
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**«ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΡΕΜΒΡΟΛΙΖΟΥΜΑΒ ΣΕ
ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΟΝΟ ΩΣ
ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ
ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ:**

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΥ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΥΓΕΙΑΣ ΒΑΣΕΙ ΤΗΣ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ KEYNOTE-590»**

Ευάγγελος Σιώζιος

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

Πειραιάς, 2026



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ»

**«Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας του Pembrolizumab σε Συνδυασμό με
Χημειοθεραπεία έναντι Χημειοθεραπείας Μόνο ως Πρώτης Γραμμής Θεραπείας σε
Ασθενείς με Προχωρημένο Καρκίνο Οισοφάγου:**

**Ανάλυση από την Οπτική του Ελληνικού Συστήματος Υγείας βάσει της Κλινικής
Μελέτης KEYNOTE-590»**

Ευάγγελος Σιώζιος, Α.Μ.: ΟΔΥ/2320

Επιβλέπουσα: Ράικου Μαρία, Καθηγήτρια, Τμήμα Οικονομικής επιστήμης,
Πανεπιστήμιο Πειραιώς

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

Πειραιάς, 2026

UNIVERSITY of PIRAEUS



DEPARTMENT of ECONOMICS

M.Sc. in Health Economics and Management

**«Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab in Combination with
Chemotherapy versus Chemotherapy only as First-Line Treatment in Patients with
Advanced Esophageal Cancer: An Analysis from the Perspective of the Greek
Healthcare System Based on the KEYNOTE-590 Clinical Trial»**

Evangelos Siozios

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

Piraeus, Greece, 2026

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».

Ονοματεπώνυμο

Ευάγγελος Σιωγίος

Υπογραφή Μεταπτυχιακού Φοιτητή

.....

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες προς την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα. Μαρία Ράικου, η καθοδήγηση της οποίας υπήρξε καθοριστική τόσο κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος όσο και για την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Η εμπειρία της, η αφοσίωσή της και η διαρκής προθυμία της να προσφέρει ουσιαστική στήριξη συνέβαλαν τα μέγιστα σε κάθε στάδιο αυτής της προσπάθειας.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου, τους φίλους μου και ιδιαίτερα την σύντροφο μου, οι οποίοι με στήριξαν ανελλιπώς σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Η υπομονή, η ενθάρρυνση και η αγάπη τους ήταν αυτές που μου επέτρεψαν να ανταπεξέλθω στις απαιτήσεις αυτής της ακαδημαϊκής διαδρομής και να φτάσω στην ολοκλήρωσή της.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	10
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	12
ABSTRACT.....	15
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	17
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	20
1. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ	23
1.1. Εισαγωγή στα Οικονομικά της Υγείας.....	23
1.1.1. Ιστορική εξέλιξη της φαρμακοοικονομίας	24
1.2. Συστήματα Υγείας: Ταξινόμηση και Σύγκριση	24
1.3. Αγορά Φαρμάκων: Δομή, Τιμολόγηση και Έρευνα-Ανάπτυξη.....	26
1.4. Αποτυχίες στην αγορά υγείας	27
1.4.1. Ασύμμετρη πληροφόρηση	27
1.4.2. Εξωτερικότητες (Externalities).....	27
1.4.3. Δημόσιο Αγαθό (Public good).....	28
1.4.4. Αβεβαιότητα.....	28
1.5. Δαπάνες Υγείας	28
1.5.1. Παράγοντες Αύξησης των Δαπανών Υγείας	29
1.6. Ελληνικό Σύστημα Υγείας	32
1.6.1. Δαπάνες Υγείας στην Ελλάδα και Φαρμακευτική Πολιτική	33
1.6.2. Η Οικονομική Κρίση και το Ελληνικό Ε.Σ.Υ.	33

1.6.3.	Η Αποδοτικότητα του Ελληνικού Συστήματος Υγείας.....	34
1.7.	Μέθοδοι Οικονομικής Αξιολόγησης	35
1.7.1.	Ανάλυση Ελαχιστοποίησης Κόστους.....	36
1.7.2.	Ανάλυση Κόστους-Οφέλους	36
1.7.3.	Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας	37
1.7.4.	Ανάλυση Κόστους-Χρησιμότητας.....	37
1.8.	Παράμετροι της οικονομικής αξιολόγησης	37
1.8.1.	Η Έννοια του Ποιοτικά Σταθμισμένου Έτους Ζωής	37
1.8.2.	Τα Οικονομικά Μοντέλα Λήψης Αποφάσεων στην Υγεία.....	38
1.8.3.	Σύγκριση Μοντέλων Markov και PSM	39
1.8.4.	Προεξόφληση	39
1.8.5.	Παραμετρική Προβολή Καμπυλών Επιβίωσης.....	40
1.8.6.	Ανάλυση Αβεβαιότητας.....	40
1.8.7.	Κατηγορίες Κόστους στην Οικονομική Αξιολόγηση	40
1.8.8.	Η Σημασία της Οπτικής της Ανάλυσης	41
1.8.9.	Το Κόστος Ευκαιρίας ως Θεμέλιο της Οικονομικής Σκέψης στην Υγεία	41
1.8.10.	Τα Ηθικά Ζητήματα της Οικονομικής Αξιολόγησης.....	42
2.	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	44
2.1.	Ανατομία και Επιδημιολογία.....	44
2.2.	Επιδημιολογικά Δεδομένα σε Παγκόσμια Κλίμακα	47
2.3.	Επιδημιολογικά Δεδομένα για την Ελλάδα	49
2.4.	Παράγοντες Κινδύνου και Πρόληψη.....	50
2.4.1.	Καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων του οισοφάγου (ΚΠΚ).....	50
2.4.2.	Αδενοκαρκίνωμα (ΑΚ)	51

2.5.	Παθοφυσιολογία και Μοριακή Βάση	52
2.6.	Σταδιοποίηση κατά το σύστημα TNM(Tumor-Nodes-Metastasis)	52
2.7.	Πρόληψη και Προσυμπτωματικός Έλεγχος Καρκίνου	58
2.8.	Συμπτωματολογία και Ποιότητα Ζωής στον Καρκίνο Οισοφάγου	59
2.9.	Θεραπευτικές προσεγγίσεις στον καρκίνο του οισοφάγου	60
2.9.1.	Χειρουργική αφαίρεση (εκτομή)	60
2.9.2.	Χημειοθεραπεία.....	61
2.9.3.	Ακτινοθεραπεία	62
2.9.4.	Ανοσοθεραπεία.....	62
2.9.5.	Στοχευμένη θεραπεία.....	63
2.9.6.	Επιπλέον παρεμβάσεις.....	64
2.10.	Ο Κύκλος της Αντικαρκινικής Ανοσίας και ο μηχανισμός δράσης αναστολέων PD-1.....	66
2.11.	Αναλυτικό Προφίλ Τοξικότητας και Ανοσοσχετιζόμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες	67
2.12.	Φαρμακολογία της Χημειοθεραπείας στον Καρκίνο Οισοφάγου	67
2.13.	Η Σημασία της Έγκαιρης Διάγνωσης και της Πρόγνωσης.....	68
2.14.	Σύνοψη και Μετάβαση στο Ερευνητικό Μέρος.....	68
3.	ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ.....	71
3.1.	Σκοπός, Ερευνητικά Ερωτήματα της οικονομικής μελέτης.....	71
3.2.	Σύνοψη της μελέτης KEYNOTE-590.....	72
3.2.1.	Σχεδιασμός και Πληθυσμός της Μελέτης KEYNOTE-590	72
3.2.2.	Πλάνο στατιστικής ανάλυσης στην μελέτη	74
3.2.3.	Πληθυσμοί ανάλυσης	75
3.3.	Μεθοδολογία του Διαχωρισμένου Μοντέλου Επιβίωσης.....	76

3.3.1.	Εισαγωγή στο μοντέλο.....	76
3.3.2.	Εξαγωγή δεδομένων από τις καμπύλες Kaplan-Meier	77
3.3.3.	Προβολή των δεδομένων στο μέλλον (extrapolation)	83
3.4.	Τιμές Χρησιμότητας.....	84
3.4.1.	Άμεσες μέθοδοι εκτίμησης χρησιμότητας	85
3.4.2.	Έμμεσες μέθοδοι εκτίμησης χρησιμότητας	85
3.5.	Υπολογισμός και ενσωμάτωση του κόστους	86
3.5.1.	Ενσωμάτωση του κόστους.....	86
3.5.2.	Κόστη Φαρμακευτικής Θεραπείας	87
3.5.3.	Κόστη Χορήγησης.....	88
3.5.4.	Κόστη Διαχείρισης Νόσου	88
3.5.5.	Αναλυτική Κοστολόγηση της Υποστηρικτικής Φροντίδας	90
3.5.6.	Κόστος Ανεπιθύμητων Ενεργειών.....	92
3.5.7.	Κόστος Τοποθέτησης Stent Οισοφάγου	94
3.5.8.	Κόστος Τελικού Σταδίου	95
3.5.9.	Χρήση των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων.....	95
3.6.	Αποτελέσματα Βασικής Ανάλυσης.....	96
3.7.	Σχεδιασμός Ανάλυσης Ευαισθησίας	98
4.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	101
4.1.	Ερμηνεία Αποτελεσμάτων	101
4.2.	Σύγκριση με Διεθνείς Μελέτες	102
4.3.	Παράγοντες Επηρεασμού του Λόγου Αποτελεσματικότητας-Κόστους...102	
4.4.	Περιορισμοί της Μελέτης	103
4.5.	Ηθικές Διαστάσεις της Κατανομής Πόρων	104
4.6.	Επίλογος.....	104

4.7. Συμπεράσματα	104
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	106

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Αναλυτική σταδιοποίηση του καρκίνου του οισοφάγου	54
Πίνακας 2: Συνοπτικά χαρακτηριστικά της cost-effectiveness μελέτης	71
Πίνακας 3: Κύρια Κλινικά Αποτελέσματα KEYNOTE-590	72
Πίνακας 4: Δεδομένα συνολικής επιβίωσης	80
Πίνακας 5: Δεδομένα επιβίωσης χωρίς πρόοδο της ασθένειας	82
Πίνακας 6 Σύγκριση μοντέλων:	84
Πίνακας 7: Τιμές Χρησιμότητας ανά Κατάσταση Υγείας	86
Πίνακας 8: Κόστη Φαρμακευτικής Θεραπείας ανά Κύκλο	88
Πίνακας 9: Υποστηρικτικό κόστος σε κατάσταση PFS	89
Πίνακας 10: Κόστος διαχείρισης σε PD	89
Πίνακας 11: Αναλυτική κοστολόγηση εξετάσεων	90
Πίνακας 12: Κόστος φαρμάκων υποστηρικτικής αγωγής	91
Πίνακας 13: Κόστος φαρμάκων μεταθεραπείας	91
Πίνακας 14: Αποτελέσματα δείκτη ICER ανά Υποομάδα	97
Πίνακας 15: Σύγκριση με διεθνείς μελέτες	102

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Συνολική χρηματοδότηση για δαπάνες υγείας (ως ποσοστό του ΑΕΠ).....	32
Εικόνα 2: Ανατομία πεπτικού συστήματος	44
Εικόνα 3: Περιστατικά και θνησιμότητα όλων των τύπων καρκίνου σε απόλυτους αριθμούς	46
Εικόνα 4: Παγκόσμιος χάρτης περιστατικών καρκίνου του οισοφάγου ανά 100.000	47
Εικόνα 5: Παγκόσμιος χάρτης θανάτων από καρκίνο του οισοφάγου ανά 100.000	48
Εικόνα 6: Περιστατικά και θάνατοι από καρκίνο του οισοφάγου ανά φύλο	48
Εικόνα 7: Περιστατικά και θάνατοι από όλους τους καρκίνους στην Ελλάδα	49
Εικόνα 8: Μεταλλικό στεντ για την αντιμετώπιση της δυσφαγίας	64
Εικόνα 9: Διάγραμμα σχεδιασμού της μελέτης	74

Εικόνα 10: Προφίλ της μελέτης	74
Εικόνα 11: Δομή του Διαχωρισμένου Μοντέλου Επιβίωσης τριών καταστάσεων υγείας	77
Εικόνα 12: OS σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς	78
Εικόνα 13: OS στους ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα (OSCC).....	78
Εικόνα 14: OS στους ασθενείς με CPS ≥ 10	79
Εικόνα 15: PFS σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς	79
Εικόνα 16: PFS στους ασθενείς με OSCC	80
Εικόνα 17: PFS στους ασθενείς με CPS ≥ 10	80
Εικόνα 18: Tornado chart.....	99
Εικόνα 19: Ανάλυση ευαισθησίας σε επιπλέον παράγοντες	100

Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας του Pembrolizumab σε Συνδυασμό με Χημειοθεραπεία έναντι Χημειοθεραπείας Μόνο ως Πρώτης Γραμμής Θεραπείας σε Ασθενείς με Προχωρημένο Καρκίνο Οισοφάγου:

Ανάλυση από την Οπτική του Ελληνικού Συστήματος Υγείας βάσει της Κλινικής Μελέτης KEYNOTE-590

Σημαντικοί όροι: Καρκίνος οισοφάγου, ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, pembrolizumab, KEYNOTE-590, Partitioned Survival Model (PSM), ICER, Εθνικό Σύστημα Υγείας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του οισοφάγου αποτελεί μία από τις πλέον επιθετικές μορφές κακοήθειας, με ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση στο προχωρημένο και μεταστατικό στάδιο, όπου η διάμεση επιβίωση υπό καθιερωμένη χημειοθεραπεία παραμένει κάτω του ενός έτους. Κατατάσσεται ως ο ενδέκατος συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως και η έβδομη αιτία θανάτου από κακοήθεια, ενώ στην Ελλάδα η συχνότητα δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλη με καταγεγραμμένα 252 νέα περιστατικά και 228 θανάτους το 2022.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης φάσης III KEYNOTE-590, ο συνδυασμός pembrolizumab με χημειοθεραπεία (σισπλατίνη και 5-φθοριουρακίλη) παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση τόσο στη συνολική επιβίωση όσο και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου έναντι της χημειοθεραπείας μόνο. Η διάμεση συνολική επιβίωση ανήλθε σε 12,4 μήνες στον βραχίονα του συνδυασμού έναντι 9,8 μηνών στον βραχίονα ελέγχου, ενώ στην υποομάδα ασθενών με υψηλή έκφραση PD-L1 (CPS $\geq$ 10) το κλινικό όφελος ήταν ακόμη εντονότερο, με διάμεση επιβίωση 13,5 έναντι 9,4 μηνών.

Το pembrolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου IgG4 που προσδένεται στον υποδοχέα PD-1, αποτρέποντας την απενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων από τα καρκινικά κύτταρα. Με τον τρόπο αυτό ενισχύεται η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να αναγνωρίζει και να καταστρέφει τον όγκο.

Σκοπός: Η παρούσα εργασία έχει σκοπό την εκτίμηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού pembrolizumab με χημειοθεραπεία έναντι χημειοθεραπείας μόνο, ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του οισοφάγου. Η ανάλυση διεξήχθη από την οπτική του Ε.Σ.Υ..

Μέθοδος: Για τη διεξαγωγή της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας αναπτύχθηκε ένα διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης (Partitioned Survival Model) τριών καταστάσεων υγείας: «χωρίς πρόοδο νόσου (PFS)», «με πρόοδο νόσου (PD)» και «θάνατος». Ο πληθυσμός σχεδιάστηκε βάσει των δεδομένων της μελέτης KEYNOTE-590, ενώ τα κλινικά δεδομένα εξήχθησαν από τις δημοσιευμένες καμπύλες Kaplan-Meier μέσω ψηφιοποίησης και προεκτάθηκαν σε χρονικό ορίζοντα 20 ετών με τη χρήση κατανομής Log-Normal. Τα κόστη αντλήθηκαν από επίσημες ελληνικές πηγές (Γαληνός, ΚΕΝ, ΦΕΚ). Εφαρμόστηκε συντελεστής προεξόφλησης 3,5% ετησίως τόσο στα κόστη όσο και στα QALYs. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε τρεις υποομάδες: στο σύνολο των τυχαιοποιημένων ασθενών, στους ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου, και στους ασθενείς με PD-L1 CPS $\geq$ 10.

Αποτελέσματα: Στον συνολικό πληθυσμό, ο συνδυασμός pembrolizumab με χημειοθεραπεία παρήγαγε 1,13 QALYs έναντι 0,74 QALYs της χημειοθεραπείας μόνο, με επιπλέον κόστος €70.499. Ο δείκτης ICER ανήλθε σε €179.121/QALY. Στην υποομάδα PD-L1 CPS $\geq$ 10, το επιπλέον κλινικό όφελος ήταν 0,655 QALYs, οδηγώντας σε ευνοϊκότερο ICER €120.806/QALY. Η ανάλυση ευαισθησίας ανέδειξε ότι ο παράγοντας της τιμής του φαρμάκου ασκεί τη μεγαλύτερη επιρροή στον δείκτη ICER, ενώ μείωση της τιμής κατά 50% θα καθιστούσε τη θεραπεία οριακά αποδοτική στην υποομάδα CPS $\geq$ 10 (ICER $\approx$ €69.842/QALY).

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με τα ευρήματα της ανάλυσης, ο συνδυασμός pembrolizumab με χημειοθεραπεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο οισοφάγου, ενώ προσφέρει πραγματικό κλινικό όφελος, δεν φαίνεται να είναι οικονομικά αποδοτικός με βάση τις υπάρχουσες τιμές για το Εθνικό Σύστημα Υγείας. Η επίτευξη οικονομικής αποδοτικότητας προϋποθέτει σημαντική μείωση της τιμής του φαρμάκου μέσω διαπραγμάτευσης, καθώς και εστίαση στην

υποομάδα ασθενών με υψηλή έκφραση PD-L1 ($CPS \geq 10$), όπου το κλινικό όφελος είναι σαφώς μεγαλύτερο.

Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy only as First-Line Treatment in Patients with Advanced Esophageal Cancer: An Analysis from the Perspective of the Greek Healthcare System Based on the KEYNOTE-590 Clinical Trial

Keywords: Oesophageal cancer, cost-effectiveness analysis, pembrolizumab, KEYNOTE-590, Partitioned Survival Model (PSM), ICER, National Health System

ABSTRACT

Oesophageal cancer is one of the most aggressive forms of malignancy, with a particularly poor prognosis in the advanced and metastatic setting, where median survival under standard chemotherapy remains well below one year. It ranks as the eleventh most common cancer worldwide and the seventh leading cause of cancer-related death, while in Greece the incidence is relatively low, with 252 new cases and 228 deaths recorded in 2022.

According to the findings of the randomized phase III clinical trial KEYNOTE-590, the combination of pembrolizumab with chemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil) demonstrated statistically significant improvements in both overall survival and progression-free survival compared to chemotherapy alone. Median overall survival was 12.4 months in the combination arm versus 9.8 months in the control arm, while in the subgroup of patients with high PD-L1 expression (CPS $\geq$ 10) the clinical benefit was even more pronounced, with a median survival of 13.5 versus 9.4 months.

Pembrolizumab is a humanized IgG4 monoclonal antibody that binds to the PD-L1 receptor, preventing the deactivation of T-lymphocytes by cancer cells. In this way, the ability of the immune system to recognize and destroy the tumour is enhanced.

Scope: The present study aims to assess the cost and effectiveness of the combination of pembrolizumab with chemotherapy versus chemotherapy alone, as first-line treatment in adult patients with locally advanced or metastatic oesophageal cancer. The analysis was conducted from the perspective of the Greek National Health System (NHS).

Methods: For the conduct of the cost-effectiveness analysis, a three-state Partitioned Survival Model was developed, comprising the health states: "progression-free survival (PFS)," "progressed disease (PD)," and "death." The population was modelled based on data from the KEYNOTE-590 trial, while clinical data were extracted from published Kaplan-Meier curves through digitization and extrapolated over a 20-year time horizon using a Log-Normal distribution. Costs were sourced from official Greek databases (Galinos, KEN, and Government Gazette). A discount rate of 3.5% per annum was applied to both costs and QALYs. The analysis was performed across three subgroups: all randomized patients, patients with oesophageal squamous cell carcinoma, and patients with PD-L1 CPS $\geq$ 10.

