232727328	0.350291928	0.416980744	0.003170235	0.338339322	0.658490444
22	0.232727328	0.346518326	0.420754346	0.002052816	0.33945674	0.658490444
23	0.203636447	0.307684505	0.488679048	0.001314303	0.340195253	0.658490444
24	0.203636447	0.307684505	0.488679048	0.00083219	0.272752808	0.726415002
25	0.203636447	0.307684505	0.488679048	0.000521217	0.273063781	0.726415002
26	0.203636447	0.307684505	0.488679048	0.000322974	0.273262024	0.726415002
27	0.149029238	0.362291714	0.488679048	0.000198038	0.27338696	0.726415002
28	0.140051924	0.371269028	0.488679048	0.00012018	0.273464818	0.726415002
29	0.131649471	0.37967148	0.488679048	7.21932E-05	0.236178695	0.763749112
30	0.123781938	0.387539013	0.488679048	4.2934E-05	0.224461246	0.77549582
31	0.116412479	0.338163942	0.545423579	2.52822E-05	0.213316251	0.786658466
32	0.109507068	0.333845821	0.556647111	1.47433E-05	0.202719166	0.797266091
33	0.103034251	0.329372216	0.567593533	8.51532E-06	0.192645194	0.807346291
34	0.096964927	0.324765387	0.578269687	4.87179E-06	0.183069839	0.816925289
35	0.091272142	0.320045613	0.588682245	2.76128E-06	0.173969232	0.826028007
36	0.085930916	0.315231368	0.598837717	1.55067E-06	0.165320323	0.834678126
37	0.080918077	0.310339475	0.608742449	8.62899E-07	0.157100988	0.842898149
38	0.076212116	0.305385252	0.618402632	4.75864E-07	0.149290062	0.850709462
39	0.071793053	0.300382643	0.627824305	2.60095E-07	0.141867354	0.858132386
40	0.067642317	0.295344328	0.637013355	1.40913E-07	0.134813627	0.865186233

Κύκλοι (μήνες)	Cemiplimab			Χημειοθεραπεία		
	PFS	PD	Dead	PFS	PD	Dead
41	0.063742635	0.290281837	0.645975528	7.56803E-08	0.128110572	0.871889352
42	0.060077934	0.285205644	0.654716423	4.02964E-08	0.121740776	0.878259184
43	0.056633244	0.280125251	0.663241505	2.12736E-08	0.115687679	0.884312299
44	0.053394622	0.275049276	0.671556102	1.11364E-08	0.109935543	0.890064446
45	0.050349071	0.269985519	0.67966541	5.78117E-09	0.104469407	0.895530587
46	0.047484468	0.264941032	0.6875745	2.97637E-09	0.099275051	0.900724946
47	0.044789506	0.259922182	0.695288313	1.51982E-09	0.094338965	0.905661033
48	0.042253628	0.254934701	0.702811671	7.69781E-10	0.089648307	0.910351692
49	0.039866978	0.249983745	0.710149277	3.86761E-10	0.085190874	0.914809125
50	0.037620347	0.245073936	0.717305717	1.92775E-10	0.080955071	0.919044929
51	0.03550513	0.240209406	0.724285464	9.53277E-11	0.076929877	0.923070122
52	0.033513282	0.235393838	0.73109288	4.67714E-11	0.073104822	0.926895178
53	0.03163728	0.2306305	0.73773222	2.27699E-11	0.069469953	0.930530047
54	0.029870083	0.225922283	0.744207635	1.09999E-11	0.066015814	0.933984186
55	0.028205104	0.221271726	0.750523171	5.27346E-12	0.06273342	0.93726658
56	0.026636175	0.216681049	0.756682776	2.50901E-12	0.059614231	0.940385769
57	0.025157522	0.212152179	0.762690299	1.18478E-12	0.056650132	0.943349868
58	0.023763734	0.207686769	0.768549497	5.55294E-13	0.053833413	0.946166587
59	0.022449741	0.203286229	0.77426403	2.58337E-13	0.051156744	0.948843256
60	0.021210793	0.198951736	0.779837471	1.19303E-13	0.048613162	0.951386838
61	0.020042434	0.194684263	0.785273303	5.4694E-14	0.046196051	0.953803949
62	0.018940486	0.19048459	0.790574924	2.48929E-14	0.043899122	0.956100878
63	0.017901031	0.186353321	0.795745648	1.12481E-14	0.0417164	0.9582836
64	0.016920392	0.182290902	0.800788706	5.04634E-15	0.039642205	0.960357795
65	0.015995118	0.178297632	0.80570725	2.24794E-15	0.037671142	0.962328858
66	0.01512197	0.174373675	0.810504355	9.94318E-16	0.035798082	0.964201918
67	0.014297906	0.170519075	0.815183019	4.36736E-16	0.034018154	0.965981846
68	0.013520069	0.166733764	0.819746167	1.90496E-16	0.032326726	0.967673274
69	0.012785777	0.163017573	0.82419665	8.25174E-17	0.030719398	0.969280602
70	0.012092508	0.159370242	0.82853725	3.5499E-17	0.029191989	0.970808011
71	0.011437894	0.155791426	0.83277068	1.51676E-17	0.027740525	0.972259475
72	0.010819707	0.152280706	0.836899587	6.43675E-18	0.026361229	0.973638771
73	0.010235854	0.148837596	0.840926551	2.7132E-18	0.025050513	0.974949487
74	0.009684366	0.145461546	0.844854088	1.13601E-18	0.023804969	0.976195031
75	0.009163393	0.142151953	0.848684654	4.72479E-19	0.022621354	0.977378646
76	0.008671192	0.138908165	0.852420643	1.95209E-19	0.02149659	0.97850341
77	0.008206126	0.135729484	0.856064391	8.01223E-20	0.020427751	0.979572249
78	0.007766652	0.132615175	0.859618174	3.26706E-20	0.019412056	0.980587944
79	0.00735132	0.129564467	0.863084213	1.32351E-20	0.018446863	0.981553137
80	0.006958764	0.12657656	0.866464676	5.32696E-21	0.01752966	0.98247034
81	0.006587698	0.123650628	0.869761675	2.13024E-21	0.016658062	0.983341938
82	0.006236911	0.120785818	0.872977271	8.46431E-22	0.015829801	0.984170199
83	0.005905264	0.117981263	0.876113473	3.34181E-22	0.015042723	0.984957277
84	0.005591682	0.115236076	0.879172242	1.31103E-22	0.014294778	0.985705222
85	0.005295153	0.112549356	0.88215549	5.11097E-23	0.013584023	0.986415977
86	0.005014726	0.109920193	0.885065082	1.97999E-23	0.012908607	0.987091393
87	0.0047495	0.107347665	0.887902835	7.62265E-24	0.012266774	0.987733226
88	0.00449863	0.104830846	0.890670524	2.91641E-24	0.011656854	0.988343146
89	0.004261319	0.102368803	0.893369878	1.10892E-24	0.01107726	0.98892274

Κύκλοι (μήνες)	Cemiplimab			Χημειοθεραπεία		
	PFS	PD	Dead	PFS	PD	Dead
90	0.004036813	0.099960602	0.896002585	4.19062E-25	0.010526484	0.989473516
91	0.003824404	0.097605306	0.89857029	1.57396E-25	0.010003093	0.989996907
92	0.003623423	0.095301979	0.901074599	5.8757E-26	0.009505726	0.990494274
93	0.003433239	0.093049686	0.903517076	2.18016E-26	0.009033088	0.990966912
94	0.003253257	0.090847495	0.905899248	8.04066E-27	0.008583951	0.991416049
95	0.003082918	0.088694479	0.908222603	2.9477E-27	0.008157146	0.991842854
96	0.00292169	0.086589714	0.910488595	1.07417E-27	0.007751562	0.992248438
97	0.002769075	0.084532285	0.91269864	3.89112E-28	0.007366144	0.992633856
98	0.002624602	0.08252128	0.914854118	1.4012E-28	0.006999889	0.993000111
99	0.002487825	0.080555797	0.916956378	5.01601E-29	0.006651845	0.993348155
100	0.002358325	0.078634943	0.919006732	1.7851E-29	0.006321107	0.993678893
101	0.002235706	0.076757831	0.921006463	6.31574E-30	0.006006813	0.993993187
102	0.002119593	0.074923587	0.92295682	2.22153E-30	0.005708146	0.994291854
103	0.002009633	0.073131344	0.924859023	7.76892E-31	0.00542433	0.99457567
104	0.001905493	0.071380246	0.92671426	2.7012E-31	0.005154625	0.994845375
105	0.001806858	0.069669451	0.928523692	9.338E-32	0.00489833	0.99510167
106	0.001713429	0.067998123	0.930288448	3.20967E-32	0.004654778	0.995345222
107	0.001624927	0.066365441	0.932009632	1.09695E-32	0.004423337	0.995576663
108	0.001541085	0.064770594	0.933688321	3.72774E-33	0.004203403	0.995796597
109	0.001461653	0.063212785	0.935325562	1.25963E-33	0.003994404	0.996005596
110	0.001386394	0.061691227	0.936922379	4.23245E-34	0.003795797	0.996204203
111	0.001315083	0.060205145	0.938479771	1.41416E-34	0.003607065	0.996392935
112	0.00124751	0.058753779	0.939998711	4.6987E-35	0.003427717	0.996572283
113	0.001183474	0.057336377	0.941480148	1.55251E-35	0.003257286	0.996742714
114	0.001122787	0.055952205	0.942925009	5.10129E-36	0.003095329	0.996904671
115	0.001065268	0.054600536	0.944334195	1.66695E-36	0.002941425	0.997058575
116	0.001010751	0.05328066	0.945708589	5.41718E-37	0.002795174	0.997204826
117	0.000959074	0.051991877	0.947049048	1.75081E-37	0.002656194	0.997343806
118	0.000910087	0.050733501	0.948356412	5.62767E-38	0.002524125	0.997475875
119	0.000863647	0.049504856	0.949631497	1.79909E-38	0.002398622	0.997601378
120	0.000819619	0.048305282	0.9508751	5.72028E-39	0.002279359	0.997720641
121	0.000777875	0.047134128	0.952087998	1.80898E-39	0.002166026	0.997833974
122	0.000738294	0.045990757	0.953270949	5.68994E-40	0.002058329	0.997941671
123	0.000700762	0.044874544	0.954424694	1.78012E-40	0.001955986	0.998044014
124	0.000665172	0.043784876	0.955549952	5.53948E-41	0.001858732	0.998141268
125	0.00063142	0.042721153	0.956647428	1.71463E-41	0.001766313	0.998233687
126	0.000599409	0.041682784	0.957717806	5.27916E-42	0.00167849	0.99832151
127	0.000569049	0.040669193	0.958761757	1.61681E-42	0.001595033	0.998404967
128	0.000540253	0.039679814	0.959779933	4.92561E-43	0.001515726	0.998484274
129	0.000512938	0.038714092	0.96077297	1.49272E-43	0.001440362	0.998559638
130	0.000487027	0.037771484	0.961741489	4.50005E-44	0.001368745	0.998631255
131	0.000462446	0.036851459	0.962686095	1.34955E-44	0.001300689	0.998699311
132	0.000439127	0.035953495	0.963607379	4.02623E-45	0.001236017	0.998763983
133	0.000417002	0.035077082	0.964505916	1.19496E-45	0.001174561	0.998825439
134	0.00039601	0.034221722	0.965382268	3.52829E-46	0.00111616	0.99888384
135	0.000376092	0.033386926	0.966236983	1.03642E-46	0.001060663	0.998939337
136	0.000357191	0.032572214	0.967070595	3.02881E-47	0.001007926	0.998992074
137	0.000339256	0.03177712	0.967883624	8.80613E-48	0.00095781	0.99904219
138	0.000322235	0.031001185	0.968676581	2.5473E-48	0.000910187	0.999089813

Κύκλοι (μήνες)	Cemiplimab			Χημειοθεραπεία		
	PFS	PD	Dead	PFS	PD	Dead
139	0.000306081	0.03024396	0.969449959	7.33101E-49	0.000864931	0.999135069
140	0.00029075	0.029505008	0.970204242	2.09915E-49	0.000821925	0.999178075
141	0.000276199	0.0287839	0.970939902	5.98036E-50	0.000781058	0.999218942
142	0.000262387	0.028080215	0.971657398	1.6952E-50	0.000742223	0.999257777
143	0.000249276	0.027393545	0.972357179	4.78111E-51	0.000705319	0.999294681
144	0.00023683	0.026723487	0.973039683	1.34172E-51	0.000670249	0.999329751
145	0.000225015	0.026069649	0.973705336	3.74648E-52	0.000636924	0.999363076
146	0.000213798	0.025431649	0.974354553	1.04093E-52	0.000605255	0.999394745
147	0.000203149	0.02480911	0.974987742	2.87781E-53	0.000575161	0.999424839
148	0.000193038	0.024201666	0.975605296	7.91683E-54	0.000546563	0.999453437
149	0.000183437	0.023608959	0.976207604	2.16719E-54	0.000519387	0.999480613
150	0.000174322	0.023030638	0.97679504	5.90341E-55	0.000493563	0.999506437
151	0.000165665	0.022466362	0.977367973	1.60021E-55	0.000469022	0.999530978
152	0.000157445	0.021915796	0.977926759	4.31644E-56	0.000445702	0.999554298
153	0.000149638	0.021378612	0.97847175	1.15866E-56	0.000423541	0.999576459
154	0.000142224	0.020854492	0.979003284	3.09506E-57	0.000402482	0.999597518
155	0.000135183	0.020343122	0.979521695	8.22766E-58	0.00038247	0.99961753
156	0.000128495	0.019844199	0.980027306	2.17661E-58	0.000363453	0.999636547
157	0.000122143	0.019357424	0.980520434	5.73046E-59	0.000345382	0.999654618
158	0.000116109	0.018882506	0.981001386	1.50144E-59	0.000328209	0.999671791
159	0.000110377	0.01841916	0.981470463	3.91509E-60	0.00031189	0.99968811
160	0.000104932	0.017967109	0.981927959	1.01601E-60	0.000296382	0.999703618
161	9.97595E-05	0.017526081	0.982374159	2.62409E-61	0.000281646	0.999718354
162	9.48454E-05	0.017095812	0.982809343	6.74517E-62	0.000267642	0.999732358
163	9.01766E-05	0.016676042	0.983233782	1.72562E-62	0.000254334	0.999745666
164	8.57407E-05	0.016266518	0.983647741	4.39381E-63	0.000241688	0.999758312
165	8.1526E-05	0.015866994	0.98405148	1.11349E-63	0.000229671	0.999770329
166	7.75212E-05	0.015477229	0.98444525	2.80857E-64	0.000218252	0.999781748
167	7.37158E-05	0.015096986	0.984829298	7.05088E-65	0.0002074	0.9997926
168	7.00996E-05	0.014726036	0.985203864	1.76184E-65	0.000197088	0.999802912
169	6.66632E-05	0.014364155	0.985569182	4.38189E-66	0.000187288	0.999812712
170	6.33974E-05	0.014011122	0.98592548	1.08476E-66	0.000177976	0.999822024
171	6.02937E-05	0.013666725	0.986272982	2.6729E-67	0.000169127	0.999830873
172	5.73439E-05	0.013330753	0.986611903	6.5557E-68	0.000160718	0.999839282
173	5.45403E-05	0.013003004	0.986942456	1.60047E-68	0.000152727	0.999847273
174	5.18755E-05	0.012683276	0.987264848	3.88929E-69	0.000145133	0.999854867
175	4.93426E-05	0.012371377	0.98757928	9.40795E-70	0.000137917	0.999862083
176	4.69349E-05	0.012067116	0.987885949	2.2653E-70	0.000131059	0.999868941
177	4.46462E-05	0.011770308	0.988185046	5.4296E-71	0.000124543	0.999875457
178	4.24705E-05	0.011480772	0.988476758	1.29546E-71	0.00011835	0.99988165
179	4.04021E-05	0.01119833	0.988761268	3.07683E-72	0.000112466	0.999887534
180	3.84358E-05	0.010922811	0.989038753	7.27458E-73	0.000106874	0.999893126
181	3.65663E-05	0.010654046	0.989309387	1.71215E-73	0.00010156	0.99989844
182	3.47888E-05	0.010391872	0.989573339	4.01154E-74	9.65103E-05	0.99990349
183	3.30989E-05	0.010136127	0.989830775	9.35665E-75	9.17117E-05	0.999908288
184	3.1492E-05	0.009886654	0.990081854	2.17257E-75	8.71516E-05	0.999912848
185	2.99641E-05	0.009643302	0.990326734	5.022E-76	8.28183E-05	0.999917182
186	2.85112E-05	0.009405921	0.990565567	1.15567E-76	7.87005E-05	0.999921299
187	2.71296E-05	0.009174366	0.990798504	2.64757E-77	7.47874E-05	0.999925213

Κύκλοι (μήνες)	Cemiplimab			Χημειοθεραπεία		
	PFS	PD	Dead	PFS	PD	Dead
188	2.58157E-05	0.008948494	0.99102569	6.03844E-78	7.10689E-05	0.999928931
189	2.45663E-05	0.008728167	0.991247267	1.3711E-78	6.75352E-05	0.999932465
190	2.3378E-05	0.00851325	0.991463372	3.09946E-79	6.41773E-05	0.999935823
191	2.22479E-05	0.00830361	0.991674142	6.97554E-80	6.09863E-05	0.999939014
192	2.1173E-05	0.008099118	0.991879709	1.56297E-80	5.7954E-05	0.999942046
193	2.01507E-05	0.00789965	0.992080199	3.48665E-81	5.50725E-05	0.999944928
194	1.91783E-05	0.007705082	0.99227574	7.74381E-82	5.23342E-05	0.999947666
195	1.82534E-05	0.007515294	0.992466453	1.71236E-82	4.97321E-05	0.999950268
196	1.73736E-05	0.00733017	0.992652456	3.76993E-83	4.72593E-05	0.999952741
197	1.65367E-05	0.007149595	0.992833868	8.26366E-84	4.49095E-05	0.99995509
198	1.57406E-05	0.006973459	0.9930108	1.80351E-84	4.26766E-05	0.999957323
199	1.49833E-05	0.006801652	0.993183364	3.919E-85	4.05546E-05	0.999959445
200	1.42628E-05	0.00663407	0.993351668	8.47901E-86	3.85382E-05	0.999961462
201	1.35773E-05	0.006470607	0.993515816	1.82656E-86	3.6622E-05	0.999963378
202	1.29251E-05	0.006311164	0.993675911	3.91784E-87	3.48011E-05	0.999965199
203	1.23047E-05	0.006155642	0.993832053	8.36729E-88	3.30708E-05	0.999966929
204	1.17143E-05	0.006003946	0.99398434	1.77932E-88	3.14264E-05	0.999968574
205	1.11526E-05	0.00585598	0.994132867	3.76754E-89	2.98639E-05	0.999970136
206	1.06181E-05	0.005711655	0.994277727	7.94328E-90	2.8379E-05	0.999971621
207	1.01095E-05	0.00557088	0.994419011	1.66757E-90	2.6968E-05	0.999973032
208	9.62554E-06	0.005433569	0.994556806	3.48591E-91	2.56271E-05	0.999974373
209	9.16499E-06	0.005299636	0.994691199	7.25601E-92	2.43529E-05	0.999975647
210	8.72673E-06	0.005169	0.994822274	1.50395E-92	2.3142E-05	0.999976858
211	8.30964E-06	0.005041578	0.994950112	3.10405E-93	2.19914E-05	0.999978009
212	7.91271E-06	0.004917293	0.995074794	6.37946E-94	2.08979E-05	0.999979102
213	7.53494E-06	0.004796067	0.995196398	1.30559E-94	1.98588E-05	0.999980141
214	7.17539E-06	0.004677825	0.995314999	2.6607E-95	1.88714E-05	0.999981129
215	6.83319E-06	0.004562494	0.995430672	5.39958E-96	1.79331E-05	0.999982067
216	6.50748E-06	0.004450003	0.99554349	1.09119E-96	1.70415E-05	0.999982959
217	6.19746E-06	0.004340281	0.995653521	2.19594E-97	1.61941E-05	0.999983806
218	5.90236E-06	0.004233261	0.995760836	4.40075E-98	1.53889E-05	0.999984611
219	5.62146E-06	0.004128877	0.995865501	8.7825E-99	1.46238E-05	0.999985376
220	5.35407E-06	0.004027063	0.995967583	1.7454E-99	1.38967E-05	0.999986103
221	5.09953E-06	0.003927757	0.996067143	3.4545E-100	1.32057E-05	0.999986794
222	4.85722E-06	0.003830897	0.996164246	6.8086E-101	1.25491E-05	0.999987451
223	4.62653E-06	0.003736422	0.996258951	1.3364E-101	1.19251E-05	0.999988075
224	4.40692E-06	0.003644275	0.996351318	2.6123E-102	1.13322E-05	0.999988668
225	4.19784E-06	0.003554398	0.996441404	5.0853E-103	1.07688E-05	0.999989231
226	3.99878E-06	0.003466735	0.996529266	9.8588E-104	1.02333E-05	0.999989767
227	3.80925E-06	0.003381232	0.996614959	1.9035E-104	9.72451E-06	0.999990275
228	3.6288E-06	0.003297835	0.996698536	3.6601E-105	9.241E-06	0.999990759
229	3.45698E-06	0.003216494	0.996780049	7.009E-106	8.78152E-06	0.999991218
230	3.29338E-06	0.003137156	0.99685955	1.3367E-106	8.34489E-06	0.999991655
231	3.1376E-06	0.003059774	0.996937088	2.539E-107	7.92997E-06	0.99999207
232	2.98926E-06	0.002984299	0.997012712	4.8031E-108	7.53568E-06	0.999992464
233	2.848E-06	0.002910684	0.997086468	9.0491E-109	7.161E-06	0.999992839
234	2.71348E-06	0.002838883	0.997158404	1.698E-109	6.80495E-06	0.999993195
235	2.58538E-06	0.002768852	0.997228563	3.1733E-110	6.46659E-06	0.999993533
236	2.46339E-06	0.002700547	0.99729699	5.9064E-111	6.14507E-06	0.999993855

Κύκλοι (μήνες)	Cemiplimab			Χημειοθεραπεία		
	PFS	PD	Dead	PFS	PD	Dead
237	2.34721E-06	0.002633925	0.997363727	1.0949E-111	5.83953E-06	0.99999416
238	2.23656E-06	0.002568946	0.997428817	2.0217E-112	5.54918E-06	0.999994451
239	2.13118E-06	0.002505569	0.9974923	3.7178E-113	5.27326E-06	0.999994727
240	2.03081E-06	0.002443754	0.997554215	6.8095E-114	5.01107E-06	0.999994989

Τέλος, η ενσωμάτωση του παράγοντα της ποιότητας της ζωής στο μοντέλο επετεύχθη μέσω των τιμών χρησιμότητας για κάθε κατάσταση υγείας. Καθώς η μελέτη EMPOWER-Lung 1 δεν συνέλεξε δεδομένα τιμών χρησιμότητας μέσω του ερωτηματολογίου EuroQol 5-Διαστάσεων 3-επιπέδων (EQ-5D-3L), οι τιμές χρησιμότητας για κάθε κατάσταση υγείας αντλήθηκαν από την βιβλιογραφία (Chouaid et al., 2013) και παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 4: Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας

Κατάσταση υγείας	Τιμές χρησιμότητας (utilities)
Ασθένεια χωρίς πρόοδο νόσου (PFS)	0.71
Πρόοδος νόσου (PD)	0.67

3.7. Εκτίμηση του κόστους

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας, εξετάζοντας κάθε ιατρική ενέργεια που διεξήχθη σε δημόσιες δομές και οι άμεσες δαπάνες υπολογίστηκαν με βάση τις κρατικές τιμές αποζημίωσης, όπως παρουσιάζονται στα δημοσιευμένα ΦΕΚ. Το κόστος των φαρμάκων ανακτήθηκε από τον ιστότοπο «Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων» και έγινε χρήση της νοσοκομειακής τιμής.

Στην ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκαν έμμεσα κόστη, όπως είναι τα έξοδα μετακίνησης ή η απώλεια ωρών εργασίας των ασθενών. Επιπλέον, δεν συμπεριλήφθηκαν οικονομικές επιβαρύνσεις από υπηρεσίες που μπορεί να προσφέρθηκαν σε ιδιωτικά ιατρικά κέντρα.