Results: In the overall population, the combination of pembrolizumab with chemotherapy yielded 1.13 QALYs versus 0.74 QALYs for chemotherapy alone, with an incremental cost of €70,499. The ICER amounted to €179,121/QALY. In the PD-L1 CPS $\geq$ 10 subgroup, the incremental clinical benefit was 0.655 QALYs, resulting in a more favourable ICER of €120,806/QALY. Sensitivity analysis revealed that the price of the drug exerts the greatest influence on the ICER, while a 50% price reduction would render the treatment marginally cost-effective in the CPS $\geq$ 10 subgroup (ICER $\approx$ €69,842/QALY).

Conclusions: According to the findings of the analysis, the combination of pembrolizumab with chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced oesophageal cancer, while offering meaningful clinical benefit, does not appear to be cost-effective at current prices for the Greek National Health System. Achieving cost-effectiveness would require a substantial reduction in the price of the drug through negotiation, as well as a focus on the subgroup of patients with high PD-L1 expression (CPS $\geq$ 10), where the clinical benefit is clearly greater.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

5-FU: 5-Φθοριοουρακίλη (5-Fluorouracil)

ΑΕ: Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Α.Ε.Π.: Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν

ΑΚ: Αδενοκαρκίνωμα

ALDH2: Acetaldehyde Dehydrogenase 2

BSA: Body Surface Area

CI: Confidence Interval

CPS: Combined Positive Score

CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4

DRG: Diagnosis Related Group

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

ΕΟΠΥΥ: Εθνικός Οργανισμός Παροχών Υπηρεσιών Υγείας

Ε.Σ.Υ.: Εθνικό Σύστημα Υγείας

EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions (Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής)

GERD: Gastroesophageal Reflux Disease

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HPV: Human Papillomavirus

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HR: Hazard Ratio

HTA: Health Technology Assessment

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

IgG4: Immunoglobulin G4

KEN: Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια

ΚΠΚ: Καρκίνος εκ Πλακωδών Κυττάρων

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

ΟΟΣΑ / OECD: Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης

OS: Overall Survival (Ολική Επιβίωση)

OSCC: Oesophageal Squamous Cell Carcinoma

PAHs: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

PD: Progressed Disease

PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

PFS: Progression-Free Survival

Π.Ο.Υ.: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

PSM: Partitioned Survival Model

QALY: Quality-Adjusted Life Year

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

SEMS: Self-Expanding Metal stent

TNM: Tumor-Nodes-Metastasis

VEGFR2: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2

WTP: Willingness To Pay

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σύγχρονη ιατρική διανύει μια περίοδο άνευ προηγουμένου τεχνολογικής προόδου, η οποία συνεπάγεται ριζικές αλλαγές στη θεραπευτική αντιμετώπιση νοσημάτων που μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ανίατα. Στον τομέα της ογκολογίας ιδιαίτερα, η εξέλιξη της ανοσοθεραπείας και των στοχευμένων θεραπειών έχει βελτιώσει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής και ταυτόχρονα και ίσως πιο σημαντικό την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο, η πρόοδος αυτή συνοδεύεται ως επί τω πλείστον, από ραγδαία αυξανόμενο κόστος, το οποίο εγείρει αμφιβολίες σχετικά με τη βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας αλλά και κρίσιμα ερωτήματα σχετικά με τη δίκαιη και αποδοτική κατανομή των ήδη περιορισμένων πόρων.

Ο καρκίνος του οισοφάγου αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της πρόκλησης. Πρόκειται για μια ιδιαίτερα επιθετική κακοήγη μορφή καρκίνου, με αρκετά δυσμενή πρόγνωση, η οποία στο μεταστατικό στάδιο συνοδεύεται από μια διάμεση επιβίωση χρονική διάρκειας μικρότερης του ενός έτους υπό την καθιερωμένη χημειοθεραπεία. Η πρόσφατη ενσωμάτωση του pembrolizumab, ενός αναστολέα του σημείου ελέγχου του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, στη θεραπεία πρώτης γραμμής, όπως τεκμηριώθηκε από την κλινική μελέτη KEYNOTE-590, αύξησε αισθητά τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών. Το όφελος αυτό, ωστόσο, όπως θα περίμενε κανείς συνοδεύεται από πολύ υψηλό κόστος, καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για οικονομική αξιολόγηση προκειμένου να διαπιστωθεί εάν αποτελεί πράγματι βιώσιμη λύση για την εθνική οικονομία.

Στο πλαίσιο του Εθνικού Συστήματος Υγείας (Ε.Σ.Υ.), το οποίο επλήγη ουσιαστικά και αδιαμφισβήτητα από μια μακρά οικονομική, κοινωνικοπολιτική και δημοσιονομική κρίση, η ανάγκη για τεκμηριωμένη κατανομή των πόρων είναι ιδιαίτερα έντονη. Η φαρμακοοικονομική αξιολόγηση, μέσω της συστηματικής σύγκρισης κόστους-οφέλους των νέων θεραπειών, παρέχει το απαραίτητο υπόβαθρο με επιστημονική τεκμηρίωση για τη λήψη ορθολογικών και οικονομικά βιώσιμων αποφάσεων. Η παρούσα διπλωματική εργασία εντάσσεται σε αυτό ακριβώς το πλαίσιο, επιχειρώντας να απαντήσει στο ερώτημα κατά πόσον ο συνδυασμός pembrolizumab με χημειοθεραπεία αποτελεί μία οικονομικά αποδοτική επιλογή για το Ε.Σ.Υ.

Η παρούσα εργασία αποτελείται από τέσσερα κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο δίνεται έμφαση στο θεωρητικό υπόβαθρο των οικονομικών της υγείας και της φαρμακοοικονομικής αξιολόγησης, παρουσιάζοντας τις αρχές, τις μεθόδους και το ελληνικό θεσμικό πλαίσιο, ενώ το δεύτερο κεφάλαιο εστιάζει στον καρκίνο του οισοφάγου και στην ανοσοθεραπεία, καλύπτοντας την επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία, τη σταδιοποίηση και τις θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ακολούθως, το τρίτο κεφάλαιο αποτελεί το ερευνητικό μέρος, στο οποίο παρατίθενται αναλυτικά η μεθοδολογία, τα δεδομένα και τα αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας. Τέλος, το τέταρτο κεφάλαιο, περιλαμβάνει τη συζήτηση των ευρημάτων, τους περιορισμούς, τις πολιτικές συστάσεις και τα συμπεράσματα της μελέτης.

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ

1.1. Εισαγωγή στα Οικονομικά της Υγείας

Με τον όρο οικονομικά της υγείας νοείται ένας κλάδος εφαρμοσμένης οικονομικής επιστήμης που μελετά αφενός μεν την παραγωγή, κατανομή και κατανάλωση υπηρεσιών υγείας, αφετέρου δε τη χρηματοδότηση και οργάνωση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Τα ανωτέρω θεμελιώθηκαν σε ακαδημαϊκό επίπεδο μέσω της πρωτοποριακής έρευνας και μελέτης του Kenneth Arrow (1963) με τίτλο: «Uncertainty and the welfare economics of medical care»¹, η οποία ανέδειξε τις εγγενείς ατέλειες της αγοράς υγείας και τεκμηρίωσε θεωρητικά τα οφέλη και την αναγκαιότητα της ουσιαστικής συμμετοχής του εκάστοτε κράτους στο εθνικό σύστημα υγείας. Ειδικότερα, ο Arrow επεσήμανε ότι στον τομέα της υγείας, η αγορά διαφέρει ουσιωδώς από τις τυπικές ανταγωνιστικές αγορές κυρίως λόγω της ασυμμετρίας πληροφοριών, της αβεβαιότητας εκδήλωσης νόσου, των εξωτερικοτήτων (externalities) και της ιδιαιτερότητας της ζήτησης.

Από ακαδημαϊκή σκοπιά, τα οικονομικά της υγείας επιμερίζονται σε δύο στρατόπεδα, την θετική και την κανονιστική οικονομική.^{2,3} Η θετική οικονομική περιγράφει και ερμηνεύει τον τρόπο λειτουργίας των συστημάτων υγείας, όπως για παράδειγμα, ποιος είναι ο παράγοντας που καθορίζει τη ζήτηση για ιατρικές υπηρεσίες και το πώς η αύξηση του εισοδήματος επηρεάζει την υγεία. Αντιθέτως, η κανονιστική οικονομική, αξιολογεί κατά πόσον οι υπάρχουσες πολιτικές είναι συμφέρουσες προτείνοντας ταυτόχρονα βελτιώσεις, όπως για παράδειγμα ποιες νέες θεραπείες είναι πράγματι συμφέρον να αποζημιωθούν από δημόσιους πόρους. Η φαρμακοοικονομία εντάσσεται στη κατηγορία της κανονιστικής οικονομικής, δεδομένου ότι αξιολογεί καινοτόμες θεραπείες συγκρίνοντας μεταξύ κόστους εφαρμογής και αποτελεσματικότητας αυτών.

Τα βασικά ερευνητικά πεδία των οικονομικών της υγείας περιλαμβάνουν το μοντέλο ανθρώπινου κεφαλαίου υγείας (Grossman, 1972)⁴, το οποίο αντιμετωπίζει την υγεία ως επένδυση που επηρεάζει την παραγωγικότητα και το ανθρώπινο κεφάλαιο, τη θεωρία ασφάλισης και επιμερισμού κινδύνου, την ανάλυση των αγορών των

φαρμάκων και των δομών έρευνας και ανάπτυξης, την αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας και την οικονομική επιδημιολογία.

1.1.1. Ιστορική εξέλιξη της φαρμακοοικονομίας

Η φαρμακοοικονομία ως διακριτός επιστημονικός κλάδος αναδύθηκε τη δεκαετία του 1970, όταν η αύξηση των φαρμακευτικών δαπανών με ιλιγγιώδη ταχύτητα, κατέστησε πλέον αναγκαία τη συστηματική και ουσιαστική αξιολόγηση τυχόν νέων θεραπειών οι οποίες θα ήταν οικονομικά πιο συμφέρουσες από τις υπάρχουσες. Τον όρο «φαρμακοοικονομία» τον συναντάμε για πρώτη φορά επίσημα τη δεκαετία του 1980, αναδυομένου ενός κλάδου που συνδυάζει την κλινική φαρμακολογία με την οικονομική ανάλυση. Η καθιέρωση της αξιολόγησης των τεχνολογιών υγείας από εθνικούς φορείς, με πρωτοπόρο το βρετανικό NICE το 1999, ανέδειξε τη φαρμακοοικονομία ως απαραίτητο εργαλείο λήψης αποφάσεων στα σύγχρονα συστήματα υγείας. Σήμερα, τα περισσότερα ανεπτυγμένα κράτη απαιτούν οικονομική τεκμηρίωση πριν την αποζημίωση νέων φαρμάκων, καθιστώντας τη φαρμακοοικονομία κεντρικό πυλώνα του τομέα της υγείας.

Η εξέλιξη αυτή ήταν αναμενόμενη συνεπεία της αισθητής και συνεχώς αυξανόμενης έλλειψης των απαιτούμενων πόρων. Κάθε σύστημα υγείας, ανεξαρτήτως οικονομικής κατάστασης, διαθέτει κατά βάση περιορισμένους πόρους και δυσανάλογες με αυτούς ανάγκες. Επομένως, η εναλλακτική εκμετάλλευση ιδίων πόρων εισάγει την έννοια του κόστους ευκαιρίας, η οποία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της οικονομικής σκέψης στον τομέα της υγείας. Η απόφαση ενός πολιτικού συστήματος να αποζημιώσει μια δαπανηρή θεραπεία κάνοντας χρήση δημοσίων πόρων, συνεπάγεται ταυτόχρονα την επιλογή του να μην διαθέσει τους ίδιους πόρους σε εναλλακτικές μεθόδους που ενδέχεται να παρείχαν μεγαλύτερο συνολικό όφελος στον τομέα της υγείας.^{64,5}

1.2. Συστήματα Υγείας: Ταξινόμηση και Σύγκριση

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ, 2000), ως σύστημα υγείας ορίζεται το σύνολο των οργανισμών, των ανθρωπίνων πόρων και δραστηριοτήτων που έχουν ως πρωταρχικό σκοπό την προαγωγή, ή τη διατήρηση, και την αποκατάσταση της υγείας. Η αποτελεσματικότητα ενός συστήματος υγείας

αξιολογείται βάσει της ικανότητάς του να βελτιώνει την υγεία του πληθυσμού, να ανταποκρίνεται στις προσδοκίες όσων κάνουν χρήση των υπηρεσιών της υγείας, να εξασφαλίζει ισότιμη οικονομική συμμετοχή, και να παρέχει προστασία από οικονομικές επιβαρύνσεις που ενδέχεται να προκύψουν λόγω αναγκών υγειονομικής φροντίδας.

Ανεξαρτήτως της μορφής της οργάνωσης και της λειτουργίας τους τα συστήματα υγείας καλούνται να επιτύχουν συγκεκριμένους θεμελιώδεις στόχους, όπως αυτοί έχουν προσδιοριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Ο πρώτος και κυριότερος στόχος είναι η βελτίωση του επιπέδου υγείας του πληθυσμού, τόσο ως προς το συνολικό επίπεδο υγείας, αλλά και ως προς την δίκαιη κατανομή της μεταξύ των κοινωνικών ομάδων, με έμφαση στη μείωση των υγειονομικών ανισοτήτων. Παράλληλα, τα συστήματα υγείας οφείλουν να ανταποκρίνονται στις προσδοκίες των πολιτών αναφορικά με μη κλινικές διαστάσεις της φροντίδας, όπως ο σεβασμός της ανθρώπινης αξιοπρέπειας, η προστασία της ιδιωτικότητας, η διασφάλιση της αυτονομίας των ασθενών, καθώς και η έγκαιρη και ποιοτική παροχή υπηρεσιών. Επιπλέον, βασική επιδίωξη τυγχάνει η εξασφάλιση δίκαιης χρηματοδοτικής συμμετοχής, ώστε το οικονομικό βάρος της υγειονομικής περίθαλψης να κατανέμεται ισότιμα, και να αποτρέπεται η έκθεση των νοικοκυριών σε υπέρμετρες ή καταστροφικές δαπάνες.

Η επίτευξη των βασικών στόχων ενός συστήματος υγείας προϋποθέτει την αποτελεσματική συνύπαρξη τεσσάρων θεμελιωδών λειτουργιών. Πρώτον, η λειτουργία της χρηματοδότησης, αφορά την συγκέντρωση και διαχείριση οικονομικών πόρων σε μηχανισμούς κοινής κάλυψης κινδύνου, καθώς και την αγορά και την αποζημίωση των υπηρεσιών υγείας. Δεύτερον, η παραγωγή υπηρεσιών, σχετίζεται με τον συνδυασμό των απαραίτητων ανθρωπίνων, υλικών και τεχνολογικών πόρων για την παροχή ποιοτικής υγειονομικής φροντίδας. Τρίτον, η δημιουργία πόρων, περιλαμβάνει την ανάπτυξη και εκπαίδευση του ανθρώπινου δυναμικού καθώς και επενδύσεις σε υποδομές, εξοπλισμό και τεχνολογικές καινοτομίες. Τέλος, η διαχείριση του συστήματος, αναφέρεται στον καθορισμό στρατηγικών προτεραιοτήτων στη ρύθμιση της λειτουργίας του συστήματος, στην εποπτεία των φορέων και στη συλλογή και αξιοποίηση πληροφοριών για την λήψη

τεκμηριωμένων αποφάσεων. Η αποτελεσματικότητα ενός συστήματος υγείας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ισορροπία και συντονισμένη άσκηση των ανωτέρω λειτουργιών, οι οποίες διαμορφώνουν την συνολική του επίδοση και την ικανότητά του να ανταποκρίνεται στις ανάγκες του πληθυσμού.^{63,6,7}

1.3. Αγορά Φαρμάκων: Δομή, Τιμολόγηση και Έρευνα-Ανάπτυξη

Η αγορά φαρμακευτικών προϊόντων χαρακτηρίζεται από ιδιαιτερότητες που τη διαφοροποιούν σημαντικά από άλλες αγορές. Μία από τις σημαντικότερες αφορά στο υψηλό κόστος και τη μεγάλη χρονική διάρκεια που απαιτούνται για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Ειδικότερα, εκτιμάται ότι το μέσο κόστος ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου ανέρχεται περίπου στα 2,6 δισεκατομμύρια δολάρια, με χρονικό ορίζοντα 10 έως 15 ετών. Υπό αυτές τις συνθήκες, η χορήγηση διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, τα οποία παρέχουν περίοδο αποκλειστικής εκμετάλλευσης έως και είκοσι ετών, θεωρείται αναγκαία προκειμένου να δοθούν κίνητρα για επενδύσεις στην έρευνα και ανάπτυξη, και να καταστεί δυνατή η ανάκτηση του υψηλού κόστους που συνεπάγεται η καινοτομία.

Δεύτερον, η ζήτηση φαρμάκων είναι κατά κύριο λόγο επαγόμενη, καθώς η επιλογή της θεραπείας δεν πραγματοποιείται άμεσα από τον ασθενή, αλλά βασίζεται στις συστάσεις του θεράποντος ιατρού. Παράλληλα, το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής, καλύπτεται συχνά, είτε ολόκληρο είτε εν μέρει από έναν τρίτο πληρωτή, όπως το δημόσιο σύστημα υγείας ή οι ασφαλιστικοί οργανισμοί.

Τρίτον, ιδιαίτερα στον τομέα της ογκολογίας το κόστος θεραπείας έχει αυξηθεί εκθετικά τις τελευταίες δεκαετίες. Σύμφωνα με τους Howard et al. (2015), το μέσο μηνιαίο κόστος των νέων αντικαρκινικών φαρμάκων αυξήθηκε από περίπου 4.500 δολάρια τη δεκαετία του 1990 σε περισσότερα από 20.000 δολάρια τη δεκαετία του 2010. Η ανάπτυξη και η ευρεία χρήση καινοτόμων βιολογικών και ανοσοθεραπευτικών παραγόντων, όπως το Pembrolizumab, αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτής της τάσης, συμβάλλοντας σημαντικά στη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων, αλλά και στην αύξηση της φαρμακευτικής δαπάνης.^{8,9}

1.4. Αποτυχίες στην αγορά υγείας

Με τον όρο αποτυχία της αγοράς νοείται η αδυναμία του μηχανισμού των τιμών να επιτύχουν μια κοινωνικά συμφέρουσα κατανομή των πόρων. Στον τομέα της υγείας αναγνωρίζονται τέσσερις βασικές μορφές αποτυχίας της αγοράς, οι οποίες επιβεβαιώνουν την ανάγκη κρατικής παρέμβασης.

1.4.1. Ασύμμετρη πληροφόρηση

Η ασύμμετρη πληροφόρηση αποτελεί ίσως τη βασικότερη μορφή αποτυχίας της αγοράς υγείας. Συγκεκριμένα, ο ιατρός κατέχει εξειδικευμένες γνώσεις τις οποίες ο ασθενής αδυνατεί να τις κατανοήσει πόσο μάλλον και να τις αξιολογήσει, γεγονός που δημιουργεί το λεγόμενο «πρόβλημα εντολέα-εντολοδόχου». Με άλλα λόγια, ο ασθενής αναθέτει τη λήψη αποφάσεων στον ιατρό, χωρίς δυνατότητα πλήρους επαλήθευσης.

Στη φαρμακοβιομηχανία, από την άλλη, η ασύμμετρη πληροφόρηση εκδηλώνεται μεταξύ της ιδιοκτησίας της φαρμακευτικής εταιρείας, ρυθμιστικής αρχής και κλινικού γιατρού, καθώς η φαρμακευτική εταιρεία διαθέτει περισσότερες γνώσεις για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου από ότι ο ρυθμιστής, εξ ου και η αναγκαιότητα για κλινικές μελέτες φάσεων I-III πριν από την έγκριση.