Η μελέτη επικεντρώθηκε στις άμεσες δαπάνες υγείας που αναλύονται στις παρακάτω κατηγορίες:

- **Κόστος θεραπείας:** περιλαμβάνει το κόστος απόκτησης της θεραπείας και το κόστος χορήγησης
- **Κόστος διαχείρισης της νόσου**
- **Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών**

Για τον σχεδιασμό της παρούσας ανάλυσης και την ενσωμάτωση των πόρων στο μοντέλο, πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση με σκοπό τον εντοπισμό ερευνών που εστιάζουν στη χρήση πόρων και δαπανών για υγειονομική περίθαλψη με βάση τα κριτήρια οικονομικής αξιολόγησης του Cemiplimab στη θεραπεία του προχωρημένου ΜΜΚΠ. Οι σχετικές μελέτες που εντοπίστηκαν καθώς και τα αποτελέσματά τους παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 5: Μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας για το cemiplimab

Μελέτη/Έτος	Χώρα	Πληθυσμός ανάλυσης	Τύπος Μελέτης/ Αποτελέσματα
Kuznik A., et al., 2022	ΗΠΑ	Ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο ΜΜΚΠ και με ποσοστό έκφρασης του PD-L1 \geq 50% στα κύτταρα	Μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας. Αποτελέσματα: Στη βασική ανάλυση το cemiplimab αύξησε τον χρόνο επιβίωσης των ασθενών κατά 1.47 χρόνια συγκρινόμενο με το pembrolizumab και κατά 2.63 χρόνια συγκρινόμενο με χημειοθεραπεία. Επιπλέον, ο αριθμός των QALYs στη θεραπεία με cemiplimab αυξήθηκε κατά 1 και κατά 1.78 σε σχέση με το pembrolizumab και τη χημειοθεραπεία αντίστοιχα. Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) εκτιμήθηκε \$68,254 ανά QALY σε σχέση με το pembrolizumab και \$89,219 ανά QALY σε σχέση με τη

			χημειοθεραπεία. Συμπερασματικά, η ανάλυση προβλέπει ότι η θεραπεία με το cemiplimab είναι μια οικονομικά αποδοτική παρέμβαση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με βάση το όριο του ICER από \$100,000 έως \$150,000, όπως συστήνεται από το Ινστιτούτο Κλινικής και Οικονομικής Επιθεώρησης.
Wang L., et al., 2021	ΗΠΑ	Ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο MMKP και με ποσοστό έκφρασης του PD-L1 στα κύτταρα τουλάχιστον 50%	Μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας. Αποτελέσματα: Η θεραπεία με cemiplimab παρουσίασε παράταση του χρόνου επιβίωσης κατά 1.49 χρόνια και αύξηση των κερδισμένων QALYs κατά 0.55 σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Το εκτιμώμενο πρόσθετο κόστος ανά QALY προβλέπεται στα \$40,391. Επιπλέον, με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας ο δείκτης ICER είναι πιο ευαίσθητος στο κόστος του cemiplimab. Η συγκεκριμένη ανάλυση παρουσίασε ότι η θεραπεία με cemiplimab ως πρώτη επιλογή σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών είναι οικονομικά αποδοτική παρέμβαση από την οπτική του Αμερικανικού Συστήματος Υγείας.
Zhang M., et al., 2021	ΗΠΑ	Ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο MMKP και με ποσοστό έκφρασης του PD-L1 στα κύτταρα τουλάχιστον 50%	Μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας. Αποτελέσματα: Η θεραπεία με cemiplimab συγκριτικά με την επιλογή της χημειοθεραπείας απέδωσε αύξηση στα χρόνια επιβίωσης κατά 1.54 χρόνια και 1.07 πρόσθετα QALYs. Το κόστος της θεραπείας με cemiplimab είναι υψηλότερο σε σχέση με την χημειοθεραπεία και ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) υπολογίστηκε στα \$91,892 ανά QALY. Επιπρόσθετα, η πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας υπέδειξε ότι η θεραπεία με cemiplimab έχει 83.2% πιθανότητα να είναι οικονομικά αποδοτική επιλογή. Από την οπτική του Αμερικανικού Συστήματος Υγείας, το cemiplimab είναι οικονομικά

			αποδοτική παρέμβαση ως πρώτη επιλογή θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ και ποσοστό έκφρασης του PD-L1 $\geq 50\%$.
Sánchez-Martín J., et al., 2022	Ισπανία	Ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο ΜΜΚΠ και με ποσοστό έκφρασης του PD-L1 στα κύτταρα τουλάχιστον 50%	Μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας. Αποτελέσματα: Η θεραπεία με cemiplimab συγκριτικά με την επιλογή του pembrolizumab παρουσίασε παράταση του χρόνου ζωής κατά 0.93 χρόνια και αύξηση των QALYs κατά 0.64. Επιπρόσθετα, το κόστος της θεραπείας με το cemiplimab εκτιμήθηκε λιγότερο κατά €6,301 σε σχέση με την επιλογή του pembrolizumab. Συνεπώς, η σχέση κόστους- αποτελεσματικότητας που προέκυψε είναι κυρίαρχη σε σχέση με το pembrolizumab. Η ανάλυση ευαισθησίας επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της βασικής ανάλυσης. Από την οπτική του Ισπανικού Συστήματος Υγείας το cemiplimab θεωρείται οικονομικά αποδοτική παρέμβαση έναντι του pembrolizumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής για προχωρημένο ΜΜΚΠ με έκφραση PD-L1 $\geq 50\%$.

3.7.1. Κόστος θεραπείας

A) Κόστος απόκτησης

Η θεραπεία με το cemiplimab συνεχίζεται για το διάστημα που οι ασθενείς βρίσκονται στο PFS στάδιο ή έως την ολοκλήρωση 108 εβδομάδων θεραπείας (25 μήνες, 1 μήνας = 4.435 εβδομάδες) (Sezer et al., 2021). Η συνιστώμενη δόση του cemiplimab για κάθε ασθενή είναι σταθερή, 350 mg κάθε 3 εβδομάδες χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών (EMA, 2024). Για 2 από τα 3 σχήματα χημειοθεραπείας η διάρκεια είναι 18 εβδομάδες (4 μήνες) και λαμβάνονται για το διάστημα που οι ασθενείς βρίσκονται στο PFS στάδιο. Για το σχήμα με τα σκευάσματα remetrexed και cisplatin, η θεραπεία με το σκεύασμα remetrexed συνεχίζεται πέραν των 18 εβδομάδων με μία δόση συντήρησης κάθε 21 ημέρες για όλο το διάστημα που ο ασθενής βρίσκεται στο στάδιο PFS. Με τη μεταβίβαση των ασθενών στο επόμενο στάδιο (PD) θεωρείται ότι όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel για διάστημα 6 μηνών.

Η δοσολογία για κάθε σχήμα χημειοθεραπείας βασίζεται στην επιφάνεια σώματος των ασθενών. Καθώς, στην Ελλάδα δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα για την τυπική κατανομή βάρους και ύψους για τον συγκεκριμένο υπό ανάλυση πληθυσμό, θεωρήθηκε η μέση επιφάνεια σώματος των ασθενών 1.84 m² (Zhang et al., 2021). Επιπλέον, στην Ελλάδα δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για το πώς να ανακυκλωθεί ή να επαναχρησιμοποιηθεί η υπερβάλλουσα ποσότητα φαρμάκων, ώστε να μπορεί να χορηγηθεί σε επόμενους ασθενείς. Με αποτέλεσμα να απορρίπτεται η ποσότητα που περισσεύει ενώ ταυτόχρονα επιβαρύνει οικονομικά το Σύστημα Υγείας.

Τα πιθανά σχήματα χημειοθεραπείας και η δοσολογία παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 6) και βασίζονται στα σχήματα που επιλέχθηκαν στη μελέτη EMPOWER-Lung 1 και στην ανάλυση του Kuznik, 2022. Για τον υπολογισμό του κόστους της κάθε δόσης συλλέχθηκαν οι τιμές όλων των φαρμακευτικώνσκευασμάτων για κάθε δραστική ουσία και υπολογίστηκε η μέση τιμή ανά mg. Στη συνέχεια, το κόστος της χημειοθεραπείας ανά κύκλο υπολογίστηκε ως το ισοσταθμισμένο μέσο κόστος των διάφορων σχημάτων και ως συντελεστές βαρύτητας χρησιμοποιήθηκαν τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν το κάθε σχήμα χημειοθεραπείας (Πίνακας 7).

Πίνακας 6: Κόστος απόκτησης του cemiplimab

Φάρμακο	Δόση	Συχνότητα	Διάρκεια θεραπείας	Νοσοκομειακή Τιμή	Κόστος ανά κύκλο
Cemiplimab	350 mg	1 φορά κάθε 21 ημέρες	Έως 108 εβδομάδες	€ 4,001.24	€ 5,795.13

Πίνακας 7: Σχήματα χημειοθεραπείας που επιλέχθηκαν στην ανάλυση

Σχήμα	Φάρμακο	Δόση	Συχνότητα	Διάρκεια Θεραπείας
Στάδιο PFS				
1*	Pemetrexed	500 mg/m ²	Μέρα 1 ^η κάθε 21 ημέρες	18 εβδομάδες
	Cisplatin	75 mg/m ²	Μέρα 1 ^η κάθε 21 ημέρες	18 εβδομάδες
2	Gemcitabine	1250 mg/m ²	Μέρα 1 ^η και 8 ^η κάθε 21 ημέρες	18 εβδομάδες
	Cisplatin	100 mg/m ²	Μέρα 1 ^η κάθε 21 ημέρες	18 εβδομάδες
3	Paclitaxel	200 mg/m ²	Μέρα 1 ^η κάθε 21 ημέρες	18 εβδομάδες
	Cisplatin	75 mg/m ²	Μέρα 1 ^η κάθε 21 ημέρες	18 εβδομάδες
Στάδιο PD				
	Docetaxel	75 mg/m ²	Μέρα 1 ^η κάθε 21 ημέρες	6 μήνες

*Η λήψη του σκευάσματος Pemetrexed 500 mg/m² συνεχίζεται 1 φορά κάθε 21 ημέρες για όλο το διάστημα που ο ασθενής βρίσκεται στο στάδιο PFS.

Πίνακας 8: Κόστος απόκτησης της χημειοθεραπείας

Σχήμα	Φάρμακο	Κόστος ανά mg	Δόση* (mg)	Κόστος ανά κύκλο	Ποσοστό χρήσης	Ισοσταθμισμένο κόστος ανά κύκλο (σχήμα)
Στάδιο PFS						
1	Pemetrexed	€ 0.85	1000	€ 1,237.01	39,7%	€ 1,294.30
	Cisplatin	€ 0.26	150	€ 57.29		
2	Gemcitabine	€ 0.03	2400	€ 208.99	19,7%	€ 285.37
	Cisplatin	€ 0.26	200	€ 76.39		
3	Paclitaxel	€ 0.75	400	€ 432.01	40,6%	€ 489.30
	Cisplatin	€ 0.26	150	€ 57.29		
Σύνολο						€ 768.77
Στάδιο PD						
	Docetaxel	€ 0.67	160	€ 154.28		

*Έχει υπολογιστεί με την ισχύουσα πολιτική διαχείρισης του φαρμάκου και θεωρώντας ότι η μέση επιφάνεια σώματος είναι 1.84 m².

B) Κόστος χορήγησης

Στο κόστος της θεραπείας συμπεριλαμβάνεται και το κόστος χορήγησης των θεραπειών. Για τον υπολογισμό της δαπάνης χορήγησης χρησιμοποιήθηκε το κόστος του ημερήσιου νοσήλιου καθώς δεν υπάρχει κάποιο αντίστοιχο ΚΕΝ για τη χρήση χημειοθεραπείας (ΦΕΚ 1702/Β/01-08-2011). Στη συνέχεια παρουσιάζεται το κόστος του ημερήσιου νοσήλιου και το κόστος χορήγησης κάθε θεραπείας ανά κύκλο.

Πίνακας 9: Κόστος χορήγησης θεραπειών

Σχήμα θεραπείας	Τύπος διαχείρισης	Κόστος	Κόστος χορήγησης ανά κύκλο
Cemiplimab	Ημερήσιο νοσήλιο	€ 60.00	€ 86.90
Pemetrexed + Cisplatin	Ημερήσιο νοσήλιο	€ 60.00	€ 86.90
Gemcitabine + Cisplatin	Ημερήσιο νοσήλιο	€ 60.00	€ 173.80
Paclitaxel + Cisplatin	Ημερήσιο νοσήλιο	€ 60.00	€ 86.90
Docetaxel	Ημερήσιο νοσήλιο	€ 60.00	€ 86.90

3.7.2. Κόστος διαχείρισης της νόσου

Το κόστος διαχείρισης της νόσου βασίζεται στη κατάσταση υγείας που βρίσκεται ο ασθενής. Πιο αναλυτικά, στη δαπάνη διαχείρισης της νόσου συμπεριλήφθηκαν έξοδα παρακολούθησης του ασθενή σε κάθε στάδιο (PF, PD) αλλά και η χρήση των πόρων.

Επιπλέον, στην ανάλυση συμπεριλήφθηκε το κόστος φροντίδας των ασθενών στο τελικό στάδιο για τον τελευταίο μήνα ζωής, το οποίο παρουσιάζεται στην βιβλιογραφία (Kokkotou et al., 2021).

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται οι πόροι που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, το κόστος ανά μονάδα, η συχνότητα χρήσης αυτών σε κάθε κύκλο αλλά και το συνολικό κόστος χρήσης των πόρων ανά μήνα (κύκλος). Το κόστος των ιατρικών πράξεων στα στάδια PFS και PD βασίζεται σε κρατικές αποζημιώσεις (ΦΕΚ 1851/Β/25-11-2010, ΦΕΚ 1702/Β/01-08-2011, ιστότοπος «Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων»). Το είδος και η συχνότητα αυτών προέκυψε μετά από συνδυασμό των ερευνητικών μελετών και της γνώμης ειδικού σχετικά με τον σημερινό τρόπο λειτουργίας του συστήματος υγείας στην Ελλάδα.

Πίνακας 10: Κόστος διαχείρισης σταδίου PFS (progression free survival)

Ιατρική πράξη	Κόστος	Συχνότητα ανά κύκλο	Κόστος ανά κύκλο
Επίσκεψη σε επιμελητή ιατρό (απογευματινό ραντεβού)	€ 60.00	1	€ 60.00
Ακτινογραφία θώρακος - κωδικός ιατρικής πράξης ΕΟΠΥΥ: 040000146	€ 4.05	0.57	€ 2.31
Αξονική τομογραφία θώρακος - κωδικός ιατρικής πράξης ΕΟΠΥΥ: 040000104	€ 71.11	0.17	€ 12.09
Ηλεκτροκαρδιογράφημα - κωδικός ιατρικής πράξης ΕΟΠΥΥ: 220000004	€ 4.05	0.17	€ 0.69
Αξονική τομογραφία (άλλη) - κωδικός ιατρικής πράξης ΕΟΠΥΥ: 040000071	€ 71.11	0.17	€ 12.09
Αιματολογικές εξετάσεις*	€ 19.08	0.33	€ 6.30
Βιοχημικές εξετάσεις*	€ 117.51	0.33	€ 38.78
Συνολικό κόστος διαχείρισης σταδίου PFS			€ 132.25

*Η κοστολόγηση των αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων παρουσιάζεται αναλυτικά στο Παράρτημα.

Πίνακας 11: Κόστος διαχείρισης σταδίου PD (progressed disease)

Ιατρική πράξη	Κόστος	Συχνότητα ανά κύκλο	Κόστος ανά κύκλο
Επίσκεψη σε επιμελητή ιατρό (απογευματινό ραντεβού)	€ 60.00	1	€ 60.00
Ακτινογραφία θώρακος - κωδικός ιατρικής πράξης ΕΟΠΥΥ: 040000146	€ 4.05	0.57	€ 2.31
Αξονική τομογραφία θώρακος - κωδικός ιατρικής πράξης ΕΟΠΥΥ: 040000104	€ 71.11	0.33	€ 23.47
Ηλεκτροκαρδιογράφημα - κωδικός ιατρικής πράξης ΕΟΠΥΥ: 220000004	€ 4.05	0.33	€ 1.34
Αξονική τομογραφία (άλλη) - κωδικός ιατρικής πράξης ΕΟΠΥΥ: 040000071	€ 71.11	0.33	€ 23.47
Αιματολογικές εξετάσεις	€ 19.08	1	€ 19.08
Βιοχημικές εξετάσεις	€ 117.51	1	€ 117.51
Συνολικό κόστος διαχείρισης σταδίου PD			€ 247.17

Πίνακας 12: Κόστος διαχείρισης τελικού σταδίου

Ιατρική πράξη	Κόστος
Κόστος φροντίδας τελικού σταδίου (τελευταίος μήνας)	€ 1,1009.00

3.7.3. Κόστος διαχείρισης των Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Στην ανάλυση προστέθηκε το κόστος διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών (Α.Ε.), οι οποίες προκλήθηκαν από την λήψη των θεραπειών. Οι Α.Ε. που λήφθηκαν υπόψιν για τις δύο ομάδες θεραπείας καταγράφηκαν στην μελέτη EMPOWER Lung- 1. Πιο αναλυτικά, στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν οι Α.Ε. 3^{ου}, 4^{ου} και 5^{ου} βαθμού, οι οποίες εμφανίστηκαν στον πληθυσμό της μελέτης σε ποσοστό 3% και άνω. Λόγω έλλειψης δεδομένων σχετικά με την συχνότητα εμφάνισης των Α.Ε., θεωρήθηκε ότι η δαπάνη για

τη θεραπευτική αντιμετώπισή τους παραμένει σταθερή για κάθε κύκλο που γίνεται λήψη της θεραπείας.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα κόστη για την διαχείριση κάθε επεισοδίου αλλά και το συνολικό κόστος διαχείρισης των Α.Ε. ανά ασθενή. Το κόστος για τη διαχείριση των επεισοδίων βασίστηκε στις κρατικές αποζημιώσεις των αντίστοιχων Κλειστών Ελληνικών Νοσηλίων (ΚΕΝ) (ΦΕΚ 946/Β/27-03-2012). Πιο αναλυτικά, οι ασθενείς που εμφάνισαν αναιμία ή θρομβοπενία εισήχθησαν στο νοσοκομείο με ΚΕΝ Ξ21Μ «Διαταραχές ερυθροκυττάρων με καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις – επιπλοκές» ή Ξ22Α «Διαταραχές πήξης του αίματος» αντίστοιχα. Στη συνέχεια, οι ασθενείς που παρουσίασαν μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ή λευκοπενία, μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων ή ουδετεροπενία εισήχθησαν στο νοσοκομείο με ΚΕΝ Ξ20Μ «Διαταραχές του δικτυοενδοθηλιακού και ανοσοποιητικού με καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις – επιπλοκές». Τέλος, όσοι από τους ασθενείς εμφάνισαν επεισόδια πνευμονίας εισήχθησαν με ΚΕΝ Α22Μα «Λοιμώξεις/φλεγμονές του αναπνευστικού με καταστροφικές (συστηματικές) συνυπάρχουσες παθήσεις – επιπλοκές».

Πίνακας 13: Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κόστος ανά επεισόδιο	ΚΕΝ	Cemiplimab		Χημειοθεραπεία	
			Συχνότητα εμφάνισης	Μέσο κόστος ανά ασθενή	Συχνότητα εμφάνισης	Μέσο κόστος ανά ασθενή
Αναιμία	€ 975.00	Ξ21Μ	3%	€ 29.25	16%	€ 156.00
Πνευμονία	€ 1,762.00	Α22Μα	5%	€ 88.10	3%	€ 52.86
Θρομβοπενία	€ 514.00	Ξ22Α			4%	€ 20.56
Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων	€ 1,945.00	Ξ20Μ			3%	€ 58.35
Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	€ 1,945.00	Ξ20Μ			4%	€ 77.80
Λευκοπενία	€ 1,945.00	Ξ20Μ			3%	€ 58.35
Ουδετεροπενία	€ 1,945.00	Ξ20Μ			7%	€ 136.15
Μέσο κόστος διαχείρισης των Α.Ε. ανά ασθενή				€ 117.35		€ 560.07

3.7.4. Συνολικό κόστος

Στο διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης προστέθηκαν όλα τα κόστη που αναλύθηκαν προηγουμένως για κάθε θεραπευτική επιλογή και για κάθε κατάσταση υγείας. Στους

παρακάτω πίνακες παρουσιάζεται το συνολικό **κόστος κάθε κατηγορίας ανά κύκλο** για κάθε ασθενή. Στον πρώτο πίνακα παρουσιάζονται οι συνολικές μηνιαίες δαπάνες για κάθε ομάδα θεραπείας για το χρονικό διάστημα λήψης της θεραπείας (cemiplimab/χημειοθεραπεία). Αναλυτικότερα, η μέση διάρκεια θεραπείας με το σκεύασμα **cemiplimab** θεωρήθηκε το χρονικό διάστημα των **25 μηνών** και για το σχήμα της **χημειοθεραπείας** οι **5 μήνες**. Για την επόμενη κατάσταση υγείας (PD) και οι δύο ομάδες ασθενών έλαβαν χημειοθεραπεία (**Docetaxel**) για το χρονικό διάστημα των **6 μηνών**. Στον δεύτερο πίνακα παρουσιάζονται οι συνολικές μηνιαίες δαπάνες για κάθε ομάδα θεραπείας για το χρονικό διάστημα μετά την διακοπή λήψης του cemiplimab ή την ολοκλήρωση των χημειοθεραπειών. Τέλος, είναι σημαντικό να σημειωθεί πως το κόστος φροντίδας τελικού σταδίου, όπως αναλύθηκε στην υποενότητα «Κόστος διαχείρισης της νόσου», παρέμεινε σταθερό και προστέθηκε στην ανάλυση μία φορά σε κάθε κύκλο για κάθε νέο θάνατο.

Πίνακας 14: Συνολικό κόστος ανά ασθενή (Α' μέρος)

	Cemiplimab		Χημειοθεραπεία	
	PFS	PD	PFS	PD
Κύκλοι θεραπείας	0-25	0-6	0-4	0-6
Κόστος θεραπείας	€ 5,882.03	€ 241.18	€ 872.80	€ 241.18
Κόστος διαχείρισης ασθένειας	€ 132.25	€ 247.17	€ 132.25	€ 247.17
Κόστος διαχείρισης Α.Ε.	€ 117.35	€ 117.35	€ 560.07	€ 560.07
Συνολικό κόστος ανά ασθενή	€ 6,131.63	€ 605.70	€ 1,565.12	€ 1,048.42

Πίνακας 15: Συνολικό κόστος ανά ασθενή (Β' μέρος)

	Cemiplimab		Χημειοθεραπεία	
	PFS	PD	PFS	PD
Κύκλοι θεραπείας	26-240	7-240	5-240	7-240
Κόστος θεραπείας	0	0	€ 525.73	0
Κόστος διαχείρισης ασθένειας	€ 132.25	€ 247.17	€ 132.25	€ 247.17
Κόστος διαχείρισης Α.Ε.	0	0	€ 560.07	0
Συνολικό κόστος ανά ασθενή	€ 132.25	€ 247.17	€ 1,218.05	€ 247.17

3.8.Εκτίμηση του δείκτη ICER

Ο υπολογισμός του δείκτη ICER αποτελεί σημαντικό στοιχείο της ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας, καθώς αποκαλύπτει το πρόσθετο κόστος που απαιτείται για κάθε επιπλέον μονάδα οφέλους που θα κερδίσει ο ασθενής.

Στην παρούσα ανάλυση, χρησιμοποιήθηκε το διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης με χρονικό ορίζοντα 240 μηνών. Οι δαπάνες και οι τιμές χρησιμότητας για κάθε κατάσταση υγείας συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο καθώς πολλαπλασιάστηκαν με τον αριθμό των ασθενών σε κάθε κατάσταση υγείας ανά κύκλο ανάλυσης, προεξοφλήθηκαν με ετήσιο επιτόκιο 3,5% και τέλος προστέθηκαν για να υπολογιστεί το συνολικό κόστος και τα κερδισμένα QALYs σε κάθε ομάδα θεραπείας.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της βασικής ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου. Το συνολικό μέσο κόστος ανά ασθενή για την θεραπεία με το σκεύασμα cemiplimab αγγίζει το ποσό των €73,699.76 ενώ το αντίστοιχο κόστος για τα διάφορα σχήματα χημειοθεραπείας φτάνει μόλις στις €13,811.55. Επιπρόσθετα, μεγάλη διαφορά παρατηρείται και στην αποτελεσματικότητα των θεραπειών. Για το cemiplimab τα κερδισμένα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) είναι 2.02 ενώ για την ομάδα ελέγχου είναι 1.10. Από τον υπολογισμό του λόγου της διαφοράς κόστους και QALYs, προκύπτει ότι ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας **ICER** είναι **€64,657.57/ QALY**.

Πίνακας 16: Αποτελέσματα βασικής ανάλυσης

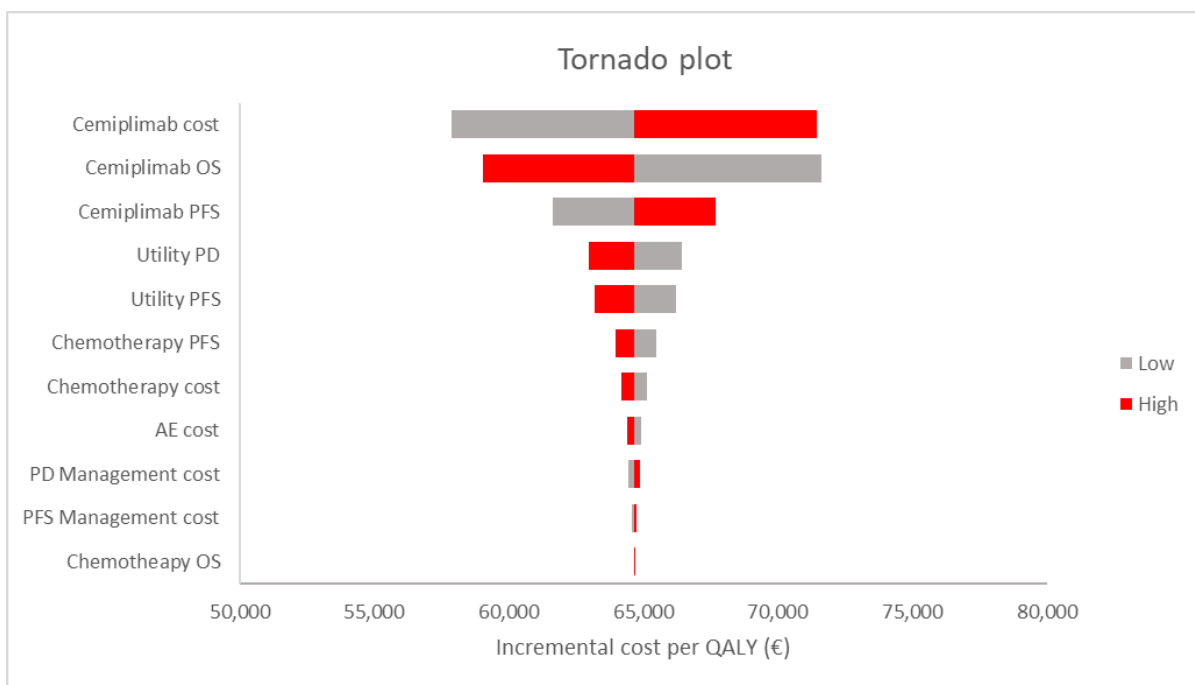
Θεραπεία	LYs	QALYs	Κόστος
Cemiplimab	2.95	2.02	€ 73,699.76
Χημειοθεραπεία	1.61	1.10	€ 13,811.55
Διαφορά	1.35	0.93	€ 59,888.21
ICER	€ 44,492.82	€ 64,657.57	