Στον τομέα της ασφάλισης, η ασύμμετρη πληροφόρηση οδηγεί σε δύο κλασικά φαινόμενα :την αντίστροφη επιλογή, όπου άτομα με υψηλότερο κίνδυνο νόσου επιλέγουν εντατικότερη ασφαλιστική κάλυψη, γεγονός που δυσχεραίνει τον αναλογιστικό υπολογισμό και τον ηθικό κίνδυνο, όπου μετά την ασφάλιση τα άτομα τείνουν να χρησιμοποιούν περισσότερες υπηρεσίες υγείας, εφόσον μειώνεται το οριακό τους κόστος.

1.4.2. Εξωτερικότητες (Externalities)

Οι εξωτερικότητες (είτε θετικές είτε αρνητικές) αφορούν κατά βάση σε τυχόν επιπτώσεις που η υγειονομική δραστηριότητα ενός ατόμου έχει σε τρίτα πρόσωπα, χωρίς αντίστοιχη αποζημίωση. Θετική εξωτερικότητα τυγχάνει ο εμβολιασμός, με τον οποίο μειώνεται ο κίνδυνος μετάδοσης σε άλλους μέσω της ανοσίας της αγέλης, ενώ αρνητική εξωτερικότητα αποτελεί η αντοχή στα αντιβιοτικά, η οποία αναπτύσσεται

λόγω υπερκατανάλωσης και αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα παγκόσμιου βεληνεκούς. Από τα ανωτέρω, λοιπόν, εύκολα οδηγείται κανείς στο συμπέρασμα ότι ύπαρξη και μόνο εξωτερικότητων δικαιολογεί τη φορολόγηση των αρνητικών και την επιδότηση των θετικών.

1.4.3. Δημόσιο Αγαθό (Public good)

Βασικό χαρακτηριστικό των δημοσίων αγαθών αποτελεί η μη αποκλειστικότητα και μη ανταγωνιστικότητα στην κατανάλωση. Στον χώρο της υγείας, κάποια από τα κυριότερα παραδείγματα δημοσίων αγαθών είναι η επιδημιολογική επιτήρηση, τα συστήματα έγκαιρης προειδοποίησης για επιδημίες, η διασφάλιση της ποιότητας του πόσιμου νερού και η βασική φαρμακολογική έρευνα. Τα τελευταία αυτά αγαθά, μεταξύ πολλών άλλων δημοσίων αγαθών, δεν παράγονται σε επαρκή βαθμό από την αγορά λόγω της φύσης τους, και ως εκ τούτου απαιτούν δημόσια χρηματοδότηση και κρατική παρέμβαση για την παροχή τους.

1.4.4. Αβεβαιότητα

Η αβεβαιότητα αποτελεί θεμελιώδες χαρακτηριστικό του τομέα της υγείας, καθώς τόσο η εκδήλωση μιας ασθένειας όσο και οι οικονομικές συνέπειες είναι αδύνατο να προβλεφθούν με σιγουριά. Για τον λόγο αυτό, η υγεία δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί ως ένα συμβατικό καταναλωτικό αγαθό. Η ασφάλιση της υγείας λειτουργεί ως μηχανισμός διαχείρισης της αβεβαιότητας μέσω της συλλογικής κατανομής κινδύνου. Παράλληλα, η αβεβαιότητα επηρεάζει και τη διαδικασία αξιολόγησης των τεχνολογιών υγείας, καθώς η κλινική αποτελεσματικότητα μιας νέας θεραπευτικής παρέμβασης σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής, ενδέχεται να αποκλίνει σημαντικά από τα αποτελέσματα που παρατηρούνται στο αυστηρά ελεγχόμενο περιβάλλον των κλινικών δοκιμών.^{10,60}

1.5. Δαπάνες Υγείας

Οι δαπάνες υγείας συνιστούν έναν από τους σημαντικότερους δείκτες αξιολόγησης της σημασίας που αποδίδεται στην προστασία και την προαγωγή της υγείας του πληθυσμού. Ανάλογα με την πηγή χρηματοδότησης, διακρίνονται σε δημόσιες και ιδιωτικές δαπάνες, ενώ με βάση τον σκοπό και τη φύση τους, σε τρέχουσες και

κεφαλαιουχικές δαπάνες. Οι τρέχουσες δαπάνες αφορούν την καθημερινή λειτουργία και την παροχή υπηρεσιών υγείας, ενώ οι κεφαλαιουχικές σχετίζονται με τις επενδύσεις σε υποδομές, εξοπλισμό και τεχνολογικά μέσα. Για την αποτίμηση του ύψους των δαπανών υγείας, χρησιμοποιούνται διεθνώς συγκεκριμένοι δείκτες, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων τυγχάνουν το ποσοστό των δαπανών υγείας επί του ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος (Α.Ε.Π.), και η κατά κεφαλήν δαπάνη υγείας. Ο πρώτος επιτρέπει την συγκριτική αξιολόγηση μεταξύ των χωρών ανεξαρτήτως μεγέθους οικονομίας, ενώ ο δεύτερος αποτυπώνει το επίπεδο των οικονομικών πόρων που διατίθενται για την υγειονομική περίθαλψη κάθε πολίτη.

Σε διεθνές επίπεδο, οι δαπάνες υγείας ακολουθούν διαχρονικά ανοδική πορεία, με ρυθμούς αύξησης που συχνά υπερβαίνουν εκείνους της οικονομικής ανάπτυξης, όπως αυτή αποτυπώνεται στο ακαθάριστο εγχώριο προϊόν (Α.Ε.Π.), γεγονός που δημιουργεί σημαντικές προκλήσεις για την βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας και ασκεί αυξανόμενες πιέσεις στους δημόσιους προϋπολογισμούς. Στις χώρες του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (Ο.Ο.Σ.Α.), οι συνολικές δαπάνες υγείας αντιστοιχούν κατά μέσο όρο σε περίπου 10% του Α.Ε.Π, αν και παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των χωρών ως προς το επίπεδο και την σύνθεση των δαπανών. Η συνεχής αύξηση των δαπανών υγείας αποδίδεται σε ένα σύνθετο πλέγμα δημογραφικών, οικονομικών, κοινωνικών και τεχνολογικών παραγόντων, οι οποίοι επηρεάζουν τόσο την ζήτηση, όσο και την προσφορά υπηρεσιών υγείας και αναλύονται εκτενέστερα στις επόμενες ενότητες.

1.5.1. Παράγοντες Αύξησης των Δαπανών Υγείας

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες αύξησης των δαπανών υγείας είναι η άνοδος του προσδόκιμου επιβίωσης και η συνακόλουθη γήρανση του πληθυσμού. Καθώς ο πληθυσμός γερνά, αυξάνεται η συχνότητα εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και του καρκίνου, τα οποία χρήζουν μακροχρόνιας παρακολούθησης, θεραπευτικής αντιμετώπισης και φροντίδας. Συνεπεία των ανωτέρω, η μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες παρουσιάζουν αυξημένες ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης και καταναλώνουν συνολικά περισσότερους πόρους σε σύγκριση με τον νεότερο πληθυσμό, ενώ ιδιαίτερα υψηλό

είναι το κόστος που συνδέεται με το τελευταίο στάδιο ζωής, ανεξαρτήτως ηλικίας, γεγονός που επιβαρύνει περαιτέρω τις συνολικές δαπάνες υγείας.

Παράλληλα, σημαντικό ρόλο στην διόγκωση των υγειονομικών δαπανών, διαδραματίζουν οι μεταβολές στον σύγχρονο τρόπο ζωής και οι επιπτώσεις αυτού στην υγεία του πληθυσμού. Παράγοντες όπως η καθιστική ζωή, οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και το χρόνιο άγχος συνδέονται με την αύξηση της επίπτωσης των μη μεταδοτικών νοσημάτων, όπως ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο σακχαρώδης διαβήτης. Τα νοσήματα αυτά αποτελούν σήμερα τις κυριότερες αιτίες θνησιμότητας και νοσηρότητας στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ η μακροχρόνια διαχείρισή τους, απαιτεί σημαντικούς οικονομικούς πόρους συμβάλλοντας σημαντικά στην αύξηση των δαπανών υγείας.

Ο τρίτος εξίσου σημαντικός παράγοντας αύξησης δαπανών της υγείας, είναι η συνεχής πρόοδος της ιατρικής επιστήμης και τεχνολογίας. Η ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μεθόδων, χειρουργικών τεχνικών και, κυρίως, καινοτόμων φαρμάκων, όπως οι ανοσοθεραπείες και οι στοχευμένες θεραπείες, βελτιώνουν σημαντικά τα κλινικά αποτελέσματα, αλλά συνοδεύονται συχνά από υψηλό οικονομικό κόστος για τα συστήματα υγείας. Σε αντίθεση με άλλους τομείς της οικονομίας, όπου η τεχνολογική πρόοδος συνδέεται με αύξηση της παραγωγικότητας και μείωση του κόστους, στον τομέα της υγείας η εισαγωγή νέων τεχνολογιών συχνά οδηγεί σε διεύρυνση του φάσματος των παρεχόμενων υπηρεσιών και κατ' επέκταση σε αύξηση των συνολικών δαπανών.

Επιπρόσθετα, σημαντική επίδραση στην διαμόρφωση των δαπανών υγείας, ασκεί το φαινόμενο της προκλητής ζήτησης από την πλευρά της προσφοράς, το οποίο απορρέει από την ασυμμετρία της πληροφόρησης. Δεδομένου ότι ο ιατρός λειτουργεί ταυτόχρονα ως σύμβουλος και ως πάροχος υπηρεσιών, ενδέχεται να επηρεάζει το επίπεδο ζήτησης των υπηρεσιών πέραν των απολύτως αναγκαίων. Η τάση αυτή μπορεί να ενισχύεται από τους μηχανισμούς αποζημίωσης που βασίζονται στην αμοιβή κατά πράξη ή υπηρεσία δημιουργώντας κίνητρα για μεγαλύτερο όγκο παρεχόμενων υπηρεσιών. Παράλληλα, η πρακτική της αμυντικής ιατρικής, δηλαδή η διενέργεια περισσότερων εξετάσεων προς αποφυγή νομικών συνεπειών, συμβάλει επίσης στην αύξηση των δαπανών. Τέλος, η ύπαρξη ασφαλιστικής κάλυψης, οδηγεί

στο φαινόμενο του ηθικού κινδύνου (moral hazard), σύμφωνα με το οποίο, η μειωμένη άμεση οικονομική επιβάρυνση του ασθενούς, ενθαρρύνει την υψηλότερη κατανάλωση υπηρεσιών υγείας, αυξάνοντας την συνολική ζήτησης και τις σχετικές δαπάνες.

Ένα από τα πιο σημαντικά ζητήματα στην αύξηση της φαρμακευτικής δαπάνης είναι το γεγονός ότι η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου αποτελεί μια σύνθετη, χρονοβόρα, και ιδιαίτερα, δαπανηρή διαδικασία, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό οικονομικής και επενδυτικής αβεβαιότητας. Από το στάδιο της αρχικής ανακάλυψης έως την τελική έγκριση και την διάθεση στην αγορά, απαιτούνται συνήθως δέκα έως δεκαπέντε έτη έρευνας. Η διαδικασία ξεκινά με το προκλινικό στάδιο, κατά το οποίο εκατοντάδες υποψήφια μόρια υποβάλλονται σε εργαστηριακές δοκιμές και μελέτες, με σκοπό την αξιολόγηση της φαρμακολογικής τους δράσης. Μόνο ένα μικρό ποσοστό από αυτά προχωρούν στο στάδιο κλινικών δοκιμών. Οι κλινικές μελέτες πραγματοποιούνται διαδοχικά σε τρεις κύριες φάσεις. Η φάση I επικεντρώνεται στην αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας του φαρμάκου σε περιορισμένο αριθμό υγιών εθελοντών. Στη φάση II εξετάζονται η θεραπευτική αποτελεσματικότητα, η βέλτιστη δοσολογία, και η φάση III, αποτελεί το πιο δαπανηρό και απαιτητικό στάδιο της κλινικής ανάπτυξης, συγκρίνει τη νέα θεραπεία με την καθιερωμένη σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.⁸

Το ιδιαίτερα υψηλό κόστος ανάπτυξης νέων φαρμάκων οφείλεται σε σημαντικό βαθμό στο υψηλό ποσοστό αποτυχίας που συναντάται στην διαδικασία της φαρμακευτικής έρευνας. Η πλειονότητα των υποψήφιων μορίων απορρίπτεται σε κάποιο στάδιο της διαδικασίας, με αποτέλεσμα το κόστος των ερευνητικών προσπαθειών να ενσωματώνεται τελικά στο συνολικό κόστος των φαρμάκων που καταφέρνουν να λάβουν έγκριση και να κυκλοφορήσουν στην αγορά. Μετά την έγκριση, η φάση IV περιλαμβάνει τη συνεχή παρακολούθηση του φαρμάκου, η οποία αποσκοπεί στην καταγραφή της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς του υπό συνθήκες πραγματικής κλινικής πρακτικής. Παράλληλα, το σύστημα προστασίας της πνευματικής ιδιοκτησίας μέσω των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, παρέχει στους κατόχους των δικαιωμάτων, μια χρονικά περιορισμένη περίοδο αποκλειστικότητας στην αγορά, επιτρέποντάς τους να ανακτήσουν μέρος των επενδύσεων που

πραγματοποιήθηκαν για την έρευνα και ανάπτυξη. Με την λήξη της περιόδου αυτής, η είσοδος των γενοσήμων φαρμάκων ενισχύει τον ανταγωνισμό και οδηγεί συνήθως σε σημαντική μείωση των τιμών. Ωστόσο, η εύρεση ισορροπίας μεταξύ της παροχής κινήτρων για φαρμακευτική καινοτομία και της διασφάλισης της οικονομικής προσβασιμότητας των θεραπειών παραμένει μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις της σύγχρονης φαρμακευτικής πολιτικής.⁶¹

1.6. Ελληνικό Σύστημα Υγείας

Το Ελληνικό Εθνικό Σύστημα Υγείας (Ε.Σ.Υ.) ιδρύθηκε με τον Νόμο 1397/1983, με σκοπό τη διασφάλιση καθολικής πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας, ανεξαρτήτως οικονομικής κατάστασης. Βασίζεται κυρίως στις αρχές του μοντέλου Beveridge, ήτοι στην χρηματοδότηση κυρίως μέσω φορολογικών εσόδων και κοινωνικοασφαλιστικών εισφορών, ενώ ο Εθνικός Οργανισμός Παροχών Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ), που ιδρύθηκε το 2012, αποτελεί σήμερα τον βασικό φορέα αποζημίωσης φαρμάκων και υπηρεσιών υγείας.

Σύμφωνα με τον ΟΟΣΑ (2023) , η Ελλάδα παρουσιάζει δεδομένα που αποκλίνουν σημαντικά από τον ευρωπαϊκό μέσο όρο: υψηλότερο αριθμό ιατρών ανά κατοίκους, αλλά χαμηλό αριθμό νοσηλευτών. Οι δαπάνες υγείας ανήλθαν περίπου 10% του ΑΕΠ το 2024, ενώ το ποσοστό των άμεσων ιδιωτικών πληρωμών παραμένει από τα υψηλότερα στην Ευρωπαϊκή Ένωση, αντανakλώντας σημαντικές ανισότητες πρόσβασης. Στον φαρμακευτικό τομέα, η τιμολόγηση βασίζεται στο σύστημα τιμών αναφοράς, ενώ η αποζημίωση των νέων φαρμάκων υποστηρίζεται από διαδικασίες αξιολόγησης και διαπραγμάτευσης, στις οποίες σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η Επιτροπή Διαπραγμάτευσης Τιμών Φαρμάκων.⁶²

Εικόνα 1: Συνολική χρηματοδότηση για δαπάνες υγείας (ως ποσοστό του ΑΕΠ)

Έτος	Συνολική χρηματοδότηση για δαπάνες υγείας (ως ποσοστό του ΑΕΠ)
2020	9,38%
2021	9,16%
2022*	9,14%
2023*	9,63%
2024	9,92%

1.6.1. Δαπάνες Υγείας στην Ελλάδα και Φαρμακευτική Πολιτική

Οι δαπάνες υγείας στην Ελλάδα επηρεάστηκαν σημαντικά από τη δημοσιονομική κρίση, η οποία οδήγησε σε εκτεταμένες περικοπές της δημόσιας χρηματοδότησης και σε αύξηση της συμμετοχής των νοικοκυριών στο κόστος της περίθαλψης. Οι εξελίξεις αυτές ανέδειξαν σημαντικές προκλήσεις ως προς τη βιωσιμότητα του συστήματος και την ισότιμη πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας.

Στον φαρμακευτικό τομέα ειδικότερα, ο έλεγχος των δαπανών βασίζεται σε μηχανισμούς όπως η εξωτερική τιμή αναφοράς, σύμφωνα με την οποία η τιμή ενός φαρμάκου ορίζεται ως ο μέσος όρος των τριών χαμηλότερων τιμών μεταξύ των κρατών-μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης. και η αυτόματη επιστροφή, γνωστοί ως clawback και rebate, μέσω των οποίων η φαρμακοβιομηχανία υποχρεούται να επιστρέφει στο σύστημα το ποσό κατά το οποίο η συνολική φαρμακευτική δαπάνη υπερβαίνει τον προκαθορισμένο προϋπολογισμό. Οι παρεμβάσεις αυτές συνέβαλαν στον περιορισμό της φαρμακευτικής δαπάνης, αλλά παράλληλα δημιούργησαν πιέσεις και προκλήσεις στη φαρμακευτική αγορά.

Η εισαγωγή καινοτόμων και υψηλού κόστους θεραπειών, όπως οι ανοσοθεραπείες, αυξάνει την πίεση στους διαθέσιμους πόρους και αναδεικνύει τη σημασία της φαρμακοοικονομικής αξιολόγησης. Στο πλαίσιο αυτό, η οικονομική αξιολόγηση αποτελεί βασικό εργαλείο για την τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων και την αποδοτική κατανομή των πόρων του συστήματος υγείας.

1.6.2. Η Οικονομική Κρίση και το Ελληνικό Ε.Σ.Υ.

Η οικονομική κρίση που έπληξε την Ελλάδα από το 2009 και έπειτα είχε καθοριστικές συνέπειες για το Εθνικό Σύστημα Υγείας. Στο πλαίσιο των προγραμμάτων δημοσιονομικής προσαρμογής, εφαρμόστηκαν εκτεταμένα μέτρα περιορισμού των δημοσίων δαπανών, με αποτέλεσμα την σημαντική συρρίκνωση των πόρων που διατίθεντο για την υγειονομική περίθαλψη. Η φαρμακευτική δαπάνη, ειδικότερα, αποτέλεσε στόχο εντατικών παρεμβάσεων, καθώς θεωρήθηκε πεδίο όπου υπήρχαν σημαντικά περιθώρια εξοικονόμησης πόρων και βελτίωσης της αποδοτικότητας. Παρότι οι παρεμβάσεις αυτές, συνέβαλαν στην επίτευξη των δημοσιονομικών στόχων, συνοδεύτηκαν από προκλήσεις που αφορούσαν στην πρόσβαση των

ασθενών στις υπηρεσίες υγείας, και στην διατήρηση του επιπέδου ποιότητας της παρεχόμενης φροντίδας.

Για την αντιμετώπιση της κρίσης εφαρμόστηκε ένα ευρύ σύνολο μέτρων εξορθολογισμού της φαρμακευτικής δαπάνης. Ένα από τα μέτρα είναι η καθιέρωση της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, η οποία περιόρισε τη σπατάλη και ενίσχυσε τη διαφάνεια. Παράλληλα, θεσπίστηκε η υποχρεωτική συνταγογράφηση βάσει δραστικής ουσίας και προωθήθηκε η χρήση γενοσήμων φαρμάκων. Ακόμη, δημιουργήθηκαν μηχανισμοί όπως οι θετικές και αρνητικές λίστες αποζημίωσης φαρμάκων, καθώς και το σύστημα τιμών αναφοράς. Κεντρική θέση στις παρεμβάσεις αυτές, κατέχουν, οι μηχανισμοί αυτόματης επιστροφής δαπανών, (clawback) και μηχανισμοί υποχρεωτικών εκπτώσεων (rebate) , οι οποίοι μετακυλούν στη φαρμακοβιομηχανία το κόστος της υπέρβασης του προκαθορισμένου φαρμακευτικού προϋπολογισμού.