Μέχρι και σήμερα στην Ελλάδα, δεν υπάρχει καθορισμένο όριο κόστους αποτελεσματικότητας για παρεμβάσεις στον τομέα της υγείας, όπως συμβαίνει σε πολλές άλλες χώρες. Για παράδειγμα, στις Ηνωμένες Πολιτείες το όριο κόστους αποτελεσματικότητας, που χρησιμοποιείται από το Ινστιτούτο Κλινικής και Οικονομικής Επιθεώρησης (ICER) για μια οικονομικά αποδοτική παρέμβαση, κυμαίνεται μεταξύ \$100,000 και \$150,000 (ICER, 2019). Σχετικά με τα όρια που εφαρμόζονται στην Ελλάδα για την αξιολόγηση των παρεμβάσεων στην υγεία, η επικρατέστερη πρακτική βασίζεται στον υπολογισμό των ορίων με βάση το κατά κεφαλήν Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν (ΑΕΠ). Συγκεκριμένα, το εύρος του ορίου υπολογίζεται ως 1-3 φορές το κατά κεφαλήν ΑΕΠ (Tzanetakos & Gourzoulidis, 2023). Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων της Eurostat, η Ελλάδα για το έτος 2023 παρουσίασε κατά κεφαλήν ΑΕΠ ίσο με €19,150 (Eurostat, 2024). Συνεπώς, το όριο για μια οικονομικά αποδοτική παρέμβαση στον τομέα της υγείας κυμαίνεται μεταξύ €19,150 και €57,450. Με βάση αυτό το εύρος τιμών, ο δείκτης ICER της παρούσας ανάλυσης είναι εκτός των αποδεκτών ορίων.

3.9.Ανάλυση ευαισθησίας

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας με σκοπό να εκτιμηθεί η αξιοπιστία του αποτελέσματος έναντι των αβεβαιοτήτων στα δεδομένα του μοντέλου, όπως είναι οι διακυμάνσεις στο κόστος, στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας και σε άλλες παραμέτρους. Αυτή η διαδικασία βοηθάει στον προσδιορισμό των παραγόντων που επηρεάζουν περισσότερο τα αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας. Επιπλέον, αυτή η διαδικασία καθοδηγεί τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων στην πολιτική και πρακτική υγειονομικής περίθαλψης καθώς παρέχει πληροφορίες για την εμπιστοσύνη που μπορούμε να έχουμε στα αποτελέσματα της ανάλυσης.

Στην παρούσα ανάλυση αρχικά δοκιμάστηκαν οι **παράμετροι του κόστους** μεταξύ χαμηλότερων και υψηλότερων τιμών υποθέτοντας 10% τυπικό σφάλμα και οι παράμετροι της **χρησιμότητας υγείας** και της **κλινικής αποτελεσματικότητας** υποθέτοντας 5% τυπικό σφάλμα. Κάθε φορά που τροποποιούνταν ένας από τους παράγοντες όλοι οι υπόλοιποι παρέμεναν σταθεροί και καταγραφόταν η τιμή του δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας ICER (one way sensitivity analysis). Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης.



Διάγραμμα 10: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας.

Από την παρατήρηση του διαγράμματος εύκολα καταλήγουμε πως μεγαλύτερη επιρροή στον δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας έχει η **τιμή** του φαρμάκου **cemiplimab** αλλά και η κλινική αποτελεσματικότητά του που αφορά την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα, η αρνητική μεταβολή της τιμής του cemiplimab κατά 10% μείωσε τον δείκτη ICER στην ελάχιστη τιμή των € 57,868.48, ενώ η θετική μεταβολή της τιμής του φαρμάκου κατά 10% αύξησε τον δείκτη στην μέγιστη τιμή των € 71,446.66.

Στη συνέχεια, παρουσιάζονται **διάφορα σενάρια** που δοκιμάστηκαν στο μοντέλο τροποποιώντας τους παράγοντες της **τιμής του φαρμάκου**, του **ποσοστού προεξόφλησης**, του **κόστους φροντίδας τελικού σταδίου** και των **τιμών χρησιμότητας υγείας** του κάθε σταδίου.

Πίνακας 17: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 1

Ανάλυση ευαισθησίας με 25% μείωση στην τιμή του φαρμάκου				
	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER (€/ QALY)
Ομάδα ελέγχου	€ 13,811.54	1.10	1.61	
Ομάδα παρέμβασης	€ 57,978.99	2.02	2.95	
Διαφορά	€ 44,167.45	0.93	1.35	
ICER		€ 47,684.84	€ 32,813.38	-26.25%

Πίνακας 18: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 2

Ανάλυση ευαισθησίας με 50% μείωση στην τιμή του φαρμάκου				
	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER (€/ QALY)
Ομάδα ελέγχου	€ 13,811.54	1.10	1.61	
Ομάδα παρέμβασης	€ 42,258.23	2.02	2.95	
Διαφορά	€ 28,446.69	0.93	1.35	
ICER		€ 30,712.12	€ 21,133.93	-52.50%

Στους παραπάνω πίνακες παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας από την μεταβολή της τιμής του φαρμακευτικού σκευάσματος cemiplimab. Μειώνοντας την τιμή 25% και 50% παρατηρήθηκε μεγάλη πτώση στην τιμή του δείκτη **ICER (€/QALY)**, θέτοντάς τον **εντός των αποδεκτών ορίων** μιας οικονομικά αποδοτικής παρέμβασης (€19,150 - €57,450). Συνεπώς, αποδεικνύεται ότι τα **αποτελέσματα** είναι **ευαίσθητα** στην μεταβολή της παραμέτρου της τιμής του φαρμάκου.

Πίνακας 19: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 3

Ανάλυση ευαισθησίας με 1,5% ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης				
	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER (€/ QALY)
Ομάδα ελέγχου	€ 14,038.19	1.13	1.66	
Ομάδα παρέμβασης	€ 75,236.04	2.15	3.14	
Διαφορά	€ 61,197.85	1.02	1.48	
ICER		€ 60,228.05	€ 41,387.28	-6.85%

Πίνακας 20: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 4

Ανάλυση ευαισθησίας με 5% ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης				
	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER (€/ QALY)
Ομάδα ελέγχου	€ 13,649.21	1.07	1.57	
Ομάδα παρέμβασης	€ 72,606.69	1.94	2.83	
Διαφορά	€ 58,957.48	0.87	1.26	
ICER		€ 68,038.65	€ 46,867.55	5.23%

Μεταβάλλοντας το ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης από 3.5% σε 1,5% και στη συνέχεια σε 5% παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση και έπειτα μια αύξηση στον δείκτη ICER (€/QALY), όπως παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στους παραπάνω πίνακες. Ο δείκτης ICER και στις δύο περιπτώσεις παρουσίασε **μικρή μεταβολή**. Έτσι, αποδεικνύεται πως τα αποτελέσματα **δεν είναι ευαίσθητα** στο ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης.

Πίνακας 21: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 5

Ανάλυση ευαισθησίας με τιμές χρησιμότητας από την μελέτη KEYNOTE -024				
	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER (€/ QALY)
Ομάδα ελέγχου	€ 13,811.54	1.13	1.61	
Ομάδα παρέμβασης	€ 73,699.75	2.09	2.95	
Διαφορά	€ 59,888.21	0.97	1.35	
ICER		€ 61,979.99	€ 44,492.82	-4.14%

Στο 5^ο σενάριο ανάλυσης ευαισθησίας έγινε χρήση των τιμών χρησιμότητας από την μελέτη KEYNOTE-024 (Reck et al., 2016). Για την κατάσταση υγείας PF χρησιμοποιήθηκε η τιμή 0.778 και για την κατάσταση υγείας PD 0.668. Όπως παρουσιάζεται στον παραπάνω πίνακα, ο δείκτης κόστους αποτελεσματικότητας ανά κερδισμένο QALY παρουσίασε ελάχιστη μείωση στην μεταβολή των τιμών χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας. Συνεπώς, αποδεικνύεται ότι τα αποτελέσματα της ανάλυσης **δεν είναι ευαίσθητα** σε αυτόν τον παράγοντα.

Πίνακας 22: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 6

Ανάλυση ευαισθησίας με μηδενικό κόστος φροντίδας τελικού σταδίου				
	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER (€/ QALY)
Ομάδα ελέγχου	€ 12,859.16	1.10	1.61	
Ομάδα παρέμβασης	€ 72,796.01	2.02	2.95	
Διαφορά	€ 59,936.85	0.93	1.35	
ICER		€ 64,710.08	€ 44,528.95	0.08%

Στο τελευταίο σενάριο ανάλυσης ευαισθησίας εξετάστηκε ο παράγοντας κόστους φροντίδας τελικού σταδίου. Μεταβάλλοντας το κόστος του τελευταίου μήνα ζωής από € 1,1009.00 σε € 0, παρατηρήθηκε ελάχιστη μεταβολή του δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας ανά κερδισμένο QALY, όπως παρουσιάζεται στον παραπάνω πίνακα. Συμπεραίνοντας, πως τα αποτελέσματα της ανάλυσης **δεν είναι ευαίσθητα** στον παράγοντα κόστους φροντίδας τελικού σταδίου.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας επιδεικνύουν πως ο παράγοντας της **τιμής του** φαρμακευτικού σκευάσματος **cemiplimab** έχει την **μεγαλύτερη επιρροή** στον καθορισμό των αποτελεσμάτων της μελέτης κόστους αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, με μείωση της τιμής του φαρμάκου κατά 25%, η τιμή του δείκτη ICER (€/QALY) μεταβαίνει στα € 47,684.84. Στην Ελλάδα η τιμή αυτή είναι εντός των ορίων αποδοχής, όπως αναλύθηκε προηγουμένως, και άρα η παρέμβαση κρίνεται ως οικονομικά αποδοτική.

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση και Συμπεράσματα

4.1. Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία παρουσιάστηκε η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του φαρμάκου ανοσοθεραπείας cemiplimab σε σύγκριση με σχήμα χημειοθεραπείας για την θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Η ανάλυση βασίστηκε στην κλινική δοκιμή EMPOWER-Lung 1, όπου μελετήθηκε η δράση του cemiplimab ως μονοθεραπεία έναντι σχήματος διπλής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα στη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο MMΚΠ, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν PD-L1 σε τουλάχιστον 50% των καρκινικών κυττάρων. Τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής ήταν ελπιδοφόρα, καθώς η ομάδα θεραπείας με cemiplimab παρουσίασε σημαντική διαφορά στην συνολική επιβίωση αλλά και μεγάλη βελτίωση στο διάστημα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Η εν λόγω εργασία εστιάζει στην σύγκριση της κλινικής αποτελεσματικότητας με το αναμενόμενο κόστος της θεραπείας.