Ο μηχανισμός clawback λειτουργεί ως εργαλείο συγκράτησης της δημόσιας φαρμακευτικής δαπάνης, προβλέποντας ότι κάθε υπέρβαση του προκαθορισμένου προϋπολογισμού ανακτάται υποχρεωτικά από τις φαρμακευτικές επιχειρήσεις, ανάλογα με το ποσοστό συμμετοχής τους στην αγορά. Αντίστοιχα, ο μηχανισμός rebate, αντίστοιχα, επιβάλλει κλιμακωτές εκπτώσεις επί της αξίας των αποζημιούμενων φαρμάκων. Αν και οι μηχανισμοί αυτοί συνέβαλαν ουσιαστικά στη δημοσιονομική σταθερότητα, έχουν αποτελέσει αντικείμενο κριτικής καθώς μεταφέρουν δυσανάλογο οικονομικό βάρος στη φαρμακοβιομηχανία και δημιουργούν συνθήκες αβεβαιότητας που δυσχεραίνουν τον μακροπρόθεσμο σχεδιασμό και την εισαγωγή καινοτόμων θεραπειών. Υπό τις συνθήκες αυτές, η φαρμακοοικονομική αξιολόγηση αναδεικνύεται σε κρίσιμο εργαλείο χάραξης τις πολιτικής υγείας καθώς συμβάλλει στην τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων σχετικά με την κατανομή των περιορισμένων διαθέσιμων πόρων.

1.6.3. Η Αποδοτικότητα του Ελληνικού Συστήματος Υγείας

Η αποδοτικότητα ενός συστήματος υγείας εκφράζει τη σχέση μεταξύ των εισροών, δηλαδή των πόρων που δαπανώνται, και των εκροών, οι οποίες αποτυπώνονται σε δείκτες υγείας, και στην ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών. Το ελληνικό

σύστημα υγείας παρουσιάζει μια ιδιόμορφη εικόνα ως προς την αποδοτικότητά του, καθώς από τη μία πλευρά, η Ελλάδα επιτυγχάνει σχετικά καλά αποτελέσματα υγείας, όπως υψηλό προσδόκιμο επιβίωσης, παρά τις περιορισμένες δαπάνες. ενώ από την άλλη, εμφανίζει σημαντικές αναποτελεσματικότητες στην κατανομή των πόρων, με χαρακτηριστικά παραδείγματα την υπερπροσφορά ιατρών σε ορισμένες ειδικότητες σε συνδυασμό με την έλλειψη νοσηλευτικού προσωπικού, καθώς και την άνιση γεωγραφική κατανομή των υποδομών ως προς την διαθεσιμότητα υγειονομικών υπηρεσιών και υποδομών. Οι στρεβλώσεις αυτές επηρεάζουν αρνητικά τόσο την αποτελεσματικότητα, όσο και την ισότιμη πρόσβαση των πολιτών στην υγειονομική περίθαλψη.

Επιπλέον, ένα από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ελληνικού συστήματος αποτελεί το υψηλό ποσοστό των άμεσων ιδιωτικών πληρωμών των νοικοκυριών, το οποίο συγκαταλέγεται μεταξύ των υψηλότερων στην Ευρωπαϊκή Ένωση . Οι πληρωμές αυτές, περιλαμβάνουν τόσο τις θεσμοθετημένες συμμετοχές των ασθενών στο κόστος της περίθαλψης, όσο και τις άτυπες πληρωμές που εξακολουθούν να παρατηρούνται σε ορισμένους τομείς του συστήματος,. Η εκτεταμένη εξάρτηση από ιδιωτικές πληρωμές, ενδέχεται να δημιουργεί εμπόδια πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας, ιδιαίτερα για τα οικονομικά ασθενέστερα νοικοκυριά, υπονομεύοντας έτσι, την αρχή της της ισότητας και τη δικαιοσύνη στην χρηματοδότηση της υγειονομικής περίθαλψης. Υπό το πρίσμα των ανωτέρω, η βελτίωση της αποδοτικότητας του συστήματος αποτελεί κρίσιμη προτεραιότητα πολιτικής, στην οποία η συστηματική αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας μπορεί να συμβάλει καθοριστικά.^{11,57}

1.7. Μέθοδοι Οικονομικής Αξιολόγησης

Η οικονομική αξιολόγηση προϋποθέτει, σύμφωνα με τους Drummond et al. (2015) , τη συγκριτική ανάλυση εναλλακτικών παρεμβάσεων, την ταυτόχρονη εξέταση κόστους και αποτελεσμάτων, τον σαφή προσδιορισμό της οπτικής της ανάλυσης, την επιλογή κατάλληλου χρονικού ορίζοντα και τη διερεύνηση της αβεβαιότητας. Η οικονομική αξιολόγηση έχει ως βασικό στόχο την υποστήριξη της λήψης αποφάσεων στον τομέα της υγείας, ενώ η συνεισφορά της εκδηλώνεται σε πλείστα επίπεδα. Ειδικότερα, στο επίπεδο αποζημίωσης, παρέχει ένα τεκμηριωμένο υπόβαθρο για την

απόφαση ένταξης ή μη μιας νέας θεραπείας στον κατάλογο των αποζημιούμενων φαρμάκων. Αντίστοιχα, στο επίπεδο τιμολόγησης, η οικονομική αξιολόγηση υποστηρίζει τη διαπραγμάτευση της τιμής βάσει της τεκμηριωμένης αξίας της θεραπείας, ενώ στο επίπεδο κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών, χάρη σε αυτή, καθίσταται πιο εύκολο να καθοριστεί η θέση μιας θεραπείας στη θεραπευτική ακολουθία.

Η χρησιμότητα ύπαρξης της οικονομικής αξιολόγησης, είναι ιδιαίτερα εμφανής σε ένα σύστημα υγείας που διαθέτει περιορισμένους πόρους, όπως το εθνικό μας σύστημα. Μέσω της ύπαρξης ενός κοινού μέτρου αξίας, καθίσταται εφικτή η συστηματική σύγκριση διαφορετικών θεραπειών και η ορθολογική κατανομή των πόρων προς τις παρεμβάσεις με τη μεγαλύτερη αποδοτικότητα. Ωστόσο, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η οικονομική αξιολόγηση αποτελεί ένα μόνο εκ των κριτηρίων λήψης αποφάσεων, στα οποία περιλαμβάνονται επίσης η κλινική ανάγκη, η σοβαρότητα της νόσου, η κοινωνική αξία και οι ηθικές παράμετροι. Με βάση τα χαρακτηριστικά των αποτελεσμάτων που αξιολογούνται, διακρίνονται τέσσερις βασικές μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης.

1.7.1. Ανάλυση Ελαχιστοποίησης Κόστους

Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους εφαρμόζεται όταν δύο παρεμβάσεις παράγουν αποδεδειγμένα ισοδύναμα αποτελέσματα, οπότε η σύγκριση περιορίζεται αποκλειστικά στο κόστος τους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η σύγκριση ενός γενοσήμου με το αντίστοιχο πρωτότυπο φάρμακο.

1.7.2. Ανάλυση Κόστους-Οφέλους

Στην ανάλυση κόστους οφέλους, τόσο τα κόστη όσο και τα αποτελέσματα αποτιμώνται σε νομισματικές μονάδες, επιτρέποντας τη σύγκριση ετερογενών παρεμβάσεων με διαφορετικά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, η μέθοδος παρουσιάζει σημαντικές μεθοδολογικές και ηθικές δυσκολίες, κυρίως λόγω της ανάγκης αποτίμησης της ανθρώπινης ζωής και υγείας σε χρηματικούς όρους.

1.7.3. Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας

Η ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας, συγκρίνει το κόστος μιας παρέμβασης με ένα φυσικό κλινικό αποτέλεσμα, όπως τα κερδισμένα έτη ζωής. Τα αποτελέσματα εκφράζονται κυρίως μέσω του λόγου αυξητικής αποτελεσματικότητας-κόστους (ICER), ο οποίος αποτυπώνει το επιπλέον κόστος ανά επιπλέον μονάδα κλινικού οφέλους.

1.7.4. Ανάλυση Κόστους-Χρησιμότητας

Η ανάλυση κόστους – χρησιμότητας, αποτελεί την πλέον διαδεδομένη μέθοδο στη φαρμακοοικονομία. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs), τα οποία συνδυάζουν τη διάρκεια και την ποιότητα ζωής σε ένα ενιαίο μέτρο, επιτρέποντας τη σύγκριση παρεμβάσεων μεταξύ διαφορετικών νοσημάτων και θεραπευτικών πεδίων.^{2,59,32}

1.8. Παράμετροι της οικονομικής αξιολόγησης

1.8.1. Η Έννοια του Ποιοτικά Σταθμισμένου Έτους Ζωής

Το ποιοτικά προσαρμοσμένο έτος ζωής αποτελεί το βασικό μέτρο αποτελέσματος στην ανάλυση κόστους-χρησιμότητας, καθώς συνδυάζει σε έναν ενιαίο δείκτη τη διάρκεια και την ποιότητα ζωής. Ένα έτος ζωής σε κατάσταση τέλει υγείας, ισοδυναμεί με ένα QALY, ενώ τα έτη που βιώνονται σε κατάσταση επιβαρυνμένης σταθμίζονται με βάση την αντίστοιχη τιμή χρησιμότητας. Έτσι, μια θεραπεία που παρατείνει τη ζωή κατά δύο έτη σε κατάσταση χρησιμότητας 0,5 παράγει το ίδιο όφελος σε QALY με μια θεραπεία που παρατείνει τη ζωή κατά ένα έτος σε κατάσταση τέλει υγείας. Με τον τρόπο αυτό, τα QALYs επιτρέπουν την ταυτόχρονη αποτίμηση των επιδράσεων μιας παρέμβασης τόσο στην επιβίωση όσο και στην ποιότητα ζωής, αποτελώντας το πλέον καθιερωμένο μέτρο αποτελέσματος στις φαρμακοοικονομικές αξιολογήσεις.

Η βασική αξία του QALY έγκειται στη δυνατότητά του να επιτρέπει συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών νοσημάτων και θεραπευτικών παρεμβάσεων. Με τον τρόπο αυτό, διευκολύνεται η αξιολόγηση εναλλακτικών επιλογών χρηματοδότησης σε επίπεδο συστήματος υγείας. Για παράδειγμα, η αξιολόγηση μιας ογκολογικής θεραπείας

μπορεί να συγκριθεί με εκείνη μιας καρδιολογικής παρέμβασης ή ενός εμβολιαστικού προγράμματος, χρησιμοποιώντας το ίδιο νόμισμα οφέλους. Παρά τις θεωρητικές και ηθικές κριτικές που έχουν διατυπωθεί ιδίως σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις στην αξιολόγηση παρεμβάσεων για ηλικιωμένους ή άτομα με χρόνια αναπηρία, το QALY παραμένει το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο μέτρο αποτελέσματος στις φαρμακοοικονομικές αξιολογήσεις.

1.8.2. Τα Οικονομικά Μοντέλα Λήψης Αποφάσεων στην Υγεία

Τα οικονομικά μοντέλα αποτελούν αναλυτικά εργαλεία της φαρμακοοικονομικής αξιολόγησης, καθώς επιτρέπουν την σύνθεση δεδομένων από διαφορετικές πηγές με σκοπό την εκτίμηση του αναμενόμενου κόστους και των αποτελεσμάτων εναλλακτικών θεραπευτικών στρατηγικών. Η χρήση τους καθίσταται αναγκαία επειδή οι κλινικές μελέτες σπανίως παρέχουν το σύνολο των απαραίτητων πληροφοριών που απαιτούνται για μια ολοκληρωμένη οικονομική αξιολόγηση. Ειδικότερα, οι περισσότερες μελέτες διαθέτουν περιορισμένη διάρκεια παρακολούθησης, και εστιάζουν κυρίως σε ενδιάμεσα κλινικά καταληκτικά σημεία, τα οποία δεν αποτυπώνουν πλήρως τη μακροχρόνια επίδραση μιας παρέμβασης στην υγεία και τους πόρους του συστήματος υγείας. Μέσω των οικονομικών μοντέλων, καθίσταται δυνατή η προβολή των κλινικών αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερο χρονικό ορίζοντα, καθώς και η μετατροπή των ενδιάμεσων σημείων σε τελικά αποτελέσματα, όπως έτη ζωής προσαρμοσμένα ως προς την ποιότητα (Quality Adjusted Life Years -QALYs) .

Τα κυριότερα είδη μοντέλων περιλαμβάνουν τα δέντρα αποφάσεων, τα μοντέλα Markov και το PSM. Τα δέντρα αποφάσεων αποτελούν την πιο απλή μορφή, και είναι κατάλληλα για βραχυπρόθεσμες αναλύσεις με σαφώς καθορισμένα ενδεχόμενα. Αντίθετα, το μοντέλο Markov, χρησιμοποιείται ευρέως, σε χρόνιες νόσους, καθώς προσομοιώνει τη μετάβαση ασθενών μεταξύ διακριτών καταστάσεων υγείας σε διαδοχικούς κύκλους, βάσει προκαθορισμένων πιθανοτήτων μετάβασης. Το διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης, που υιοθετείται στην παρούσα εργασία, εκτιμά την κατανομή των ασθενών στις επιμέρους καταστάσεις υγείας απευθείας από τις καμπύλες επιβίωσης, αποτελώντας τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη προσέγγιση στις ογκολογικές οικονομικές αξιολογήσεις. Η επιλογή του κατάλληλου μοντέλου

εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της νόσου, τους στόχους, καθώς και το χρονικό πλαίσιο της εκάστοτε ανάλυσης.

1.8.3. Σύγκριση Μοντέλων Markov και PSM

Η επιλογή κατάλληλου οικονομικού μοντέλου αποτελεί κρίσιμο στάδιο της φαρμακοοικονομικής αξιολόγησης. Το μοντέλο Markov βασίζεται τη μετάβαση των ασθενών μεταξύ διακριτών καταστάσεων υγείας μέσω προκαθορισμένων πιθανοτήτων μετάβασης, προσφέροντας μεγάλη ευελιξία στην αναπαράσταση σύνθετων. Ωστόσο, η εφαρμογή τους προϋποθέτει τη διαθεσιμότητα αξιόπιστων δεδομένων για τις πιθανότητες αυτές.

Αντίθετα, το PSM εκτιμά την κατανομή των ασθενών απευθείας στις επιμέρους καταστάσεις υγείας από τις καμπύλες επιβίωσης, γεγονός που τα καθιστά κατάλληλα ογκολογικές αναλύσεις. Το μειονέκτημά του είναι ότι οι δύο καμπύλες μοντελοποιούνται ανεξάρτητα, το οποίο μπορεί να επιφέρει δομικές ασυνέπειες κατά την προβολή, οι οποίες απαιτούν προσεκτική διαχείριση. Στην παρούσα μελέτη, επιλέχθηκε το PSM ως το πλέον κατάλληλο.

1.8.4. Προεξόφληση

Η προεξόφληση αποτελεί θεμελιώδη αρχή της οικονομικής αξιολόγησης, καθώς αντικατοπτρίζει τη χρονική προτίμηση της κοινωνίας. Βασική παραδοχή της είναι ότι ένα όφελος ή ένα κόστος που πραγματοποιείται στο μέλλον έχει μικρότερη παρούσα αξία από ένα ισοδύναμο όφελος ή κόστος που πραγματοποιείται σήμερα. Στην περίπτωση του κόστους, η λογική αυτή εδράζεται στην έννοια του κόστους ευκαιρίας του κεφαλαίου: σύμφωνα με την οποία οι πόροι που δεν δαπανώνται άμεσα μπορούν να επενδυθούν και να αποφέρουν απόδοση.

Η προεξόφληση των μελλοντικών οφελών υγείας αποτελεί αντικείμενο θεωρητικής συζήτησης, καθώς συνδέεται με ηθικά ζητήματα που αφορούν την σχετική αξία της υγείας μεταξύ των σημερινών και των μελλοντικών γενεών. . Παρά τις επιφυλάξεις αυτές, η επικρατούσα πρακτική στις οικονομικές αξιολογήσεις, συνιστά την εφαρμογή του ίδιου συντελεστή προεξόφλησης τόσο στα κόστη όσο και στα οφέλη, προκειμένου να διασφαλίζεται η μεθοδολογική συνέπεια των αποτελεσμάτων. Στην παρούσα μελέτη υιοθετήθηκε συντελεστής προεξόφλησης ύψους 3,5%, σύμφωνα με

τις συστάσεις των διεθνών φορέων και κυρίως του NICE και τις διαθέσιμες τεκμηριωμένες προτάσεις για το ελληνικό πλαίσιο. Η επίδραση εναλλακτικών τιμών του επιτοκίου διερευνάται στο πλαίσιο της ανάλυσης ευαισθησίας.

1.8.5. Παραμετρική Προβολή Καμπυλών Επιβίωσης

Η προβολή των καμπυλών επιβίωσης πέραν της περιόδου παρακολούθησης αποτελεί στοιχείο των ογκολογικών οικονομικών αξιολογήσεων, καθώς οι κλινικές μελέτες σπανίως παρακολουθούν τους ασθενείς για ολόκληρη τη διάρκεια της ζωής τους. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του τεχνικού εγγράφου υποστήριξης 14 του NICE (Latimer, 2013) η επιλογή της κατάλληλης παραμετρικής κατανομής πρέπει να βασίζεται στη στρατηγική προσαρμογή, την οπτική αξιολόγηση επιθεώρησης και την κλινική ευλογοφάνεια των προβολών. Η ως επιλογή αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς επηρεάζει άμεσα τις εκτιμήσεις επιβίωσης, τα επιπλέον έτη ζωής και τα αποτελέσματα ανάλυσης κόστους - αποτελεσματικότητας.

1.8.6. Ανάλυση Αβεβαιότητας

Η ανάλυση της αβεβαιότητας αποτελεί βασικό στοιχείο της οικονομικής αξιολόγησης. Οι συνηθέστερες μέθοδοι περιλαμβάνουν: τη μονόδρομη ανάλυση ευαισθησίας, η οποία εξετάζει την επίδραση μεμονωμένων παραμέτρων, και την πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας, η οποία αποτιμά τη συνολική αβεβαιότητα μέσω προσομοιώσεων Monte Carlo. Συμπληρωματικά, η ανάλυση αξίας της πληροφορίας εκτιμά το δυνητικό όφελος από τη συλλογή πρόσθετων δεδομένων και τη μείωση της αβεβαιότητας.

1.8.7. Κατηγορίες Κόστους στην Οικονομική Αξιολόγηση

Η ακριβής κοστολόγηση αποτελεί κρίσιμο στάδιο της αξιόπιστης οικονομικής αξιολόγησης και περιλαμβάνει τη συστηματική αναγνώριση, μέτρηση και αποτίμηση όλων των πόρων που καταναλώνονται σε μια θεραπεία. Η διαδικασία εκκινεί με την αναγνώριση των πόρων που καταναλώνονται σε κάθε στάδιο μια θεραπείας, συνεχίζει με τη μέτρηση των ποσοτήτων τους, και ολοκληρώνεται με την αποτίμησή τους βάσει των κατάλληλου μοναδιαίου κόστους. Στην παρούσα μελέτη,

υιοθετήθηκε η οπτική του τρίτου πληρωτή, η οποία περιλαμβάνει μόνο τα άμεσα ιατρικά κόστη που βαρύνουν το σύστημα υγείας.

Η ταξινόμηση του κόστους αποτελεί βασικό στοιχείο της οικονομικής αξιολόγησης. Το κόστος διακρίνεται άμεσα ιατρικά, άμεσα μη ιατρικά και έμμεσα κόστη. Τα άμεσα ιατρικά κόστη περιλαμβάνουν δαπάνες όπως τα φάρμακα, οι νοσηλείες, οι ιατρικές πράξεις, και οι διαγνωστικές εξετάσεις ενώ τα άμεσα μη ιατρικά αφορούν δαπάνες που σχετίζονται με την νόσο, όπως οι μετακινήσεις των ασθενών. Τα έμμεσα κόστη αντανakλούν κυρίως την απώλεια της παραγωγικότητας λόγω νοσηρότητας ή πρόωρης θνησιμότητας. Στην παρούσα μελέτη, υιοθετείται η οπτική του τρίτου πληρωτή, και ως εκ τούτου λαμβάνονται υπόψη μόνο τα άμεσα ιατρικά κόστη που επιβαρύνουν το ελληνικό σύστημα υγείας.