Το cemiplimab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα PD-1, αποτρέποντας την απενεργοποίηση της δράσης των ανοσοποιητικών κυττάρων από τα καρκινικά. Το συγκεκριμένο φάρμακο πέρα από την θεραπεία του MMΚΠ σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 50%, έχει πάρει επίσης έγκριση για πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκε υπό την οπτική γωνία του Εθνικού Συστήματος Υγείας, παραλείποντας ιδιωτικές δαπάνες και έμμεσο κόστος. Για την ανάλυση της αποτελεσματικότητας υπολογίστηκαν τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) και το προσδόκιμο επιβίωσης (LYs). Οι τιμές χρησιμότητας για τον υπολογισμό των QALYs αντλήθηκαν από την βιβλιογραφία και ήταν 0,71 για το στάδιο που δεν έχει εξελιχθεί η νόσος και 0,67 για το στάδιο που έχει γίνει πρόοδος της νόσου. Το ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης που χρησιμοποιήθηκε για το κόστος και τα οφέλη είναι 3,5%. Επιπλέον, στην ανάλυση έγινε χρήση του Διαχωρισμένου μοντέλου επιβίωσης (PSM), προκειμένου να γίνει μια απλοποιημένη αναπαράσταση της πραγματικότητας, με χρονικό ορίζοντα τους 240 μήνες, το οποίο καλύπτει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Τα αποτελέσματα της βασικής ανάλυσης υπέδειξαν ότι η διαφορά στο συνολικό κόστος των δύο παρεμβάσεων αξιολογείται στα €59,888.21 και η διαφορά στα κερδισμένα QALYs υπολογίζεται στα 0.93. Καταλήγοντας λοιπόν, ότι ο λόγος πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) εκτιμάται στα €64,657.57 ανά κερδισμένο QALY για όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Σύμφωνα με το όριο κόστους-αποτελεσματικότητας που έχει τεθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο από τον NICE (£20,000 - £30,000 ανά QALY), το μέγεθος του ICER €64,657.57/QALY βρίσκεται εκτός των ορίων αποδοχής. Ωστόσο, με βάση το όριο αποδοχής (\$100,000-\$150,000 ανά QALY) που χρησιμοποιείται από το

Ινστιτούτο Κλινικής και Οικονομικής Επιθεώρησης (ICER) στις ΗΠΑ, η επιλογή του cemiplimab θεωρείται αποδοτική. Στην Ελλάδα, δεν έχει οριστεί κατώφλι κόστους-αποτελεσματικότητας για την εκτίμηση της οικονομικής αποδοτικότητας μιας νέας τεχνολογικής παρέμβασης στον τομέα της υγείας. Σύμφωνα με το όριο που υπολογίζεται βάσει του κατά κεφαλήν ΑΕΠ (€19,150 - €57,450), και αποτελεί συνήθη μέθοδο για την οικονομική αξιολόγηση των παρεμβάσεων στον τομέα της υγείας στην Ελλάδα, **η επιλογή του cemiplimab δεν θεωρείται αποδοτική.**

Παρ' όλα αυτά, η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι ο δείκτης κόστους-αποτελεσματικότητας επηρεάζεται σημαντικά από την τιμή του φαρμάκου. Συγκεκριμένα, με μια **μείωση 25% της τιμής** του φαρμάκου, η παρέμβαση γίνεται **αποδοτική** για την Ελλάδα.

4.2. Σύγκριση με άλλες μελέτες

Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του cemiplimab για θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα στην Ελλάδα εξετάζεται πρώτη φορά από την παρούσα μελέτη. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτής της εργασίας το cemiplimab θα μπορούσε να αποτελέσει μια οικονομικά αποδοτική επιλογή έναντι της χημειοθεραπείας με μια μείωση της τιμής του φαρμάκου. Έπειτα από βιβλιογραφική ανασκόπηση, εντοπίστηκαν **τρεις μελέτες** ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας του cemiplimab για την ίδια ένδειξη υπό την οπτική του Αμερικανικού Συστήματος Υγείας. Τα αποτελέσματα των μελετών, όπως παρουσιάζονται στην ενότητα «Εκτίμηση του κόστους», συμφωνούν μεταξύ τους ότι το **cemiplimab** σε αυτόν το πληθυσμό ασθενών αποτελεί μια **οικονομικά αποδοτική** παρέμβαση έναντι της επιλογής της χημειοθεραπείας. Επιπλέον, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του cemiplimab για την ίδια ένδειξη έναντι της επιλογής του pembrolizumab έχει μελετηθεί και από την πλευρά του **Ισπανικού Συστήματος Υγείας**. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το **cemiplimab** έναντι του **pembrolizumab** είναι μια **οικονομικά αποδοτική** θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής για προχωρημένο ΜΜΚΠ με έκφραση PD-L1 $\geq 50\%$ στην Ισπανία.

4.3. Συμπεράσματα

Ανακεφαλαιώνοντας, στη συνεχιζόμενη μάχη κατά του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών αποτελεί σημαντική πρόοδο τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Μεταξύ αυτών, το cemiplimab έχει επιδείξει ελπιδοφόρα κλινικά αποτελέσματα, με την επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των

ασθενών. Ωστόσο, ενώ τα κλινικά οφέλη αυτού του φαρμάκου είναι εμφανή, η οικονομική του αποτελεσματικότητα παραμένει μια σημαντική πρόκληση.

Τα ευρήματα της παρούσας ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας υποδεικνύουν ότι παρά την αποτελεσματικότητά του cemiplimab, το συνολικό κόστος της ευρείας χρήσης του θα μπορούσε να περιορίσει την προσβασιμότητα και να επιβαρύνει τον προϋπολογισμό της υγείας καθώς δεν αποτελεί μια αποδοτική επιλογή ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον προχωρημένο ΜΜΚΠ. Αυτό το συμπέρασμα βασίζεται στη χρήση ορίων κόστους-αποτελεσματικότητας με βάση το ΑΕΠ, η οποία αποτελεί συνήθης πρακτική στις αξιολογήσεις νέων παρεμβάσεων (Tzanetakos & Gourzoulidis, 2023). Ωστόσο, μέχρι και σήμερα στην Ελλάδα δεν έχουν οριστεί οικονομικά όρια σύμφωνα με την κατηγορία του σκευάσματος για την αξιολόγησή του. Επιπλέον, βάσει των αποτελεσμάτων της ανάλυσης ευαισθησίας παρατηρούμε ότι το αποτέλεσμα της βασικής ανάλυσης είναι αρκετά ευαίσθητο στην τιμή του φαρμάκου. Συνεπώς, ένας επαναπροσδιορισμός στην τιμή του φαρμάκου θα έπαιξε κρίσιμο ρόλο στην σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και θα καθιστούσε το cemiplimab μια αποδοτική επιλογή για την θεραπεία του ΜΜΚΠ, με βάση το ΑΕΠ.

Είναι σημαντικό να τονίσουμε το γεγονός πως τα όρια κόστους-αποτελεσματικότητας με βάση το ΑΕΠ προέκυψαν από την Επιτροπή Μακροοικονομίας και Υγείας και προορίζονταν ως γενικοί παγκόσμιοι κανόνες που χρησιμοποιούνται για την κατηγοριοποίηση των παρεμβάσεων σε ευρείες ομάδες αρχικά και για την περαιτέρω αξιολόγηση σε τοπικό πλαίσιο στη συνέχεια. Συμπερασματικά, θα μπορούσαμε να συμφωνήσουμε ότι το όριο κόστους-αποτελεσματικότητας δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αυστηρά ως γενικός κανόνας αποφάσεων, αλλά να χρησιμοποιείται η ανάλυση περισσότερο ως μέρος μιας διαφανούς και δίκαιης διαδικασίας λήψης αποφάσεων (Bertram et al., 2021).

Τελικώς, η οικονομική αξιολόγηση αποτελεί σημαντικό παράγοντα στον ορθολογικό καταμερισμό των πόρων, ωστόσο κατά τον σχεδιασμό πολιτικών υγείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τόσο ο οικονομικός αντίκτυπος όσο και το ιατρικό όφελος των νέων παρεμβάσεων και το δικαίωμα των ασθενών σε μια αξιοπρεπή ποιότητα ζωής.

Παράρτημα

Τιμές φαρμάκων

Δραστική ουσία	Περιγραφή	Νοσοκομειακή τιμή	Κάτοχος άδειας
Cemiplimab	LIBTAYO C/S.SOL.IN 350MG BTx1 vial x7 ml	€ 4,001.24	Regeneron Ireland U.C.
Pemetrexed	PEMETREXED/VOCATE PD.C.SO.IN 500MG/VIALBTx1 VIAL	€ 430.01	Vocate A.E.
	PEMETREXED ACCORD PD.C.SO.IN 1000MG/VIAL BTx1 VIAL	€ 756.81	Accord Healthcare S.L.U
	PEMETREXED ACCORD PD.C.SO.IN 100MG/VIAL BTx1 VIAL	€ 86.00	
	PEMETREXED ACCORD PD.C.SO.IN 500MG/VIAL BTx1 VIAL	€ 430.01	
	PEMETREXED BAXTER PD.C.SO.IN 100MG/VIAL BT X 1 VIAL	€ 86.00	Baxter Holding B.V.
	PEMETREXED BAXTER PD.C.SO.IN 500MG/VIAL BT X 1 VIAL	€ 430.01	
	PEMETREXED FRESENIUS KABI C/S.SOL.IN 25MG/ML 1 VIAL X 20 ML	€ 354.06	Fresenius Kabi Deutschland GmbH
	PEMETREXED FRESENIUS KABI C/S.SOL.IN 25MG/ML 1 VIAL X 4 ML	€ 70.47	
	PEMETREXED FRESENIUS KABI C/S.SOL.IN 25MG/ML 1 VIAL X 40 ML	€ 728.16	
	PEMETREXED/EBEWE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx 1 VIAL x20 ml	€ 430.00	Ebewe Pharma GmbH Nfg KG
	PEMETREXED/EBEWE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx 1 VIAL x4 ml	€ 86.00	
	PEMETREXED/EBEWE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx 1 VIAL x40 ml	€ 860.01	
	PEMETREXED ACCORD C/S.SOL.IN 25MG/ML VIALx20 ML	€ 430.01	Accord Healthcare S.L.U
	PEMETREXED ACCORD C/S.SOL.IN 25MG/ML VIALx34 ML	€ 631.67	
	PEMETREXED ACCORD C/S.SOL.IN 25MG/ML VIALx4 ML	€ 86.00	

Δραστική ουσία	Περιγραφή	Νοσοκομειακή τιμή	Κάτοχος άδειας
	PEMETREXED ACCORD C/S.SOL.IN 25MG/ML VIALx40 ML	€ 756.81	
	PEMETREXED/MYLAN C/S.SOL.IN 25MG/ML 1 Vial x20 ml	€ 359.72	Mylan Healthcare Ireland Ltd
	PEMETREXED/MYLAN C/S.SOL.IN 25MG/ML 1Vial x 4ML	€ 77.38	
	ARMISARTE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1VIALx40ML	€ 1,233.21	Actavis Group Ptc ehf
	ARMISARTE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1VIALx4ML	€ 108.08	
	ARMISARTE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1VIALx20ML	€ 573.44	
	ALIMTA PD.C.SO.IN 500MG/VIAL BTX1VIAL	€ 661.54	Eli Lilly Nederland B.V.
	INOPEM C/S.SOL.IN 25MG/ML BT X 1 VIAL X 4ML	€ 68.03	Innovis Health A.E.
	INOPEM C/S.SOL.IN 25MG/ML BT X 1 VIAL X 20ML	€ 271.42	
Cisplatin	PLATOSIN C/S.SOL.IN 1MG/ML BT x 10 ML	€ 3.78	Chemipharm - Ντετσάβες και Σία E.E.
	PLATOSIN C/S.SOL.IN 1MG/ML BT x 50 ML	€ 11.49	
	CISPLATIN/HOSPIRA SOL.INF 100MG/100ML VIAL BT x 1 VIAL x 100 ML	€ 18.33	Pfizer Hellas A.E.
Gemcitabine	GEMCITABINE/ACTAVIS C/S.SOL.IN 40MG/ML BTx1 VIALx25 ML	€ 20.96	Actavis Group Ptc ehf
	GEMCITABINE/ACTAVIS C/S.SOL.IN 40MG/ML BTx1 VIALx5 ML	€ 4.93	
	GEMCITABINE/ACCORD C/S.SOL.IN 100MG/ML BTx1VIALx10ML	€ 14.80	Accord Healthcare S.L.U.
	GEMCITABINE/ACCORD C/S.SOL.IN 100MG/ML BTx1VIALx20ML	€ 32.20	
	GEMCITABINE/ACCORD C/S.SOL.IN 100MG/ML BTx1VIALx2ML	€ 3.78	
	GEMCITABINE/ACCORD PD.SOL.INF 200MG/VIAL BTx1 vial x 200 MG	€ 7.40	
	GEMCIPEN PD.SOL.INF 1000MG/VIAL BTx1VIAL	€ 32.49	
	GEMCIPEN PD.SOL.INF 200MG/VIAL BTx1VIAL	€ 7.40	
	GEMLAG PD.SOL.INF 1000MG/VIAL BTx1VIAL	€ 32.49	Ariti A.E.