1.8.8. Η Σημασία της Οπτικής της Ανάλυσης

Η επιλογή της οπτικής της ανάλυσης καθορίζει ποια κόστη και οφέλη θα συμπεριληφθούν στην οικονομική αξιολόγηση. Οι συνηθέστερες προσεγγίσεις είναι η οπτική του τρίτου πληρωτή, του ασθενούς και της κοινωνίας καθεμία από τις οποίες εστιάζει σε διαφορετικές κατηγορίες κόστους και αποτελέσματος.

Στην παρούσα μελέτη υιοθετείται η οπτική του τρίτου πληρωτή, καθώς στόχος είναι η αξιολόγηση της οικονομικής αποδοτικότητας από την πλευρά του Ε.Σ.Υ. Ως εκ τούτου, λαμβάνονται υπόψη μόνο τα κόστη που επιβαρύνουν άμεσα τα συστήματα υγείας.

1.8.9. Το Κόστος Ευκαιρίας ως Θεμέλιο της Οικονομικής Σκέψης στην Υγεία

Θεμελιώδη έννοια της οικονομικής επιστήμης και ιδιαίτερα της οικονομική αξιολόγησης στον τομέα της υγείας αποτελεί το κόστος ευκαιρίας (opportunity cost). Η έννοια αυτή αναφέρεται στην αξία της καλύτερης εναλλακτικής χρήσης των πόρων που εγκαταλείπεται όταν επιλέγεται μια συγκεκριμένη δράση ή επένδυση. Σε ένα σύστημα υγείας με σταθερό προϋπολογισμό, κάθε απόφασης χρηματοδότησης ή αποζημίωσης μιας παρέμβασης συνεπάγεται την αδυναμία διάθεσης των ίδιων πόρων σε άλλες θεραπευτικές ή προληπτικές δραστηριότητες. Υπό την έννοια αυτή, η λήψη αποφάσεων στον τομέα της υγείας δεν αφορά μόνο το άμεσο κόστος μιας

παρέμβασης, αλλά και τα οφέλη που θυσιάζονται από τις μη επιλεγείσες εναλλακτικές χρήσεις διαθέσιμων πόρων,

Η αναγνώριση του κόστους ευκαιρίας ως κεντρικού στοιχείου της κατανομής των πόρων, οδήγησε στην ανάπτυξη της έννοιας του κατωφλίου προθυμίας πληρωμής (willingness-to-pay threshold) , το οποίο χρησιμοποιείται ως σημείο αναφοράς για την αξιολόγηση της οικονομικής αποδοτικότητας. Το κατώφλι αυτό, εκφράζει το μέγιστο ποσό που θεωρείται αποδεκτό να δαπανηθεί για την επίτευξη μιας επιπλέον μονάδας υγειονομικού, συνήθως ενός ποιοτικά σταθμισμένου έτους ζωής (Quality – Adjusted Life Year – QALY) . Όταν ο λόγος οριακού κόστους – αποτελέσματος μιας παρέμβασης βρίσκεται κάτω από το συγκεκριμένο κατώφλι, θεωρείται ότι η παρέμβαση παράγει μεγαλύτερο όφελος υγείας από εκείνο που ενδεχομένως εκτοπίζει μέσω της κατανάλωσης πόρων και συνεπώς, κρίνεται οικονομικά αποδοτική. Αντιθέτως, όταν ο λόγος υπερβαίνει το κατώφλι, η χρηματοδότησή της, ενδέχεται να οδηγήσει σε λιγότερο αποτελεσματική κατανομή των διαθέσιμων πόρων, και σε καθαρή απώλεια υγειονομικού οφέλους σε επίπεδο πληθυσμού.

Η παραπάνω συλλογιστική αποτελεί τη θεωρητική βάση της φαρμακοοικονομικής αξιολόγησης και δικαιολογεί τη χρήση οικονομικών κριτηρίων στη διαδικασία λήψης αποφάσεων για την αποζημίωση και την ένταξη νέων τεχνολογιών υγείας στα συστήματα περίθαλψης. Μέσω της συστηματικής εκτίμησης του κόστους και των κλινικών αποτελεσμάτων των διαθέσιμων εναλλακτικών επιλογών, επιδιώκεται η βέλτιστη αξιοποίηση των περιορισμένων πόρων και η μεγιστοποίηση του συνολικού οφέλους υγείας για τον πληθυσμό.

1.8.10. Τα Ηθικά Ζητήματα της Οικονομικής Αξιολόγησης

Η εφαρμογή οικονομικών κριτηρίων στις αποφάσεις υγείας εγείρει σημαντικά ηθικά ζητήματα, καθώς συνδέεται με την κατανομή περιορισμένων πόρων και την αποτίμηση των οφελών υγείας. Οι επικριτές της οικονομικής αξιολόγησης υποστηρίζουν ότι η υγεία αποτελεί θεμελιώδες κοινωνικό αγαθό που δεν θα έπρεπε να υπόκειται αποκλειστικά σε οικονομικά κριτήρια. Αντίθετα, οι υποστηρικτές της θεωρούν ότι δεδομένης της σπανιότητας των διαθέσιμων πόρων, η οικονομική αξιολόγηση συμβάλλει στη διαφανή και τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων.

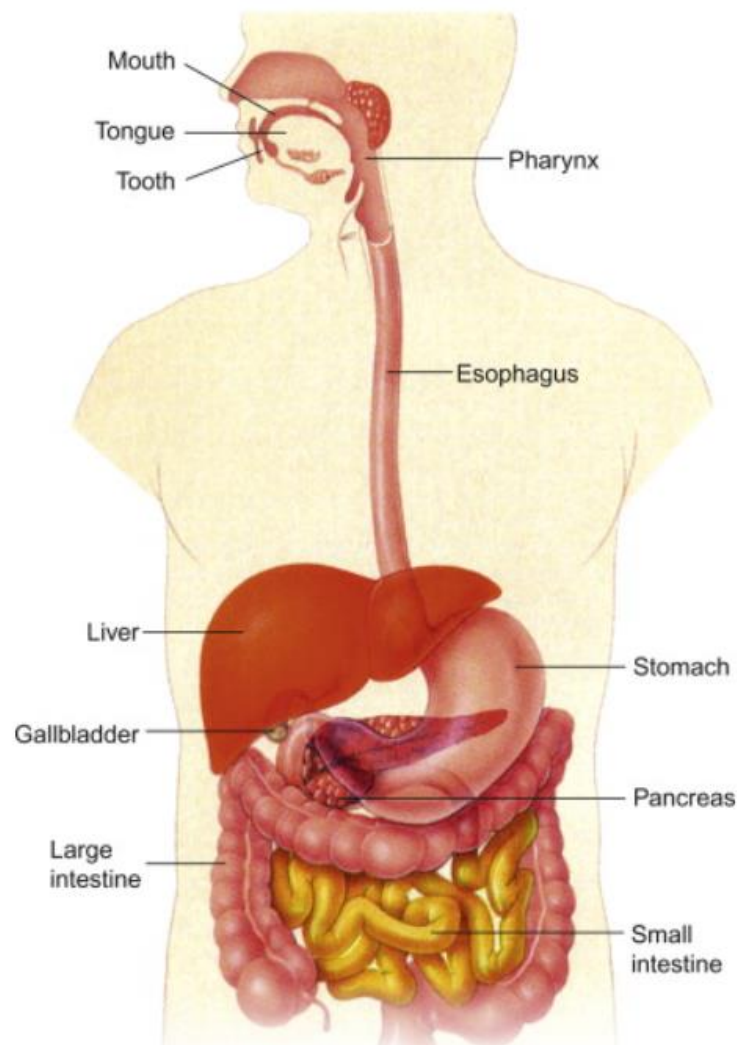
Ένα από τα βασικά ζητήματα αφορά την παραδοχή ότι κάθε ποιοτικά προσαρμοσμένο έτος ζωής, έχει την ίδια αξία ανεξαρτήτως του ατόμου που το αποκτά. Η προσέγγιση αυτή έχει αμφισβητηθεί, καθώς παράγοντες όπως η σοβαρότητα της νόσου, η ηλικία ή η έλλειψη θεραπευτικών εναλλακτικών ενδέχεται να θεωρηθούν κοινωνικά σημαντικοί. Για τον λόγο αυτό, σύγχρονες προσεγγίσεις επιχειρούν να ενσωματώσουν ευρύτερα κριτήρια ισότητας και κοινωνικής αξίας μέσω της στάθμισης των QALYs.^{2,5,60,59,13,26,27}

2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

2.1. Ανατομία και Επιδημιολογία

Το πεπτικό σύστημα αποτελεί ένα σύνθετο σύνολο οργάνων υπεύθυνο για την πρόσληψη, τη μηχανική και χημική επεξεργασία της τροφής, την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών και την αποβολή των περιττών υπολειμμάτων. Εκτείνεται από τη στοματική κοιλότητα έως τον πρωκτό και περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, τον φάρυγγα, τον οισοφάγο, το στομάχι, το λεπτό και το παχύ έντερο, με τη συνδρομή βοηθητικών οργάνων όπως το ήπαρ, το πάγκρεας και η χοληδόχος κύστη.

Εικόνα 2: Ανατομία πεπτικού συστήματος



Ο οισοφάγος είναι ένας μυώδης σωλήνας, μήκους περίπου 25 εκατοστών ο οποίος συνδέει τον φάρυγγα με το στομάχι και διακρίνεται σε αυχενική, θωρακική και κοιλιακή μοίρα. Η κύρια λειτουργία του είναι η μεταφορά της τροφής από το φάρυγγα στο στομάχι με την βοήθεια περισταλτικών κινήσεων χωρίς να έχει την δυνατότητα εκκρίσεων ή απορρόφησης της τροφής. Η ανατομική του δομή, και ιδιαίτερα η απουσία ορογόνου χιτώνα διευκολύνει την πρώιμη τοπική επέκταση του όγκου, γεγονός που συμβάλλει στη δυσμενή πρόγνωση της νόσου ενώ το τοίχωμά του αποτελείται από τον βλεννογόνο, τον υποβλεννογόνιο, τον μυϊκό και τον εξωτερικό χιτώνα.⁵⁶

Ο καρκίνος του οισοφάγου αναπτύσσεται στα κύτταρα τα οποία αποτελούν την εσωτερική επίστρωση του αυλού και εκδηλώνεται κυρίως με δύο διαφορετικούς ιστολογικούς τύπους. Ο πρώτος, ο καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων (ΚΠΚ), προέρχεται από τα λεπτά επίπεδα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν ολόκληρη την εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου και εντοπίζεται κατά κανόνα στο ανώτερο τμήμα του. Ο δεύτερος, το αδενοκαρκίνωμα (ΑΚ), ξεκινά από τα αδενικά κύτταρα και εντοπίζεται συνήθως στο κατώτερο μέρος του οισοφάγου, στην γαστροοισοφαγική συμβολή, συνδεόμενο συχνά με μεταπλαστικές αλλοιώσεις του βλεννογόνου (οισοφάγος Barrett). Καθώς ο όγκος αναπτύσσεται, διηθεί σταδιακά τα στρώματα του τοιχώματος, προκαλώντας στένωση του αυλού και προοδευτική δυσφαγία, αρχικά σε στερεές τροφές και σταδιακά σε υγρά. Σε προχωρημένα στάδια, ο όγκος μπορεί να διηθήσει γειτονικές δομές όπως η τραχεία, η αορτή και θώρακα, οδηγώντας σε σοβαρές επιπλοκές.

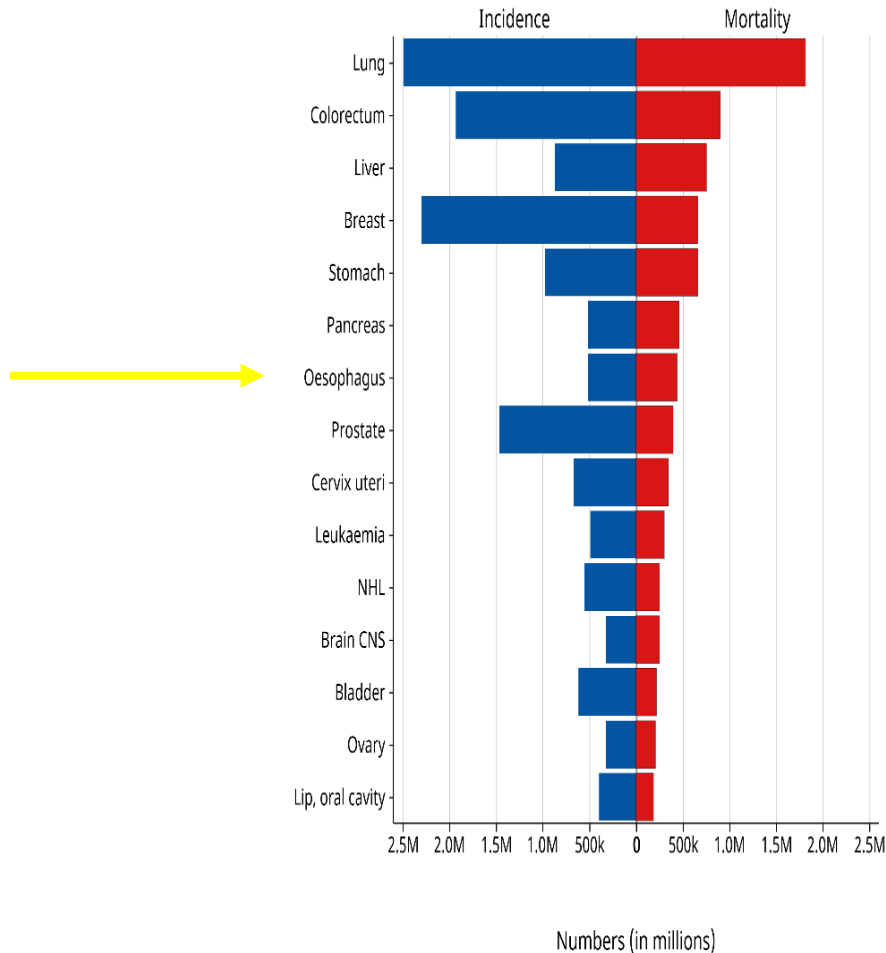
Ο καρκίνος του οισοφάγου αποτελεί τον ενδέκατο συχνότερο καρκίνο παγκοσμίως, με πάνω από 500.000 νέα περιστατικά ετησίως ενώ αποτελεί την έβδομη αιτία θανάτου από καρκίνο. Όπως φαίνεται και από το παρακάτω διάγραμμα, είναι από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους παρουσιάζοντας τα μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας μαζί με τον καρκίνο στο πάγκρεας και πολύ χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης.

Εικόνα 3: Περιστατικά και θνησιμότητα όλων των τύπων καρκίνου σε απόλυτους αριθμούς

Absolute numbers, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022

Continents

(Top 15 cancer sites)



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)
© All Rights Reserved 2026

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

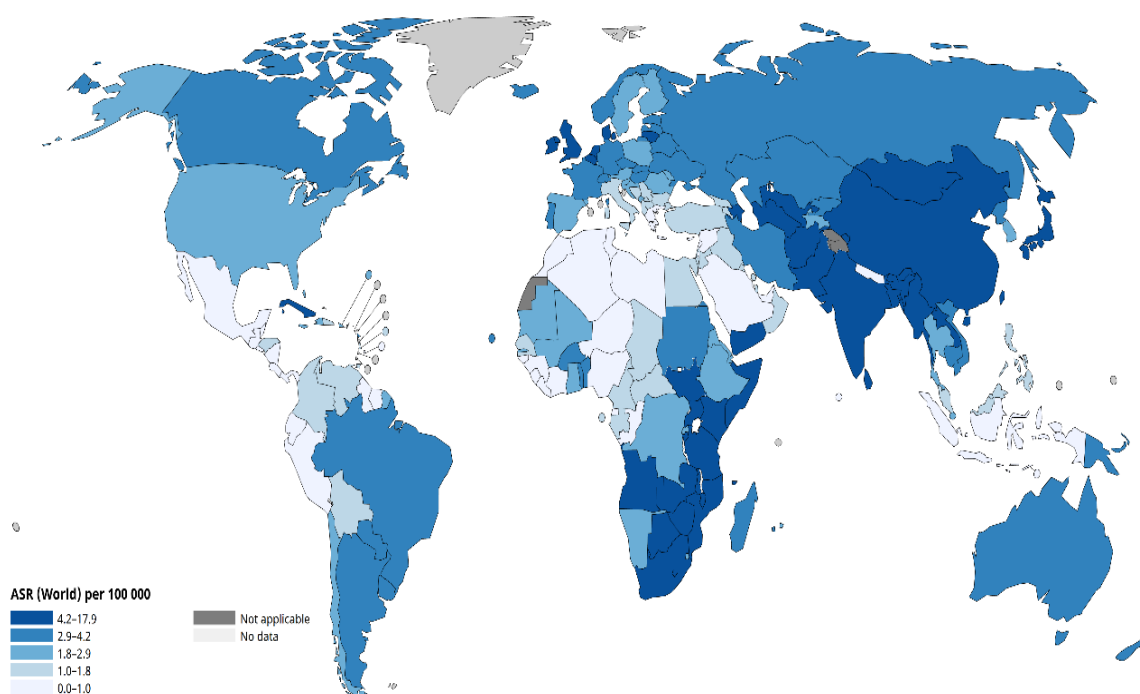
Παρουσιάζει έντονη γεωγραφική διακύμανση, με την υψηλότερη επίπτωση στην Ανατολική Ασία. Οι δύο κύριοι ιστολογικοί τύποι, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι το πλακώδες καρκίνωμα, ο οποίος είναι και ο συχνότερος τύπος παγκοσμίως άμεσα σχετιζόμενος με το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ, και το αδenoκαρκίνωμα, που κάνει την εμφάνισή του κυρίως στη κατώτερη μοίρα και σχετίζεται με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και τον οισοφάγο Barrett. Error! Reference source not found.,15,16,55

2.2. Επιδημιολογικά Δεδομένα σε Παγκόσμια Κλίμακα

Ο καρκίνος του οισοφάγου αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, λόγω της υψηλής θνησιμότητας και της δυσμενούς πρόγνωσής του. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του οισοφάγου αυξάνεται με την ηλικία, με μεγαλύτερη επίπτωση στον ηλικιωμένο πληθυσμό, ενώ στις περισσότερες χώρες η πενταετής επιβίωση μετά τη διάγνωση κυμαίνεται μόλις μεταξύ 10% και 30%. Η επίπτωσή του παρουσιάζει σημαντικές γεωγραφικές διαφοροποιήσεις, με υψηλότερα ποσοστά στην Ασία, ενώ στις δυτικές χώρες παρατηρείται αυξανόμενη συχνότητα του αδενοκαρκινώματος. Επιπλέον, η νόσος εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Στα παρακάτω γραφήματα τα οποία προέρχονται από τους διαδραστικούς χάρτες του WHO, παρουσιάζεται η επιδημιολογία του καρκίνου του οισοφάγου παγκοσμίως καθώς και η συχνότητα εμφάνισης και η θνησιμότητα σε απόλυτους αριθμούς ανά φύλο.⁵⁴

Εικόνα 4: Παγκόσμιος χάρτης περιστατικών καρκίνου του οισοφάγου ανά 100.000

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022
Oesophagus



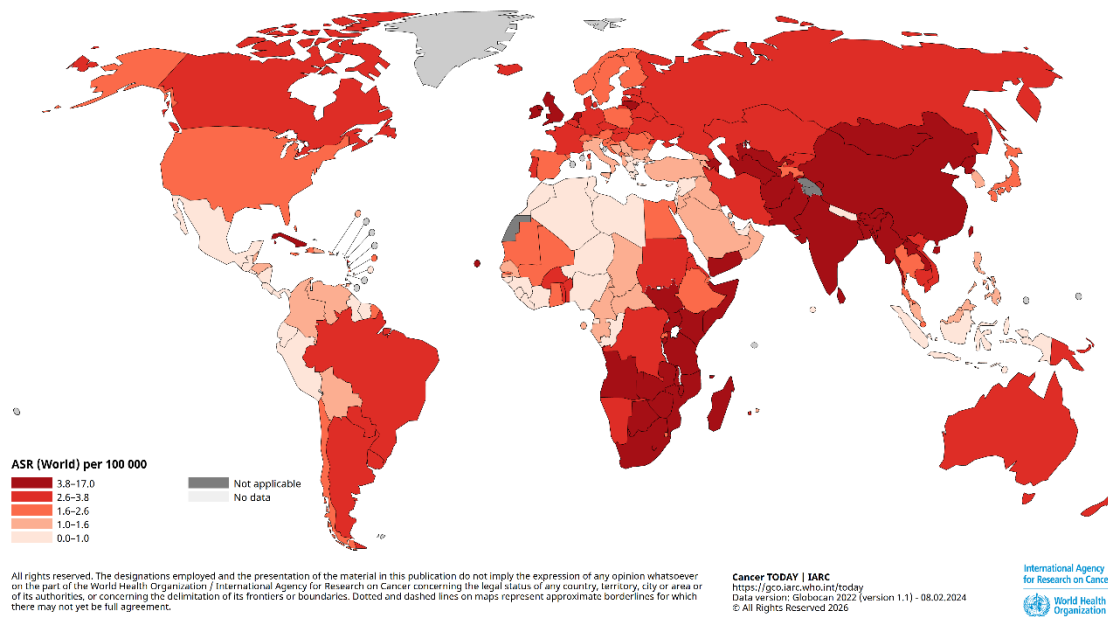
All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Cancer TODAY | IARC
<https://gco.iarc.who.int/today>
Data version: Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024
© All Rights Reserved 2026

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

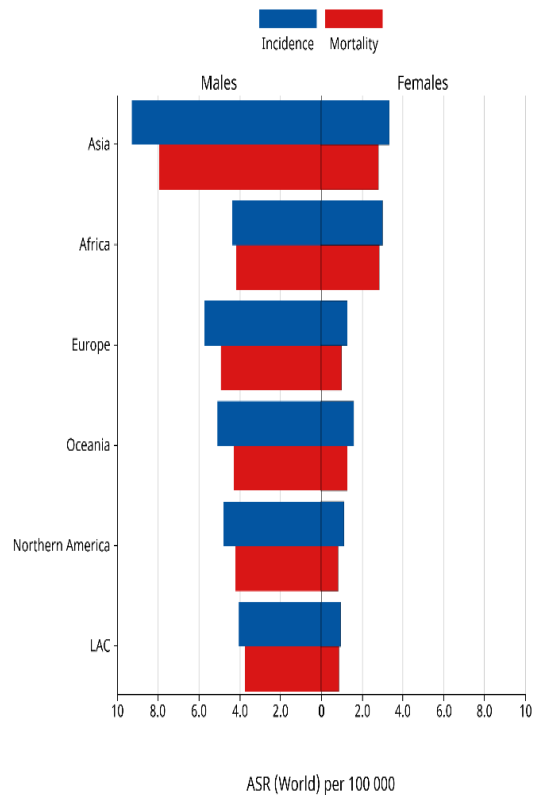
Εικόνα 5: Παγκόσμιος χάρτης θανάτων από καρκίνο του οισοφάγου ανά 100.000

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Mortality, Both sexes, in 2022
Oesophagus



Εικόνα 6: Περιστατικά και θάνατοι από καρκίνο του οισοφάγου ανά φύλο

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Males and Females, in 2022
Oesophagus
Continents



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)
© All Rights Reserved 2026

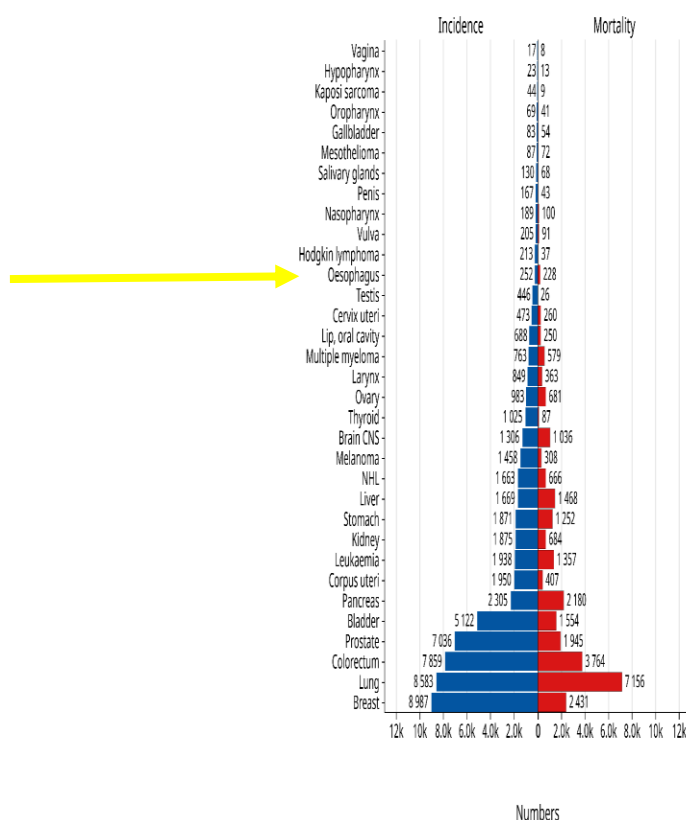
International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

2.3. Επιδημιολογικά Δεδομένα για την Ελλάδα

Στην Ελλάδα, ο καρκίνος του οισοφάγου εμφανίζει χαμηλότερη επίπτωση σε σύγκριση με περιοχές υψηλού κινδύνου, ωστόσο, εξακολουθεί να χαρακτηρίζεται από δυσμενή πρόγνωση λόγω της συχνής διάγνωσης σε προχωρημένο στάδιο. Παράγοντες όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η αυξανόμενη συχνότητα της παχυσαρκίας επηρεάζουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, αναδεικνύοντας τη σημασία των παρεμβάσεων πρόληψης και προαγωγής της υγείας. Συγκεκριμένα όπως βλέπουμε από το παρακάτω διάγραμμα, το 2022 υπήρξαν 252 νέες περιπτώσεις καρκίνου του οισοφάγου καθώς και 228 νέοι θάνατοι γεγονός που αποδεικνύει την ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση του συγκεκριμένου καρκίνου.

Εικόνα 7: Περιστατικά και θάνατοι από όλους τους καρκίνους στην Ελλάδα

Absolute numbers, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022
Greece



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version: Globocan 2022 (version 1.1)
© All Rights Reserved 2026

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

2.4. Παράγοντες Κινδύνου και Πρόληψη

Οι παράγοντες κινδύνου διαφέρουν μεταξύ των δύο κύριων ιστολογικών τύπων του καρκίνου του οισοφάγου. Το πλακώδες καρκίνωμα σχετίζεται κυρίως με το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ ενώ το αδenoκαρκίνωμα από την άλλη σχετίζεται κυρίως με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, την παχυσαρκία και τον οισοφάγο Barrett.

2.4.1. Καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων του οισοφάγου (ΚΠΚ)

Κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ

Το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ αποτελούν τους πλέον τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου για ΚΠΚ. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι η μεγάλη διάρκεια, η υψηλή κατανάλωση, καθώς και η αλληλεπίδραση μεταξύ καπνίσματος και αλκοόλ μπορούν να αυξήσουν σημαντικά τον κίνδυνο ΚΠΚ. Η συνδυαστική δράση τους λειτουργεί πολλαπλασιαστικά: το αλκοόλ δρα ως διαλύτης που διευκολύνει τη διείσδυση των καρκινογόνων ουσιών του καπνού στο βλεννογόνο του οισοφάγου, ενώ ταυτόχρονα ο μεταβολισμός της αιθανόλης παράγει ακεταλδεΐδη, η οποία αποτελεί αναγνωρισμένο καρκινογόνο.

Στις δυτικές χώρες, η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα αποτελούν τους κύριους παράγοντες κινδύνου για ΚΠΚ, οδηγώντας σε επταπλάσια αύξηση του κινδύνου για τους καπνιστές. Ωστόσο, σε περιοχές υψηλού κινδύνου της Κίνας, ο καπνός και το αλκοόλ δεν φαίνεται να παίζουν τον ίδιο ρόλο στα πληθυσμιακά ποσοστά ΚΠΚ. Αυτό υποδηλώνει ότι σε ορισμένους πληθυσμούς κυριαρχούν άλλοι, μη παραδοσιακοί, παράγοντες

Διατροφικοί παράγοντες

Η χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών καθώς και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο αποτελούν εδραιωμένους παράγοντες κινδύνου για το ΚΠΚ. Η υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της αποφυγής μουχλιασμένων τροφών και της αυξημένης κατανάλωσης φρέσκων φρούτων και λαχανικών, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου. Η κατανάλωση πολύ ζεστών ροφημάτων (π.χ. τσάι σε θερμοκρασία άνω των 65°C) αποτελεί επίσης αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου, καθώς η επαναλαμβανόμενη θερμική βλάβη

του βλεννογόνου προκαλεί χρόνια φλεγμονή και αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η κατανάλωση νερού από πηγάδια ή επιφανειακά ύδατα, η αλμυρή δίαιτα, καθώς και το θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου αποτελούν κοινούς παράγοντες κινδύνου που ταυτοποιήθηκαν σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου στην Κίνα.

Περιβαλλοντικοί και επαγγελματικοί παράγοντες

Σε ορισμένες περιοχές, η έκθεση σε σόμπες που λειτουργούν με καύση ξύλου αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου, μαζί με το κάπνισμα και τη διαβίωση σε αγροτικές περιοχές. Η έκθεση σε φυτοφάρμακα αναγνωρίστηκε ως ουσιαστικός παράγοντας κινδύνου για χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, μια πρόδρομη βλάβη που ενδέχεται να οδηγήσει σε ΚΠΚ. Η εισπνοή πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (PAHs) από ρυπασμένο αέρα εσωτερικών χώρων, ιδιαίτερα σε αγροτικές κοινότητες με ανεπαρκή εξαερισμό, συμβάλλει στη χρόνια φλεγμονή του οισοφαγικού επιθηλίου.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τη γενετική προδιάθεση, όπως μεταλλάξεις σε ογκοκατασταλτικά γονίδια (π.χ. P53) που βοηθούν στην κυτταρική απόπτωση. Επιπλέον, η γαστρική ατροφία, οι λοιμώξεις από HPV και HIV, καθώς και μεταβολικές διαταραχές, όπως η ανεπάρκεια του ενζύμου ALDH2 και οι διαταραχές του μεταβολισμού των ρετινοειδών, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΚ. Τέλος, άλλοι παράγοντες όπως η αχαλασία οισοφάγου, η έκθεση σε ακτινοβολία καθώς και το ιστορικό καρκίνων κεφαλής και τραχήλου αναφέρονται επίσης ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου.

2.4.2. Αδενοκαρκίνωμα (ΑΚ)

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (GERD) και οισοφάγος Barrett

Η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος αποτελεί αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για ΑΚ. Η χρόνια έκθεση του πλακώδους επιθηλίου του κατώτερου οισοφάγου σε γαστρικό οξύ και χολικά οξέα οδηγεί σε μεταπλασία, μια κατάσταση γνωστή ως οισοφάγος Barrett. Ο οισοφάγος Barrett αποτελεί τη σημαντικότερη προκαρκινική βλάβη για ΑΚ, καθώς μπορεί να εξελιχθεί τελικά σε διηθητικό ΑΚ. Ο

κίνδυνος μετατροπής εξαρτάται από τη διάρκεια, τη σοβαρότητα και τη συχνότητα της παλινδρόμησης.

Παχυσαρκία και μεταβολικοί παράγοντες.

Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΑΚ. Η σπλαγγική παχυσαρκία, ειδικότερα, αυξάνει τον ενδοκοιλιακή πίεση, ευνοεί τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, και παράγει χρόνια φλεγμονώδες περιβάλλον.^{17,18,19}

2.5. Παθοφυσιολογία και Μοριακή Βάση

Η ανάπτυξη του καρκίνου του οισοφάγου αποτελεί διαδικασία πολλών σταδίων που χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση γενετικών και μοριακών αλλοιώσεων. Στο πλακώδες καρκίνωμα, προηγείται συνήθως η δυσπλασία του βλεννογόνου, η οποία εξελίσσεται σε καρκίνωμα *in situ* και τελικά σε διηθητικό καρκίνωμα ενώ στο αδενοκαρκίνωμα, η εξέλιξη συνδέεται με τον οισοφάγο Barrett και την χρόνια γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της νόσου έχει συμβάλει στην ανάπτυξη νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπως οι στοχευμένες θεραπείες και ανοσοθεραπείες.^{15,16}

2.6. Σταδιοποίηση κατά το σύστημα TNM(Tumor-Nodes-Metastasis)

Η σταδιοποίηση (staging) είναι η διαδικασία μέσω της οποίας οι ιατροί εκτιμούν πόσος καρκίνος υπάρχει στο σώμα ενός ασθενούς και πού ακριβώς εντοπίζεται. Το αποτέλεσμα αυτής της αξιολόγησης εκφράζεται ως το «στάδιο» της νόσου, και αποτελεί μία από τις πιο κρίσιμες πληροφορίες τόσο για τον θεράποντα ιατρό όσο και για τον ίδιο τον ασθενή.

Στην πλειονότητα των καρκίνων, οι ιατροί χρειάζεται να γνωρίζουν πόσο έχει εξαπλωθεί η νόσος προκειμένου να καθορίσουν τις βέλτιστες θεραπευτικές επιλογές. Για παράδειγμα, σε πρώιμα στάδια η θεραπεία εκλογής μπορεί να είναι η χειρουργική εξαίρεση ή η ακτινοθεραπεία, ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια ενδέχεται να απαιτηθούν συστηματικές θεραπείες που δρουν σε ολόκληρο τον οργανισμό — όπως η χημειοθεραπεία, η στοχευμένη θεραπεία ή η ανοσοθεραπεία.

Πέρα από τον σχεδιασμό της θεραπείας, το στάδιο βοηθά τους ιατρούς να εκτιμήσουν την πρόγνωση, δηλαδή την πιθανή πορεία της νόσου και τις πιθανότητες

ανταπόκρισης στη θεραπεία. Γενικά, καρκίνοι του ίδιου τύπου και σταδίου τείνουν να έχουν παρόμοια προοπτική. Ωστόσο, κάθε ασθενής αποτελεί ξεχωριστή περίπτωση, και πολλοί άλλοι παράγοντες — όπως η ηλικία, η γενική κατάσταση υγείας, τα μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου και η ανταπόκριση στη θεραπεία — επηρεάζουν επίσης το τελικό αποτέλεσμα.

Η σταδιοποίηση λειτουργεί ταυτόχρονα ως κοινή γλώσσα μεταξύ των ιατρών: επιτρέπει σε διαφορετικές ειδικότητες και κέντρα να επικοινωνούν με ακρίβεια σχετικά με την έκταση της νόσου ενός ασθενούς, διευκολύνοντας τη διεπιστημονική συνεργασία.

Ωστόσο, δεν ταξινομούνται σε στάδια όλοι οι καρκίνοι. Για παράδειγμα, οι λευχαιμίες είναι καρκίνοι του αίματος και, συνεπώς, συνήθως έχουν ήδη εξαπλωθεί σε όλο το σώμα όταν γίνεται η διάγνωση. Γι' αυτό, οι περισσότερες μορφές λευχαιμίας δεν σταδιοποιούνται με τον ίδιο τρόπο όπως οι καρκίνοι που σχηματίζουν όγκους.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι συστημάτων που χρησιμοποιούνται για τη σταδιοποίηση του καρκίνου, αλλά το πιο κοινό και χρήσιμο σύστημα σταδιοποίησης για τους περισσότερους τύπους καρκίνου είναι το σύστημα TNM.

Συγκεκριμένα στον καρκίνο του οισοφάγου η σταδιοποίηση βασίζεται στο σύστημα TNM της όγδοης έκδοσης, το οποίο περιγράφει την έκταση της νόσου και καθοδηγεί τη θεραπευτική αντιμετώπιση και αξιολογεί τρεις βασικές παραμέτρους.

T (Tumor): Αφορά τον βαθμό διείσδυσης του όγκου στα στρώματα του οισοφαγικού τοιχώματος — δηλαδή πόσο βαθιά έχει αναπτυχθεί ο καρκίνος τοπικά.

N (Nodes): Αφορά την προσβολή ή μη των γειτονικών λεμφαδένων, καθώς και την έκταση αυτής της προσβολής.

M (Metastasis): Αφορά την παρουσία ή απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, δηλαδή εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε όργανα ή ιστούς εκτός της αρχικής εστίας.

Στα αρχικά στάδια, η νόσος μπορεί να αντιμετωπιστεί με χειρουργική εξαίρεση, ενώ στα προχωρημένα και μεταστατικά στάδια η αντιμετώπιση είναι κυρίως παρηγορητική, με στόχο την παράταση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας

ζωής. Δυστυχώς, η πλειονότητα των ασθενών διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο, γεγονός που συντείνει στη δυσμενή συνολικά πρόγνωση της νόσου.