Δραστική ουσία	Περιγραφή	Νοσοκομειακή τιμή	Κάτοχος άδειας
	GEMLAG PD.SOL.INF 200MG/VIAL BTx1 VIAL	€ 7.40	
	DEMOZAR PD.SOL.INF 1000MG/VIAL BTx1 VIAL	€ 32.49	Demo A.B.E.E.
	DEMOZAR PD.SOL.INF 200MG/VIAL BTx1 VIAL	€ 7.14	
	GEMRA PD.SOL.INF 1000MG/VIAL BTx1 VIALx1000MG	€ 32.49	Rafarm A.B.E.E.
	GEMNIL PD.SOL.INF 1000MG/VIAL BT x 1 GLASS VIAL	€ 32.49	Vianex A.E.
	GEMNIL PD.SOL.INF 200MG/VIAL BT x 1 GLASS VIAL	€ 7.40	
	GENVIR PD.SOL.INF 1G/VIAL BT x 1 VIAL	€ 32.49	Vocate A.E.
	GENVIR PD.SOL.INF 200MG/VIAL BT x 1 VIAL	€ 7.40	
Paclitaxel	PACLITAXEL/HOSPIRA C/S.SOL.IN 6MG/ML BTx1 VIALx16,7 ML	€ 49.12	Pfizer Hellas A.E.
	PACLITAXEL/HOSPIRA C/S.SOL.IN 6MG/ML BTx1 VIALx25 ML	€ 99.92	
	PACLITAXEL/HOSPIRA C/S.SOL.IN 6MG/ML BTx1 VIALx5 ML	€ 19.93	
	ABRAXANE PD.DIS.INF 5MG/ML VIALx 100MG	€ 176.18	Bristol-Myers Squibb EEIG
	BIOTAXEL C/S.SOL.IN 6MG/1ML BTx1 VIAL (30 mg) x5 ML (MONODOSE)	€ 19.93	Medicus A.E.
	PAXENE PACLITAXEL C/S.SOL.IN 6MG/ML BTx1 (VIALx 5 ML)	€ 19.93	Pharmachemie B.V.
	PAXENE PACLITAXEL C/S.SOL.IN 6MG/ML BTx1 (VIALx16, 7ML)	€ 49.12	
	PAZENIR PD.DIS.INF 5MG/ML BTx1 vial x100 mg	€ 114.51	Ratiopharm GmbH
	PATAXEL C/S.SOL.IN 6MG/1ML BTx1 VIAL(100mg) x 16,7 ML (MULTIDOSE)	€ 49.12	Vianex A.E.
	PATAXEL C/S.SOL.IN 6MG/1ML BTx1 VIAL(300mg) x 50 ML (MULTIDOSE)	€ 150.22	
	PATAXEL C/S.SOL.IN 6MG/1ML BTx1 VIAL(30mg) x 5 ML (MONODOSE)	€ 19.93	
Docetaxel	DOCETAXEL/HOSPIRA C/S.SOL.IN 10MG/ML	€ 92.60	Pfizer Hellas A.E.

Δραστική ουσία	Περιγραφή	Νοσοκομειακή τιμή	Κάτοχος άδειας
	BTx1 VIALx16ML (160MG/16ML)		
	DOCETAXEL/HOSPIRA C/S.SOL.IN 10MG/ML BTx1 VIALx2ML (20MG/2ML)	€ 12.90	
	DOCETAXEL/HOSPIRA C/S.SOL.IN 10MG/ML BTx1 VIALx8ML (80MG/8ML)	€ 46.30	
	DOCETAXEL ACCORD C/S.SOL.IN 160MG/8ML BTx1 VIAL x8ML	€ 93.39	Accord Healthcare S.L.U.
	DOCETAXEL ACCORD C/S.SOL.IN 20MG/1ML BTx1 VIAL x1ML	€ 12.90	
	DOCETAXEL ACCORD C/S.SOL.IN 80MG/4ML BTx1 VIAL x4ML	€ 46.61	
	DOCETAXEL/ACTAVIS C/S.SOL.IN 20MG/ML BTx1 VIALx1ML (φιαλίδιο μιας δόσης) (φιαλίδιο μιας δόσης)	€ 14.26	Actavis Group Ptc ehf
	DOCETAXEL/ACTAVIS C/S.SOL.IN 20MG/ML BTx1 VIALx4ML (φιαλίδιο μιας δόσης) (φιαλίδιο μιας δόσης)	€ 54.00	
	DEMOTAXEL MONO C/S.SOL.IN 20MG/ML BTx1 VIALx1 ML	€ 12.90	Demo A.B.E.E.
	DEMOTAXEL MONO C/S.SOL.IN 20MG/ML BTx1 VIALx4 ML	€ 46.84	
	DEMOTAXEL MONO C/S.SOL.IN 20MG/ML BTx1 VIALx8 ML	€ 93.67	
	TAXOTERE C/S.SOL.IN 80MG/4ML BTx1 VIALx4ML	€ 67.33	Sanofi Mature IP SAS
	DOXEN C.SO.S.INF 20MG/0,5ML BTx1 VIALx0,5ML + 1 VIALx1,5ML SOLV	€ 23.13	Vianex A.E.
	DOXEN C.SO.S.INF 80MG/2ML BTx1 VIALx2ML+ 1 VIALx6ML SOLV	€ 46.83	
	TAXOVINA C/S.SOL.IN 20MG/ML 1x20mg/1ml VIAL	€ 11.71	Vocate A.E.

Κόστος χημειοθεραπείας ανά mg

Δραστική ουσία	Μέσο κόστος ανά mg
Pemetrexed	€ 0.85
Cisplatin	€ 0.26
Gemcitabine	€ 0.03
Paclitaxel	€ 0.75
Docetaxel	€ 0.67

Πηγή: Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων

Κόστος ιατρικών πράξεων ΕΟΠΥΥ

Αιματολογικές εξετάσεις	Κόστος
Γενική Αίματος	€ 2.88
Φερριτίνη Ορού	€ 9.51
Εξέταση αίματος για ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ)	€ 1.76
Σίδηρος ορού (Fe)	€ 3.43
Δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ)	€ 1.50
Σύνολο	€ 19.08

Βιοχημικές εξετάσεις	Κόστος
Αλβουμίνη ορού	€ 4.00
Κρεατινίνη	€ 4.05
Ουρία	€ 2.26
Ουρικό Οξύ	€ 2.88
Νάτριο	€ 5.22
Μαγνήσιο Ορού	€ 3.00
Κάλιο	€ 5.22
Ασβέστιο ορού	€ 4.05
Προσδιορισμός στο αίμα χολερυθρίνης (BIL)	€ 2.88
Τριγλυκερίδια αίματος	€ 4.49
LDH	€ 4.75
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HBA1C)	€ 7.16

Σάκχαρο	€ 2.26
Καμπύλη Σακχάρου	€ 5.22
TSH	€ 20.54
Αλκαλική φωσφατάση αίματος (ALP)	€ 5.02
Τρανσαμινάσες αίματος (SGPT)	€ 4.49
Τρανσαμινάσες αίματος (SGOT)	€ 4.49
γgt	€ 5.02
Βιταμίνη B-12	€ 15.29
Προσδιορισμός στο αίμα ολικών λευκωμάτων και διαχωρισμός αυτών (χρωματομετρικώς)	€ 5.22
Σύνολο	€ 117.51

Πηγή: Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων

Βιβλιογραφία

Ελληνική Βιβλιογραφία

Θεοδώρου, Μ., Σαρρής, Μ., Σούλης, Σ., (2001), Συστήματα Υγείας, εκδ. ΠΑΠΑΖΗΣΗ, Αθήνα

European Society for Medical Oncology (ESMO). (2019). Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα. Ανακτήθηκε 13 Νοεμβρίου 2023, από: <https://www.esmo.org/content/download/51146/948670/1/EL-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-Guide-for-Patients-Greek.pdf>

ΦΕΚ 1851/Β/25-11-2010

ΦΕΚ 1702/Β/01-08-2011

ΦΕΚ 946/Β/27-03-2012

Ξένη Βιβλιογραφία

Alduais, Y., Zhang, H., Fan, F., Chen, J., & Chen, B. (2023). Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine*, 102(8), e32899.

Amini, A., Yeh, N., Gaspar, L. E., Kavanagh, B., & Karam, S. D. (2014). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer patients previously treated with conventional radiotherapy: a review. *Radiation oncology*, 9, 1-8.

Andres, M. S., Ramalingam, S., & Lyon, A. R. (2021). Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors, TILs and CAR T-cell therapies. *Journal of European Society of Cardiology*, 19(22).

Bade, B. C., & Cruz, C. S. D. (2020). Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in chest medicine*, 41(1), 1-24.

Ballester, B., Milara, J., & Cortijo, J. (2019). Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: mechanisms and molecular targets. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 593.

Barta, J. A., Powell, C. A., & Wisnivesky, J. P. (2019). Global epidemiology of lung cancer. *Annals of global health*, 85(1).

Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International journal of medical sciences*, 9(3), 193.

- Basumallik, N., & Agarwal, M. (2023). Small cell lung cancer. In StatPearls [internet]. StatPearls Publishing.
- Baumol, W. J. (1993). Health care, education and the cost disease: A looming crisis for public choice. In *The next twenty-five years of public choice* (pp. 17-28). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Baumol, W. J. (2012). *The cost disease: Why computers get cheaper and health care doesn't*. Yale university press.
- Bertram, M. Y., Lauer, J. A., Stenberg, K., & Edejer, T. T. T. (2021). Methods for the economic evaluation of health care interventions for priority setting in the health system: an update from WHO CHOICE. *International Journal of Health Policy and Management*, 10(11), 673.
- Boccuzzi, S. J. (2003). Indirect health care costs: An overview. *Cardiovascular health care economics*, 63-79.
- Borczuk, A. C., Toonkel, R. L., & Powell, C. A. (2009). Genomics of lung cancer. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 6(2), 152-158.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*.
- Brazier, J., Ratcliffe, J., Saloman, J., & Tsuchiya, A. (2017). *Measuring and valuing health benefits for economic evaluation*. OXFORD university press.
- Breyer, F., Costa-Font, J., & Felder, S. (2010). Ageing, health, and health care. *Oxford Review of Economic Policy*, 26(4), 674-690.
- Briggs, A., Sculpher, M., & Claxton, K. (2006). *Decision modelling for health economic evaluation*. Oup Oxford.
- Brown, G. C., & Brown, M. M. (2010). CHAPTER 52 - Value-based medicine and pharmacoeconomics. In Q. D. Nguyen, E. B. Rodrigues, M. E. Farah & W. F. Mieler (Eds.), *Retinal Pharmacotherapy* (pp. 356-361). W.B. Saunders.
- Canadian Institute for Health Information (2002), *Health Care in Canada*.
- Cao, Q., Buskens, E., Feenstra, T., Jaarsma, T., Hillege, H., & Postmus, D. (2016). Continuous-time semi-Markov models in health economic decision making: an illustrative example in heart failure disease management. *Medical Decision Making*, 36(1), 59-71.
- Chouaid, C., Agulnik, J., Goker, E., Herder, G. J., Lester, J. F., Vansteenkiste, J., ... & Mitchell, P. L. (2013). Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of thoracic oncology*, 8(8), 997-1003.

Chowienczyk, S., Price, S., & Hamilton, W. (2020). Changes in the presenting symptoms of lung cancer from 2000–2017: a serial cross-sectional study of observational records in UK primary care. *British Journal of General Practice*, 70(692), e193-e199.

Coté, M. L., Liu, M., Bonassi, S., Neri, M., Schwartz, A. G., Christiani, D. C., ... & Hung, R. J. (2012). Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *European journal of cancer*, 48(13), 1957-1968.

Cranmer, H., Shields, G. E., & Bullement, A. (2020). A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. *Journal of Medical Economics*, 23(10), 1176-1185.

Cranmer, H., Shields, G. E., & Bullement, A. (2020). A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. *Journal of Medical Economics*, 23(10), 1176-1185

Cruz, C. S. D., Tanoue, L. T., & Matthay, R. A. (2011). Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in chest medicine*, 32(4), 605-644.

Cylus, J., Papanicolas, I. & Smith, PC. (2016). A framework for thinking about health system efficiency. In *Health system efficiency: How to make measurement matter for policy and management* [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; (Health Policy Series, No. 46.)

Decision Tree [online]. (2016b). York; York Health Economics Consortium. <https://yhec.co.uk/glossary/decision-tree/>

Dormont, B., Grignon, M., & Huber, H. (2006). Health expenditure growth: reassessing the threat of ageing. *Health economics*, 15(9), 947-963.

Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford university press.

Economic Evaluation [online]. (2016a). York; York Health Economics Consortium. <https://yhec.co.uk/glossary/economic-evaluation/>

EUnetHTA OTCA28 Authoring Team. (2020). Lung cancer screening in risk groups. Collaborative assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA. 252 pages. Report No. OTCA28. Ανάκτηση από: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/12/2020-12-02_OTCA28_final.pdf

European Commission. (2021). The 2021 Ageing Report. Economic and Budgetary Projections for the EU Member States (2019–2070). European Economy Institutional Paper 148.

European Medicines Agency. (2024). Libtayo: EPAR - Product Information (SmPC). Ανάκτηση από: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf

Eurostat. (2022). Statistics explained. Tobacco consumption statistics. Ανάκτηση από: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Tobacco_consumption_statistics#:~:text=Daily%20smokers%20of%20cigarettes,-Men%20were%20more&text=In%202019%2C%2018.4%20%25%20of%20people,Bulgaria%20\(see%20Table%201\).](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Tobacco_consumption_statistics#:~:text=Daily%20smokers%20of%20cigarettes,-Men%20were%20more&text=In%202019%2C%2018.4%20%25%20of%20people,Bulgaria%20(see%20Table%201).)

Eurostat. (2023). Tobacco consumption statistics. In Health in the European Union – facts and figures. Eurostat Statistics Explained. Ανάκτηση 19 Νοεμβρίου 2023, από: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Tobacco_consumption_statistics

Fuchs, V. R. (1990). The health sector's share of the gross national product. *Science*, 247(4942), 534-538.