Πίνακας 1: Αναλυτική σταδιοποίηση του καρκίνου του οισοφάγου

Στάδιο 0	Παρουσία έντονων μη φυσιολογικών κυττάρων στην εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου	T	Καρκίνωμα in-situ/δυσπλασία υψηλού βαθμού (Tis)
		N	Απουσία μετάστασης στους λεμφαδένες της περιοχής(N0)
		M	Απουσία μετάστασης σε απομακρυσμένη περιοχή(M0)
Στάδιο IA	Παρουσία έντονων μη φυσιολογικών κυττάρων στην εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου	T	Διήθηση σε βασική μεμβράνη η βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα (T1a)
		N	Απουσία μετάστασης στους λεμφαδένες της περιοχής (N0)
		M	Απουσία μετάστασης σε απομακρυσμένη περιοχή (M0)
Στάδιο IB	Παρουσία έντονων μη φυσιολογικών κυττάρων στην εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου	T	Διήθηση στον υποβλεννογόνο χιτώνα (T1b)
		N	Απουσία μετάστασης στους λεμφαδένες της περιοχής (N0)
		M	Απουσία μετάστασης σε απομακρυσμένη περιοχή (M0)
Στάδιο IIA	Παρουσία έντονων μη φυσιολογικών κυττάρων στην εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου	T	Διήθηση στον μυϊκό χιτώνα (T2)
		N	Απουσία μετάστασης στους λεμφαδένες της περιοχής (N0)

		M	Απουσία μετάστασης σε απομακρυσμένη περιοχή (M0)
Στάδιο IIB	Παρουσία έντονων μη φυσιολογικών κυττάρων στην εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου	T	- Διήθηση σε βασική μεμβράνη, βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα ή υποβλεννογόνιο χιτώνα (T1) - Διήθηση σε περιοισοφαγικό ιστό (T2)
		N	- Απουσία μετάστασης στους λεμφαδένες της περιοχής (N0) - μετάσταση σε 1-2 λεμφαδένες της περιοχής (N1)
		M	Απουσία μετάστασης σε απομακρυσμένη περιοχή (M0)
Στάδιο IIIA	Παρουσία έντονων μη φυσιολογικών κυττάρων στην εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου	T	- Διήθηση σε βασική μεμβράνη, βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα ή υποβλεννογόνιο χιτώνα (T1) - Διήθηση σε μυϊκό χιτώνα (T2)
		N	- μετάσταση σε 1-2 λεμφαδένες της περιοχής (N1) - μετάσταση σε 3-6 λεμφαδένες της περιοχής (N2)
		M	Απουσία μετάστασης σε απομακρυσμένη περιοχή (M0)
Στάδιο IIIB	Παρουσία έντονων μη φυσιολογικών κυττάρων στην εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου	T	- Διήθηση σε μυϊκό χιτώνα (T2) - Διήθηση σε περιοισοφαγικό ιστό (T3) - Διήθηση σε υπεζωκότα, το περικάρδιο, την άζυγο φλέβα, το διάφραγμα ή το περιτόναιο (T4a)

		N	• Απουσία μετάστασης στους λεμφαδένες της περιοχής (N0) • μετάσταση σε 1-2 λεμφαδένες της περιοχής (N1) • μετάσταση σε 3-6 λεμφαδένες της περιοχής (N2)
		M	• Απουσία μετάστασης σε απομακρυσμένη περιοχή (M0)
Στάδιο IVA	Παρουσία έντονων μη φυσιολογικών κυττάρων στην εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου	T	• Καρκίνωμα in-situ/δυσπλασία υψηλού βαθμού (Tis) • Διήθηση σε βασική μεμβράνη, βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα ή υποβλεννογόνιο χιτώνα (T1) • Διήθηση σε μυϊκό χιτώνα (T2) • Διήθηση σε περιοισοφαγικό ιστό (T3) • Διήθηση σε υπεζωκότα, το περικάρδιο, την άζυγο φλέβα, το διάφραγμα ή το περιτόναιο (T4a) • Διήθηση σε άλλες δομές όπως αορτή, σπονδυλικά σώματα ή τραχεία (T4b)
		N	• Απουσία μετάστασης στους λεμφαδένες της περιοχής (N0) • μετάσταση σε 1-2 λεμφαδένες της περιοχής (N1) • μετάσταση σε 3-6 λεμφαδένες της περιοχής (N2) • μετάσταση σε ≥ 7 λεμφαδένες της περιοχής (N3)

		M	Απουσία μετάστασης σε απομακρυσμένη περιοχή (M0)
Στάδιο IVB	Παρουσία έντονων μη φυσιολογικών κυττάρων στην εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου	T	- Καρκίνωμα in-situ/δυσπλασία υψηλού βαθμού (Tis) - Διήθηση σε βασική μεμβράνη, βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα ή υποβλεννογόνιο χιτώνα (T1) - Διήθηση σε μυϊκό χιτώνα (T2) - Διήθηση σε περιοισοφαγικό ιστό (T3) - Διήθηση σε παρακείμενες δομές
		N	- Απουσία μετάστασης στους λεμφαδένες της περιοχής (N0) - μετάσταση σε 1-2 λεμφαδένες της περιοχής (N1) - μετάσταση σε 3-6 λεμφαδένες της περιοχής (N2) - μετάσταση σε ≥ 7 λεμφαδένες της περιοχής (N3)
		M	Μετάσταση σε απομακρυσμένη περιοχή (M1)

Ο παραπάνω πίνακας συνοψίζεται στα εξής στάδια:

- Στάδιο 1: Επέκταση του καρκίνου μόνο μέχρι την παχιά μυϊκή στιβάδα του οισοφάγου.
- Στάδιο 2: Επέκταση του καρκίνου πέρα της μυϊκής στιβάδας και σε ένα ή δύο λεμφαδένες της περιοχής.
- Στάδιο 3: Επέκταση του καρκίνου εκτός του εξωτερικού στρώματος στο τοίχωμα του οισοφάγου και σε άλλους ιστούς της περιοχής. Επέκταση σε αρκετούς λεμφαδένες της περιοχής χωρίς όμως επέκταση σε άλλα όργανα.

- Στάδιο 4: Εκτεταμένη επέκταση του καρκίνου σε ιστούς και όργανα και άλλα μέρη του σώματος.

Στην παρούσα ανάλυση εξετάζεται ο πληθυσμός σταδίου IVB (μεταστατική νόσος) και τοπικά προχωρημένης ανεγχείρητης νόσου, σύμφωνα με τα κριτήρια της KEYNOTE-590.

Η πλειονότητα των ασθενών με καρκίνο οισοφάγου διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, γεγονός που εξηγεί τη ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση της νόσου. Η απουσία πρώιμων συμπτωμάτων, και η έλλειψη οργανωμένου προσυμπτωματικού ελέγχου, συμβάλλουν στην καθυστέρηση της διάγνωσης. Στο μεταστατικό στάδιο, το οποίο αποτελεί το αντικείμενο της παρούσας ανάλυσης, η θεραπεία είναι παρηγορητική και η εισαγωγή της ανοσοθεραπείας έχει προσφέρει κλινικά σημαντική, αλλά περιορισμένη σε απόλυτους όρους, βελτίωση της επιβίωσης. ^{Error! Reference source not found.,20}

2.7. Πρόληψη και Προσυμπτωματικός Έλεγχος Καρκίνου

Η πρόληψη του καρκίνου αποτελείται ουσιαστικά από τρία επίπεδα. Η πρωτογενής πρόληψη στοχεύει στην αποτροπή εμφάνισης της νόσου μέσω της μείωσης ή της εξάλειψης των παραγόντων κινδύνου, όπως η διακοπή του καπνίσματος, ο περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ, η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους και η υιοθέτηση υγιεινής διατροφής. Η δευτερογενής πρόληψη αφορά στην έγκαιρη ανίχνευση της νόσου σε προσυμπτωματικό στάδιο, όπου οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι πιο αποτελεσματικές, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την ενδοσκοπική παρακολούθηση ασθενών με οισοφάγο Barrett.

Τέλος, η τριτογενής πρόληψη, στοχεύει στον περιορισμό των επιπλοκών και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών μέσω θεραπευτικών παρεμβάσεων και παρηγορητικής φροντίδας. Σε αντίθεση με άλλους τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και του παχέος εντέρου, δεν υφίσταται οργανωμένο πρόγραμμα πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο οισοφάγου, γεγονός που συντείνει στη συχνή διάγνωση της νόσου σε προχωρημένο στάδιο και στη δυσμενή της πρόγνωση. ^{14,Error! Reference source not found.}

2.8. Συμπτωματολογία και Ποιότητα Ζωής στον Καρκίνο Οισοφάγου

Ο καρκίνος του οισοφάγου χαρακτηρίζεται από ύπουλη έναρξη, γεγονός που συχνά οδηγεί σε καθυστερημένη διάγνωση. Η δυσφαγία, ήτοι η δυσκολία στην κατάποση, η οποία αρχικά αφορά στερεές τροφές και προοδευτικά επεκτείνεται και στις υγρές αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα, ενώ η απώλεια βάρους αποτελεί επίσης συχνή, και αποδίδεται τόσο στη μειωμένη πρόσληψη τροφής όσο και στον καταβολισμό της νόσου.

Πέραν της δυσφαγίας και της απώλειας βάρους είναι πιθανό ως σύμπτωμα και ο οπισθοστερνικός πόνος, η οδυνοφαγία, η βραχνάδα της φωνής σε περίπτωση διήθησης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, και ο βήχας ή οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού σε περίπτωση τραχειοοισοφαγικού συριγγίου. Η διάγνωση βασίζεται στην ενδοσκόπηση με λήψη βιοψιών, ενώ η σταδιοποίηση πραγματοποιείται με απεικονιστικές εξετάσεις όπως αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας, ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα για την εκτίμηση του βάθους διήθησης και της λεμφαδενικής συμμετοχής, και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων για τον αποκλεισμό απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Η ποιότητα ζωής αποτελεί βασικό παράγοντα της αξιολόγησης των θεραπειών του καρκίνου του οισοφάγου, τόσο από κλινική όσο και από οικονομική άποψη. Ειδικότερα, η νόσος επιβαρύνει την ποιότητα ζωής κυρίως εξαιτίας της δυσφαγίας που προκαλεί, η οποία περιορίζει τη σίτιση και οδηγεί σε υποθρεψία, καθώς και απώλεια βάρους. Επιπρόσθετα συμπτώματα όπως ο πόνος, η κόπωση, η δύσπνοια και οι ψυχολογικές επιπτώσεις της διάγνωσης μιας απειλητικής για τη ζωή νόσου, επιβαρύνουν τη συνολική λειτουργικότητα και την κατάσταση της υγείας των ασθενών.

Η μέτρηση της ποιότητας της ζωής πραγματοποιείται μέσω γενικών ή ειδικών σταθμισμένων ερωτηματολογίων αναφορικά με τη νόσο. Στο πλαίσιο των οικονομικών αξιολογήσεων, οι τιμές ποιότητας ζωής μετατρέπονται σε τιμές χρησιμότητας, και ενσωματώνονται στον υπολογισμό των ποιοτικά προσαρμοσμένων ετών ζωής (QALYs). Στην παρούσα μελέτη, οι τιμές χρησιμότητας για τις καταστάσεις της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη και εξέλιξης της νόσου αντλήθηκαν

από δημοσιευμένα δεδομένα, διασφαλίζοντας έτσι την καταλληλότητα και τη συνάφειά τους. Η διαφορά των τιμών χρησιμότητας μεταξύ των δύο καταστάσεων, (0,741 για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη έναντι 0,581 για την εξέλιξη), αποτυπώνει τη σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής με την εξέλιξη της νόσου και αναδεικνύει τη σημασία της παράτασης της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη.^{16,34}

2.9. Θεραπευτικές προσεγγίσεις στον καρκίνο του οισοφάγου

Πριν από τη θεραπεία, η αντιμετώπιση εξατομικεύεται με βάση το μέγεθος και την τοποθεσία του όγκου, το στάδιο της νόσου δηλαδή πόσο έχει προχωρήσει, καθώς και τη γενική υγεία και τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς. Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές συζητούνται διεξοδικά με τον ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη τις προτιμήσεις και τις ανάγκες του. Η θεραπευτική στρατηγική καθορίζεται μέσω ενός ογκολογικού συμβουλίου, όπου συμμετέχουν επαγγελματίες υγείας από διαφορετικές ειδικότητες, όπως ογκολόγοι, γαστρεντερολόγοι, χειρουργοί, ακτινοθεραπευτές ογκολόγοι, νοσηλευτές και διαιτολόγοι. Μέσω της διεπιστημονικής συνεργασίας και της ανταλλαγής γνώσεων, διασφαλίζεται η βέλτιστη και ολοκληρωμένη φροντίδα για τον ασθενή. Τελικά, κάθε ασθενής ακολουθεί ένα εξατομικευμένο θεραπευτικό πλάνο, προσαρμοσμένο στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου και στις προσωπικές του ανάγκες. Ο συγκεκριμένος τρόπος διαχείρισης της θεραπείας με την συμπερίληψη του ασθενούς στις θεραπευτικές επιλογές βοηθάει τον ασθενή στην ψυχολογική διαχείριση της ασθένειας κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε περιπτώσεις καρκίνου.

2.9.1. Χειρουργική αφαίρεση (εκτομή)

Σκοπός της χειρουργικής εκτομής είναι η πλήρης αφαίρεση του όγκου μαζί με ένα περιθώριο υγιούς ιστού, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής. Ωστόσο, η χειρουργική δεν αποτελεί εφικτή επιλογή για όλους τους ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου κατά κανόνα, δεν ενδείκνυται σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου. Η επιλογή του τύπου επέμβασης καθορίζεται από το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η νόσος κατά τη διάγνωση.

- Ενδοσκοπική εκτομή βλεννογόνου όπου ο όγκος αφαιρείται με ενδοσκόπιο μέσω του οισοφάγου και χρησιμοποιείται σε πρώιμα στάδια.

- Οισοφαγεκτομή κατά την οποία αφαιρείται τμήμα του οισοφάγου.
- Ολική οισοφαγεκτομή όπου αφαιρείται όλος ο οισοφάγος.

Κατά τη διάρκεια της οισοφαγεκτομής, πραγματοποιείται ταυτόχρονα αφαίρεση των επιχώριων λεμφαδένων, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η εκτομή είναι πλήρης και τα όρια ελεύθερα νόσου. Η επέμβαση μπορεί να διενεργηθεί είτε με ανοιχτό χειρουργείο είτε λαπαροσκοπικά, ανάλογα με το μέγεθος και τη θέση του όγκου, καθώς και την κρίση της χειρουργικής ομάδας.

Μετά την οισοφαγεκτομή, συχνά απαιτείται αναδημιουργία του πεπτικού σωλήνα. Στην περίπτωση μερικής εκτομής, ο χειρουργός ανασύρει τον στόμαχο προς τα επάνω και τον συνδέει με το εναπομείναν υγιές τμήμα του οισοφάγου. Στην περίπτωση ολικής οισοφαγεκτομής, ο στόμαχος ή ενίοτε ένα τμήμα του εντέρου χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο του οισοφάγου και τοποθετείται εντός της θωρακικής κοιλότητας.

Οι μεταβολές αυτές στην ανατομία και τη λειτουργία του πεπτικού συστήματος αποτελούν μία από τις πιο σημαντικές μακροχρόνιες συνέπειες της οισοφαγεκτομής, με δυνητική επίπτωση τόσο στη σωματική όσο και στην ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς.

2.9.2. Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία βασίζεται στη χρήση φαρμάκων που στοχεύουν στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και αποτελεί βασικό θεραπευτικό εργαλείο τόσο για τον τοπικά προχωρημένο όσο και για τον μεταστατικό καρκίνο του οισοφάγου. Συχνά χορηγείται σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, μια προσέγγιση γνωστή ως χημειοακτινοθεραπεία. Μερικά από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι τα εξής:

- 5- Φθοριοουρακίλη (5-FU)
- Καπεσιταμίνη
- Καρβοπλατίνη
- Σισπλατίνη
- Δοσεταξέλη
- Ιρινοτεκάνη
- Οξαλιπλατίνη

- Πακλιταξέλη
- Τριφλουριδίνη και Τιπρακίλη

Ωστόσο, δεν είναι όλα τα χημειοθεραπευτικά σχήματα κατάλληλα για κάθε ασθενή. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να μην είναι σε θέση να ανεχθούν συγκεκριμένους παράγοντες λόγω συννοσηρότητας ή μειωμένης λειτουργικής κατάστασης. Για τον λόγο αυτόν, ο θεράπων ιατρός αξιολογεί τη γενική κατάσταση της υγείας και τη φυσική αντοχή του ασθενούς πριν επιλέξει το καταλληλότερο θεραπευτικό σχήμα.

2.9.3. Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία αξιοποιεί ιονίζουσα ακτινοβολία υψηλής ενέργειας με στόχο την πρόκληση βλαβών στο DNA των καρκινικών κυττάρων, οδηγώντας τα σε κυτταρικό θάνατο. Στο πλαίσιο της θεραπείας του καρκίνου του οισοφάγου, η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται κατά κανόνα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δηλαδή ως χημειοακτινοθεραπεία — παρά ως αυτόνομη θεραπευτική μέθοδος.

2.9.4. Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια θεραπευτική προσέγγιση που στοχεύει στην αναστολή των μηχανισμών μέσω των οποίων ο καρκίνος αποφεύγει την ανοσολογική επιτήρηση του οργανισμού. Με τον τρόπο αυτό, το ανοσοποιητικό σύστημα επανακτά την ικανότητά του να αναγνωρίζει και να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα.

Η πεμπρολιζουμάμπη και η νιβολουμάμπη είναι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες ενδοφλέβιας χορήγησης που δρουν ως αναστολείς της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η PD-1 καταστέλλει την ανοσολογική απάντηση κατά του όγκου· όταν η λειτουργία της αναστέλλεται φαρμακολογικά, τα T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται εκ νέου και στρέφονται εναντίον των καρκινικών κυττάρων.

Η πεμπρολιζουμάμπη χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μεταστατικού ΚΠΚ και του αδενοκαρκινώματος, εφόσον αποδεικνύεται θετική έκφραση του PD-L1 μέσω του μοριακού ελέγχου. Η νιβολουμάμπη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση τόσο του τοπικά προχωρημένου όσο και του μεταστατικού καρκινώματος εκ πλακωδών

κυττάρων και αδενοκαρκινώματος. Η χορήγησή της προϋποθέτει συνήθως θετική έκφραση PD-L1, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανεξαρτήτως της κατάστασης PD-L1.

Η ιπιλιμουμάμπη αποτελεί ξεχωριστή κατηγορία ανοσοθεραπείας που αναστέλλει την κυτταροτοξική πρωτεΐνη 4 των T-λεμφοκυττάρων (CTLA-4). Χορηγείται σε συνδυασμό με τη νιβολουμάμπη στη θεραπεία του μεταστατικού PD-L1 θετικού καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων του οισοφάγου.

Στην συγκεκριμένη μελέτη θα ασχοληθούμε με το pembrolizumab (Keytruda) είναι εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου IgG4 που στοχεύει τον υποδοχέα PD-L1 και το οποίο χορηγείται ενδοφλεβίως σε σταθερή δόση 200mg κάθε τρεις εβδομάδες. Στη μελέτη KEYNOTE-590 χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 200mg για διάστημα έως 35 κύκλους. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ανοσοσχετιζόμενες εκδηλώσεις όπως πνευμονίτιδα, κολίτιδα, ηπατίτιδα και ενδοκриноπάθειες, οι οποίες απαιτούν έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Το κόστος της διαχείρισής τους ενσωματώθηκε στην παρούσα οικονομική ανάλυση.

2.9.5. Στοχευμένη θεραπεία

Οι στοχευμένες θεραπείες είναι φάρμακα σχεδιασμένα να επιδρούν σε συγκεκριμένα μόρια των καρκινικών κυττάρων που τα βοηθούν να αναπτύσσονται και να επιβιώνουν. Η ραμουσιρουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον υποδοχέα VEGFR2, ο οποίος παίζει κεντρικό ρόλο στη δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων γύρω από τον όγκο. Χωρίς αιμάτωση ο καρκίνος δεν μπορεί να τραφεί και να μεγαλώσει, οπότε η αναστολή αυτής της διαδικασίας περιορίζει την ανάπτυξή του. Η τραστοζουμάμπη είναι επίσης ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο αναγνωρίζει και προσκολλάται στην πρωτεΐνη HER2 που βρίσκεται στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων, προκαλώντας τον θάνατό τους. Υπάρχει επίσης η τραστοζουμάμπη ντερούξτεκαν, η οποία αποτελεί σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου: ουσιαστικά, η τραστοζουμάμπη λειτουργεί ως «μεταφορέας» που οδηγεί έναν χημειοθεραπευτικό παράγοντα κατευθείαν στα καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν HER2. Και οι δύο μορφές τραστοζουμάμπης χορηγούνται μόνο εφόσον ο μοριακός έλεγχος επιβεβαιώσει ότι ο όγκος είναι HER2-θετικός.

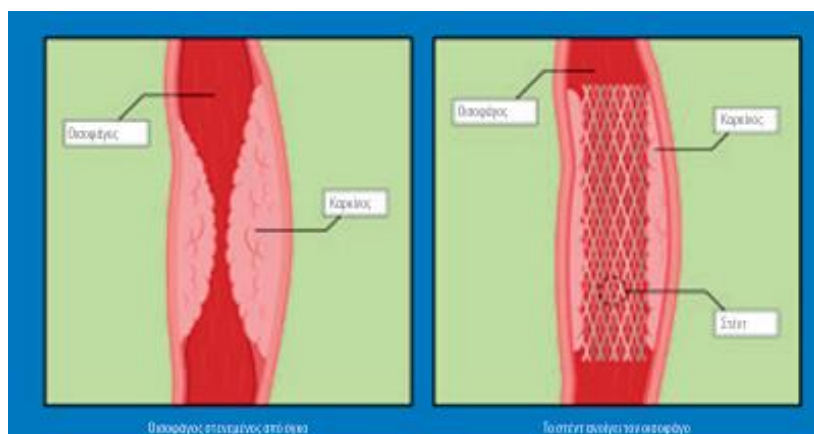
2.9.6. Επιπλέον παρεμβάσεις

Υποστηρικτική φροντίδα

Η δυσφαγία αποτελεί το συχνότερο και πιο επιβαρυντικό σύμπτωμα του προχωρημένου καρκίνου οισοφάγου, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής. Για αυτόν τον λόγο, η ανακούφισή της αποτελεί βασικό στόχο της παρηγορητικής της φροντίδας. Η ενδοσκοπική τοποθέτηση μεταλλικού stent, το οποίο διατηρεί ανοιχτό τον αυλό του οισοφάγου και αποκαθιστά τη δυνατότητα κατάποσης, αποτελεί την συχνότερη μέθοδο αντιμετώπισης, καθώς αποκαθιστά γρήγορα την βατότητα του οισοφάγου και βελτιώνει την κατάποση.