Global Cancer Observatory. (2024). Globocan 2022- Greece. World Health Organization. Ανάκτηση από: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/300-greece-fact-sheet.pdf>

Goodman, C. S. (2014). HTA 101 Introduction to health technology assessment.

Gruenberg, E. M. (2005). The failures of success. *The Milbank Quarterly*, 83(4), 779.

Hartwig, J. (2008). What drives health care expenditure? Baumol's model of 'unbalanced growth' revisited. *Journal of health economics*, 27(3), 603-623.

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

Hernández-Segura, N., Marcos-Delgado, A., Pinto-Carral, A., Fernández-Villa, T., & Molina, A. J. (2022). Health-related quality of life (HRQOL) instruments and mobility: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(24), 16493.

Hodgson, T. A. (1994). Costs of illness in cost-effectiveness analysis: a review of the methodology. *Pharmacoeconomics*, 6, 536-552.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). (2019). ICER 2019 Perspectives on Cost-Effectiveness Threshold Ranges. Ανακτήθηκε από: https://icer.org/wp-content/uploads/2023/08/ICER_2019_Perspectives-on-Cost-Effectiveness-Threshold-Ranges.pdf

Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267), 1071-1078.

Johnson, E. M. (2014). Physician-induced demand. *Encyclopedia of health economics*, 3(77), 77-83.

- Kokkotou, E., Stefanou, G., Syrigos, N., Gourzoulidis, G., Ntalakou, E., Apostolopoulou, A., ... & Kourlaba, G. (2021). End-of-life cost for lung cancer patients in Greece: a hospital-based retrospective study. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 10(4), 315-324.
- Kuznik, A., Smare, C., Chen, C. I., Venkatachalam, M., Keeping, S., Atsou, K., ... & Konidaris, G. (2022). Cost-Effectiveness of Cemiplimab Versus Standard of Care in the United States for First-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Programmed Death-Ligand 1 Expression $\geq 50\%$. *Value in Health*, 25(2), 203-214.
- Löfling, L., Karimi, A., Sandin, F., Bahmanyar, S., Kieler, H., Lambe, M., ... & Wagenius, G. (2019). Clinical characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients by smoking history: a population-based cohort study. *Acta oncologica*, 58(11), 1618-1627.
- Luce, B.R., Manning, W.G., Siegel, J.E., Lipscomb, J. (1996). Estimating costs in cost-effectiveness analysis. In M.R. Gold, J.E. Siegel, L.B. Russell, M.C. Weinstein (Eds), *Cost-effectiveness in health and medicine* (pp. 173-213). New York: Oxford University Press.
- Mountzios, G., Gkiozos, I., Stratakos, G., Pissakas, G., Charpidou, A., Toukftzian, L., Vamvakaris I. & Syrigos, K. (2021). Lung cancer in Greece. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(7), 1058-1066.
- NICE, U. (2013). Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) London, UK.
- NICE. TA531. (2018). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. *Ανάκτηση από*: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>
- O'Brien, K. L., Ramakrishnan, M., Finn, A., & Malley, R. (2016). Pneumococcus, pneumococcal disease, and prevention. In *The Vaccine Book* (pp. 225-243). Academic Press.
- OECD (2010), "How Much is Too Much? Value for Money in Health Spending", in *Value for Money in Health Spending*, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264088818-4-en>.
- OECD (2016), *Focus on Health Spending*. *Ανάκτηση από*: <https://www.oecd.org/health/Expenditure-by-disease-age-and-gender-FOCUS-April2016.pdf>
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2015). Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version. In *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. *Ανάκτηση από*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65917.1/>
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2023). Non-small cell lung cancer treatment (PDQ®). In *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. National Cancer Institute (US). *Ανάκτηση από*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65865/>

- Phua, L. C., Lee, S. C., Ng, K., & Abdul Aziz, M. I. (2020). Cost-effectiveness analysis of atezolizumab in advanced triple-negative breast cancer. *BMC health services research*, 20, 1-11.
- Pope Iii, C. A., Burnett, R. T., Thun, M. J., Calle, E. E., Krewski, D., Ito, K., & Thurston, G. D. (2002). Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Jama*, 287(9), 1132-1141.
- Popper, H. H. (2016). Progression and metastasis of lung cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 35, 75-91.
- Quentin, W., Partanen, VM., Brownwood, I. & Klazinga, N.(2019). Measuring healthcare quality. In R. Busse, N. Klazinga, D. Panteli & W. Quentin (Eds.), *Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies* [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; (Health Policy Series, No. 53.)
- Rai, M., & Goyal, R. (2018). Pharmacoeconomics in healthcare. In *Pharmaceutical medicine and translational clinical research* (pp. 465-472). Academic Press.
- Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., ... & Brahmer, J. R. (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1823-1833.
- Rice, D. P. (2000). Cost of illness studies: what is good about them?. *Injury Prevention*, 6(3), 177-179.
- Roberts, M., Russell, L. B., Paltiel, A. D., Chambers, M., McEwan, P., & Krahn, M. (2012). Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force–2. *Medical Decision Making*, 32(5), 678-689.
- Royal College of Physicians (RCP). (2018). *National Lung Cancer Audit annual report 2017 (for the audit period 2016)*. London, UK.
- Sánchez-Martín, J., León, L., Sánchez-Hernández, A., Uria, E., & Nieves, D. (2022). EE327 Cost-Effectiveness Analysis of Cemiplimab for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma in Spain. *Value in Health*, 25(12), S118.
- Sezer, A., Kilickap, S., Gümüş, M., Bondarenko, I., Özgüroğlu, M., Gogishvili, M., ... & Rietschel, P. (2021). Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*, 397(10274), 592-604.
- Smith, S., Newhouse, J. P., & Freeland, M. S. (2009). Income, insurance, and technology: why does health spending outpace economic growth?. *Health affairs*, 28(5), 1276-1284.
- Snowsill, T. M., Yang, H., Griffin, E. D., Long, H. L., Varley-Campbell, J., Coelho, H., Robinson, S. & Hyde, C. (2018). Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high risk populations: a systematic review and economic evaluation.

- Sordo-Bahamonde, C., Lorenzo-Herrero, S., Gonzalez-Rodriguez, A. P., Martínez-Pérez, A., Rodrigo, J. P., García-Pedrero, J. M., & Gonzalez, S. (2023). Chemo-immunotherapy: A new trend in cancer treatment. *Cancers*, 15(11), 2912.
- Thornton, J. A., & Rice, J. L. (2008). Determinants of healthcare spending: a state level analysis. *Applied Economics*, 40(22), 2873-2889.
- Tzanetakos, C., & Gourzoulidis, G. (2023). Does a standard cost-effectiveness threshold exist? The case of Greece. *Value in Health Regional Issues*, 36, 18-26.
- Wald, N. J., Nanchahal, K., Thompson, S. G., & Cuckle, H. S. (1986). Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer?. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 293(6556), 1217-1222.
- Wang, L., Peng, Y., Zeng, X., Peng, L., Li, S., Qin, S., ... & Tan, C. (2021). Cost-Effectiveness Analysis of Cemiplimab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced NSCLC with PD-L1 Expression Levels of at Least 50%. *Advances in therapy*, 38(8), 4354-4365.
- Wendt, C. (2009). Mapping European healthcare systems: a comparative analysis of financing, service provision and access to healthcare. *Journal of European Social Policy*, 19(5), 432-445. <https://doi.org/10.1177/0958928709344247>
- Woods, B. S., Sideris, E., Palmer, S. J., Latimer, N., & Soares, M. F. O. (2017). NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review.
- Woods, B. S., Sideris, E., Palmer, S., Latimer, N., & Soares, M. (2020). Partitioned survival and state transition models for healthcare decision making in oncology: where are we now?. *Value in Health*, 23(12), 1613-1621.
- World Health Organization. (2000). *The world health report 2000: health systems: improving performance*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2009). *WHO handbook on indoor radon: a public health perspective*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2022). *Global spending on health: rising to the pandemic's challenges*. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- World Health Organization. (2023a). *To Meet the Unmet: Preparing for health equity Challenges in WHO South-East Asia Region*. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- World Health Organization. (2023b). *Global spending on health: coping with the pandemic*. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Zhang, M., Liu, X., Wen, F., Wu, Q., Zhou, K., Bai, L., & Li, Q. (2021). First-line cemiplimab versus standard chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients

with at least 50% programmed cell death receptor ligand-1 positivity: Analysis of cost-effectiveness. *Clinical Oncology*, 34(3), e123-e129.

Zhang, X., Jiang, N., Wang, L., Liu, H., & He, R. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*, 8(44), 78044.

Επίσημες Ιστοσελίδες

American Cancer Society (ACS). (2022). Cancer Staging. Ανάκτηση 6 Νοεμβρίου 2023, από: <https://www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/staging.html>

American Cancer Society (ACS). (2024). Chemotherapy for Non-small Cell Lung Cancer. Ανάκτηση 10 Απριλίου 2024, από: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/treating-non-small-cell/chemotherapy.html>

American Cancer Society (ACS). (2024). Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Ανάκτηση 10 Απριλίου 2024, από: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/treating-non-small-cell/immunotherapy.html>

American Cancer Society (ACS). (2024). Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Ανακτήθηκε 10 Απριλίου 2024, από: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/treating-non-small-cell/radiation-therapy.html>

American Cancer Society (ACS). (2024). Signs and Symptoms of Lung Cancer. Ανάκτηση 9 Απριλίου 2024, από: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>

American Cancer Society (ACS). (2024). Targeted Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. Ανάκτηση 10 Απριλίου 2024, από: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/treating-non-small-cell/targeted-therapies.html>

Cancer Research UK. (2022). Survival for lung cancer. Ανάκτηση 9 Απριλίου 2024, από: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/survival>

Cancer Research UK. (2023). Is vaping harmful? Ανάκτηση 13 Νοεμβρίου 2023, από: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/smoking-and-cancer/is-vaping-harmful>

European Medicines Agency (EMA). (2024). Libtayo. Ανακτήθηκε 11 Απριλίου 2024 από: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo#authorisation-details>

Eurostat - Data Browser. (2024). Real GDP per capita. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table

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

National Cancer Institute (NCI). (2023). SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Surveillance Research Program. Ανακτήθηκε 9 Μαρτίου 2024, από: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>

National Cancer Institute (NCI). (2024). Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®). Ανάκτηση 10 Απριλίου 2024, από: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>

National Health Service (NHS). (2023). Cancer Survival in England, cancers diagnosed 2016 to 2020, followed up to 2021. Ανάκτηση από: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/cancer-survival-in-england/cancers-diagnosed-2016-to-2020-followed-up-to-2021>

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2023a). Health Statistics. OECD health spending as a share of GDP. Ανάκτηση 4 Απριλίου 2024, από: <https://www.oecd.org/health/health-data.htm>

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2023b). Health Statistics. Annual real growth in per capita health expenditure and GDP. Ανάκτηση 4 Απριλίου 2024, από: <https://www.oecd.org/health/health-expenditure.htm>

U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2019). Impact Story: Determining the Clinical Benefit of Treatment Beyond Progression with Immune Checkpoint Inhibitors. Ανάκτηση 10 Απριλίου 2024, από: <https://www.fda.gov/drugs/regulatory-science-action/impact-story-determining-clinical-benefit-treatment-beyond-progression-immune-checkpoint-inhibitors>

World Health Organization (WHO). (2023). Lung cancer. Ανάκτηση 4 Απριλίου 2024, από: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>

World Health Organization (WHO). (2024). Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. Ανάκτηση 11 Απριλίου 2024, από: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>

World Health Organization (WHO). Globocan. (2022a). Absolute numbers, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022. Ανάκτηση 4 Απριλίου 2024, από: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0_1&mode=cancer&cancers=39&sort_by=value1&group_populations=1&key=total

World Health Organization (WHO). Globocan. (2022b). Absolute numbers, Mortality, Both sexes, in 2022-Greece. Ανάκτηση 4 Απριλίου 2024, από: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&types=1&populations=300

World Health Organization (WHO). Globocan. (2022c). Age-standardized rate (World) per 100 000, mortality, males and females-Greece. Ανάκτηση 4 Απριλίου 2024, από:

https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/trends?populations=30000&sexes=1_2&types=1&multiple_populations=1&years=1980_2018

Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία (ΕΑΕ). (2019). Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα. Ανάκτηση 13 Νοεμβρίου 2023, από:

<https://cancerhellas.org/encyclopedia/%ce%bc%ce%ae-%ce%bc%ce%b9%ce%ba%cf%81%ce%bf%ce%ba%cf%85%cf%84%cf%84%ce%b1%cf%81%ce%b9%ce%ba%cf%8c%cf%82-%ce%ba%ce%b1%cf%81%ce%ba%ce%af%ce%bd%ce%bf%cf%82-%cf%84%ce%bf%cf%85-%cf%80%ce%bd%ce%b5%cf%8d/>

Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία (ΕΑΕ). (2019). Πνεύμονας. Ανάκτηση 13 Νοεμβρίου 2023, από:

<https://cancerhellas.org/encyclopedia/%cf%80%ce%bd%ce%b5%cf%8d%ce%bc%ce%bf%ce%bd%ce%b1%cf%82/>