Εναλλακτικά, η παρηγορητική ακτινοθεραπεία, μπορεί να προσφέρει πιο παρατεταμένο έλεγχο της δυσφαγίας αν και η δράση της εμφανίζεται βραδύτερα. Η επιλογή της κατάλληλης παρέμβασης εξαρτάται από το προσδόκιμο επιβίωσης, τα χαρακτηριστικά της στένωσης, και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Στην παρούσα ανάλυση, το κόστος της τοποθέτησης stent συμπεριλήφθηκε ως σημαντικό στοιχείο της φροντίδας στη φάση εξέλιξης της νόσου, με βάση εκτιμήσεις από πληθυσμιακές μελέτες για τη συχνότητα εφαρμογής της παρέμβασης.

Εικόνα 8: Μεταλλικό στεντ για την αντιμετώπιση της δυσφαγίας



Ανακουφιστική φροντίδα

Ο όρος ανακουφιστική φροντίδα αναφέρεται στο σύνολο των θεραπευτικών και υποστηρικτικών παρεμβάσεων που εφαρμόζονται στη προχωρημένη νόσο. Δεν περιορίζεται μόνο στον έλεγχο των συμπτωμάτων, αλλά περιλαμβάνει και τη ψυχολογική στήριξη του ασθενούς στη διαχείριση της πρόγνωσής του, στη λήψη δύσκολων αποφάσεων και στην προετοιμασία για τη φροντίδα του τελικού σταδίου της ζωής.

Στους ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου, η ανακουφιστική φροντίδα εστιάζει συχνά στην αντιμετώπιση τριών βασικών προβλημάτων: της δυσφαγίας, του υποσιτισμού και του πόνου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η από του στόματος σίτιση δεν επαρκεί ή δεν είναι εφικτή, και καθίσταται αναγκαία η χρήση σωλήνα σίτισης. Μέσω αυτού, παρέχεται ρευστή τροφή απευθείας στον στόμαχο ή στο έντερο. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι σωλήνων σίτισης, και η επιλογή του κατάλληλου εξαρτάται από τις ανάγκες κάθε ασθενούς, ο θεράπων ιατρός και ο διαιτολόγος καθοδηγούν τόσο ως προς τον τύπο του σωλήνα όσο και ως προς τη σύνθεση της χορηγούμενης τροφής. Ορισμένοι σωλήνες τοποθετούνται διαδερμικά, μέσω ενός χειρουργικού ανοίγματος που ονομάζεται στομία, και καταλήγουν απευθείας στον στόμαχο ή στο έντερο. Ένα συχνό παράδειγμα αποτελεί η νησιδοστομία, κατά την οποία ένας εύκαμπτος πλαστικός σωλήνας εισάγεται μέσω του κοιλιακού τοιχώματος στο μέσο τμήμα του λεπτού εντέρου.

Όταν υπάρχει στομία, ο ασθενής λαμβάνει αναλυτικές οδηγίες για τη φροντίδα της, ειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό αναλαμβάνει να εκπαιδεύσει τον ασθενή στον καθαρισμό και στην αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών. Είναι φυσικό αυτές οι αλλαγές να προκαλούν δυσφορία και ανησυχία, και ο ασθενής χρειάζεται χρόνο για να προσαρμοστεί στη νέα πραγματικότητα. Η επικοινωνία με την οικογένεια και το φιλικό περιβάλλον μπορεί να διευκολύνει σημαντικά αυτή τη μετάβαση, τόσο σε πρακτικό όσο και σε συναισθηματικό επίπεδο.^{14,Error! Reference source not found.}

2.10. Ο Κύκλος της Αντικαρκινικής Ανοσίας και ο μηχανισμός δράσης αναστολέων PD-1

Βασική προϋπόθεση προκειμένου να κατανοήσει κανείς τον μηχανισμό δράσης της ανοσοθεραπείας είναι η κατανόηση του κύκλου της αντικαρκινικής ανοσίας ο οποίος ξεκινά με την απελευθέρωση αντιγόνων από τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία προσλαμβάνονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Στη συνέχεια, τα Τ-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται, πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν προς τον όγκο, τον διηθούν, αναγνωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα και τελικά τα καταστρέφουν. Σε κάθε στάδιο του ανωτέρω κύκλου, υπάρχουν ρυθμιστικοί μηχανισμοί που εξασφαλίζουν την ισορροπία και αποτρέπουν την υπερβολική ανοσολογική απόκριση.

Τα καρκινικά κύτταρα, ουσιαστικά, εκμεταλλεύονται αυτούς ακριβώς τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς ώστε να διαφύγουν από την ανοσολογική επιτήρηση. Όταν ο υποδοχέας PD-L1 των ενεργοποιημένων Τ-κυττάρων συνδέεται με τον συνδέτη PD-L1, που υπερεκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα, το Τ-κύτταρο απενεργοποιείται. Η αναστολή αυτής της σύνδεσης από τα φάρμακα όπως το pembrolizumab αποκαθιστά τη λειτουργικότητα των Τ-κυττάρων, επιτρέποντάς τους να αναγνωρίσουν και να καταστρέψουν εκ νέου τα καρκινικά κύτταρα. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί τόσο την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας όσο και την εμφάνιση ανοσοσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες οφείλονται σε ενίσχυση της ανοσολογικής δραστηριότητας.

Ο άξονας PD-L1 αποτελεί μηχανισμό μέσω του οποίου τα καρκινικά κύτταρα διαφεύγουν από την ανοσολογική επιτήρηση. Η πρωτεΐνη PD-L1, που εκφράζεται στα Τ-λεμφοκύτταρα, συνδέεται με τον συνδέτη PD-L1 των καρκινικών κυττάρων, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων. Οι αναστολείς PD-L1, όπως το pembrolizumab, αποκαθιστούν την αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση παρεμποδίζοντας αυτή τη σύνδεση.

Ο βιοδείκτης που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης είναι το Combined Positive Score (CPS), το οποίο εκφράζει το ποσοστό των PD-L1 θετικών

κυττάρων. Τιμή CPS $\geq$ 10 σχετίζεται με σημαντικά μεγαλύτερο κλινικό όφελος, γεγονός κεντρικής σημασίας για την παρούσα ανάλυση.^{16,21}

2.11. Αναλυτικό Προφίλ Τοξικότητας και Ανοσοσχετιζόμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Η ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου συνοδεύεται από ιδιαίτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών,. Ειδικότερα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες γεννώνται από τη γενικευμένη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και την απώλεια της ανοχής έναντι των φυσιολογικών ιστών, ενώ μπορούν να προσβάλουν οποιοδήποτε όργανο, και κυρίως το δέρμα, το γαστρεντερικό σύστημα, το ήπαρ, τους πνεύμονες και τους ενδοκρινείς αδένες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο δέρμα εκδηλώνονται κατά βάση ως εξανθήματα και κνησμός, ενώ στο γαστρεντερικό σύστημα ως κολίτιδα με διάρροια. Ακόμη, η ηπατίτιδα εκδηλώνεται με αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ενώ η πνευμονίτιδα, αν και σπανιότερη, χρήζει άμεσης αντιμετώπισης. Οι ενδοκρινοπάθειες περιλαμβάνουν τη θυρεοειδίτιδα, την υποφυστίτιδα και, σπανιότερα, τον αυτοάνοσο διαβήτη. Η έγκαιρη διάγνωση και η αντιμετώπισή τους, συνήθως με κορτικοστεροειδή καταστολή της υπερβολικής ανοσολογικής απόκρισης, είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ασφαλή χορήγηση της θεραπείας. Στην παρούσα οικονομική ανάλυση, το κόστος διαχείρισης των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ενσωματώθηκε με βάση την επίπτωσή τους στη μελέτη KEYNOTE-590 και το αντίστοιχο κόστος νοσηλείας κατά τα Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια.^{16,22}

2.12. Φαρμακολογία της Χημειοθεραπείας στον Καρκίνο Οισοφάγου

Η χημειοθεραπεία αποτελεί βασικό πυλώνα στη θεραπεία του καρκίνου οισοφάγου, τόσο σε νεοεπικουρικό όσο και σε μεταστατικό στάδιο. Το καθιερωμένο σχήμα πρώτης γραμμής περιλαμβάνει συνδυασμό μιας πλατίνας, συνήθως της σισπλατίνης, με 5-φθοριοουρακίλη. Η σισπλατίνη δρα σχηματίζοντας δεσμούς με το DNA, οι οποίοι παρεμποδίζουν την αντιγραφή και τη μεταγραφή του, οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η νεφροτοξικότητα, η ωτοτοξικότητα, η περιφερική νευροπάθεια, η έντονη ναυτία και ο εμετός.

Η 5-φθοριοουρακίλη, ως αντιμεταβολίτης, που αναστέλλει το ένζυμο θυμιδυλική συνθετάση διαταράσσοντας τη σύνθεση του DNA , χορηγείται συνήθως ως συνεχής έγχυση για βέλτιστη αποτελεσματικότητα. Οι βασικές τοξικότητες περιλαμβάνουν μυελοκαταστολή, βλεννογονίτιδα, διάρροια και το σύνδρομο χεριού-ποδιού. Η προσθήκη του pembrolizumab ουσιαστικά, δεν αντικαθιστά τη χημειοθεραπεία αλλά λειτουργεί συμπληρωματικά, ενισχύοντας την αντικαρκινική απόκριση μέσω της αναστολής PD-L1.^{22,23}

2.13. Η Σημασία της Έγκαιρης Διάγνωσης και της Πρόγνωσης

Η πρόγνωση του καρκίνου οισοφάγου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το στάδιο διάγνωσης της νόσου αναδεικνύοντας τη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης. Στα αρχικά στάδια, όπου η νόσος είναι περιορισμένη στον βλεννογόνο, η πενταετής επιβίωση μπορεί να υπερβαίνει το 80% με κατάλληλη θεραπεία. Αντίθετα, στη μεταστατική νόσο, η πενταετής επιβίωση παραμένει κάτω του 5% με κλασική χημειοθεραπεία. Η σημαντική αυτή διαφορά υπογραμμίζει τη δυνητική αξία των έγκαιρης διάγνωσης, αν και, εξαιτίας της σχετικά χαμηλής επίπτωσης της νόσου στον γενικό πληθυσμό, δεν εφαρμόζεται σε πληθυσμιακή κλίμακα.

Η εισαγωγή της ανοσοθεραπείας έχει βελτιώσει την πρόγνωση και στη μεταστατική νόσο. Τα δεδομένα της μελέτης KEYNOTE-590, αποτυπώνουν την αύξηση της πενταετούς επιβίωσης με τον συνδυασμό pembrolizumab και χημειοθεραπείας η οποία υπερτριπλασιάζεται έναντι της μόνο χημειοθεραπείας, ιδιαίτερα στους ασθενείς με υψηλή έκφραση του PD-L1. Η παρουσία μακροχρόνια επιβιώνόντων αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό της ανοσοθεραπείας και έχει σημαντική επίδραση στην οικονομική αξιολόγηση, καθώς επηρεάζει τη μοντελοποίηση της μακροχρόνιας επιβίωσης και τα εκτιμώμενα QALYs.^{16,24}

2.14. Σύνοψη και Μετάβαση στο Ερευνητικό Μέρος

Το κεφάλαιο αυτό παρουσίασε το κλινικό υπόβαθρο του καρκίνου του οισοφάγου και τον ρόλο της ανοσοθεραπείας στη σύγχρονη αντιμετώπισή του. Αναδείχθηκαν η δυσμενής πρόγνωση της νόσου, ιδιαίτερα κατά το στάδιο της μετάστασης, καθώς και η συμβολή της ανοσοθεραπείας, στη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Παράλληλα, τονίστηκε η σημασία του βιοδείκτη PD-L1 για την πρόβλεψη της

ανταπόκρισης και την επιλογή των ασθενών που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από την θεραπεία.

Τα παραπάνω αποτελούν το απαραίτητο υπόβαθρο για το ερευνητικό μέρος της παρούσας εργασίας, στο οποίο εξετάζεται η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του συνδυασμού pembrolizumab - χημειοθεραπεία. Η ανάλυση βασίζεται στα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης KEYNOTE-590, και στο ελληνικό πλαίσιο κόστους. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην υποομάδα ασθενών με υψηλή έκφραση PD-L1, στην οποία το κλινικό όφελος εμφανίζεται μεγαλύτερο, επηρεάζοντας καθοριστικά και τα αποτελέσματα της οικονομικής αξιολόγησης.

B. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

3.1. Σκοπός, Ερευνητικά Ερωτήματα της οικονομικής μελέτης

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση της κλινικής και οικονομικής αποτελεσματικότητας του καινοτόμου σκευάσματος Pembrolizumab, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έναντι μόνο χημειοθεραπείας, ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο οισοφάγου. Η οπτική που χρησιμοποιήθηκε είναι από την πλευρά του Εθνικού Συστήματος Υγείας (Ε.Σ.Υ.) και το αποτέλεσμα της μελέτης είναι το κατά πόσο είναι ωφέλιμο να αποζημιώνεται από τα ασφαλιστικά ταμεία ή όχι. Τα ερευνητικά ερωτήματα διατυπώνονται ως εξής:

- ποια είναι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (cost- effectiveness) για κάθε μία από τις τρεις κλινικές υποομάδες που περιγράφονται στην μελέτη KEYNOTE-590
- υπερβαίνει ο εκτιμώμενος ICER το κατώφλι προθυμίας πληρωμής/*Willingness To Pay*(WTP) που υπάρχει για το Ε.Σ.Υ.
- εάν το καινοτόμο φάρμακο δεν καθοριστεί ως *cost- effective*, ποιο επίπεδο μείωσης της τιμής θα καθιστούσε τη θεραπεία αποδοτική
- ποιες παράμετροι εμφανίζουν τη μεγαλύτερη επίδραση στα αποτελέσματα

Πίνακας 2:Συνοπτικά χαρακτηριστικά της cost-effectiveness μελέτης

Στοιχείο	Περιγραφή
Πληθυσμός	Ενήλικες ≥18 ετών με ιστολογικά επιβεβαιωμένο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο οισοφάγου, χωρίς προηγούμενη θεραπεία, ECOG PS 0-1
Παρέμβαση	Pembrolizumab + χημειοθεραπεία (5-fluorouracil+ cisplatin)
Σύγκριση	Placebo + χημειοθεραπεία (5-fluorouracil+ cisplatin)
Έκβαση	• QALYs • κόστη σε ευρώ, • ICER (€/QALY)
Χρονικός ορίζοντας	20 έτη (240 μηνιαίοι κύκλοι)
Οπτική	Ελληνικό Ε.Σ.Υ. - άμεσα ιατρικά κόστη
Χρήση μοντέλου	Διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης τριών καταστάσεων υγείας Partitioned Survival Model (PSM)
Υποομάδες ασθενών	• Όλοι οι ασθενείς (All Randomized) • Ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου • Ασθενείς με PD-L1 CPS≥10
Ποσοστό προεξόφλησης	3,5% ετησίως για κόστη και QALYs

3.2. Σύνοψη της μελέτης KEYNOTE-590

Η Κλινική Μελέτη KEYNOTE-590 (NCT03189719) αποτελεί τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης III, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo), που διεξήχθη σε 168 κέντρα σε 26 χώρες. Συνολικά η τυχαιοποίηση έγινε σε 749 ασθενείς με αναλογία 1:1 στους δύο βραχίονες, φάρμακο παρέμβασης και placebo. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η ολική επιβίωση (overall survival) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free survival), δηλαδή χωρίς παρουσίαση συμπτωμάτων του καρκίνου. Η μελέτη αξιολόγησε τα δύο αυτά καταληκτικά σημεία όχι μόνο σε όλο τον τυχαιοποιημένο πληθυσμό της μελέτης αλλά ταυτόχρονα έγινε και αξιολόγηση και σε ορισμένες υποομάδες ασθενών. Μαζί με τον συνολικό πληθυσμό λοιπόν, επιλέχθηκε να γίνει ολοκληρωμένη οικονομική αξιολόγηση και σε δύο υποομάδες ασθενών όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 22,6 μήνες.²⁴

Πίνακας 3: Κύρια Κλινικά Αποτελέσματα KEYNOTE-590

Κατάσταση	Υποομάδα	Pembro+Chemo	Chemo μόνο	HR (95% CI)
Διάμεση συνολική επιβίωση (OS)	All randomized	12,4 μήνες	9,8 μήνες	0,73 (0,62–0,86)
	Με πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου	12,6 μήνες	9,8 μήνες	0,72 (0,60–0,88)
	PD-L1 CPS ≥10	13,5 μήνες	9,4 μήνες	0,62 (0,49–0,78)
Διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο (PFS)	All randomized	6,3 μήνες	5,8 μήνες	0,65 (0,55–0,76)
	Με πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου	6,3 μήνες	5,7 μήνες	0,65 (0,54–0,78)
	PD-L1 CPS ≥10	7,5 μήνες	5,5 μήνες	0,51 (0,41–0,65)

OS = Ολική Επιβίωση. PFS = Επιβίωση χωρίς εξέλιξη

3.2.1. Σχεδιασμός και Πληθυσμός της Μελέτης KEYNOTE-590

Η μελέτη KEYNOTE-590 είναι μία διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη κλινικής φάσης III, με σκοπό την αξιολόγηση του μονοκλωνικού αντισώματος pembrolizumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε καρκίνο του οισοφάγου. Στη μελέτη εισήχθησαν ενήλικες ασθενείς με κυτταρολογικά επιβεβαιωμένο, τοπικά προχωρημένο, εγχειρισμένο ή μη, μεταστατικό αδеноκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου ή αδеноκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής (Siewert type 1), χωρίς προηγούμενη θεραπεία για την προχωρημένη νόσο. Οι

ασθενείς έπρεπε να έχουν καλή γενική κατάσταση, η οποία αξιολογήθηκε με την κλίμακα ECOG μηδέν ή ένα, καθώς και επαρκή λειτουργία των ζωτικών οργάνων.

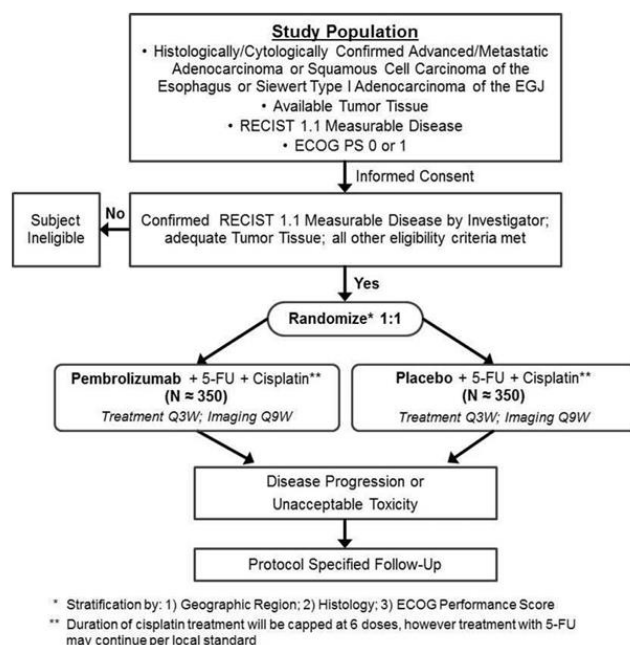
Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν στη μέση, στους δύο θεραπευτικούς «βραχίονες», ώστε να λάβουν είτε pembrolizumab είτε εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό αμφότερα με χημειοθεραπεία αποτελούμενη από σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη.

Η τυχαιοποίηση (randomization) πραγματοποιήθηκε με stratification

- ως προς τη γεωγραφική περιοχή (Ασία έναντι μη Ασίας)
- την ιστολογία του όγκου, πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου έναντι αδενοκαρκινώματος,
- τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών σύμφωνα με την κλίμακα ECOG (0 έναντι 1)

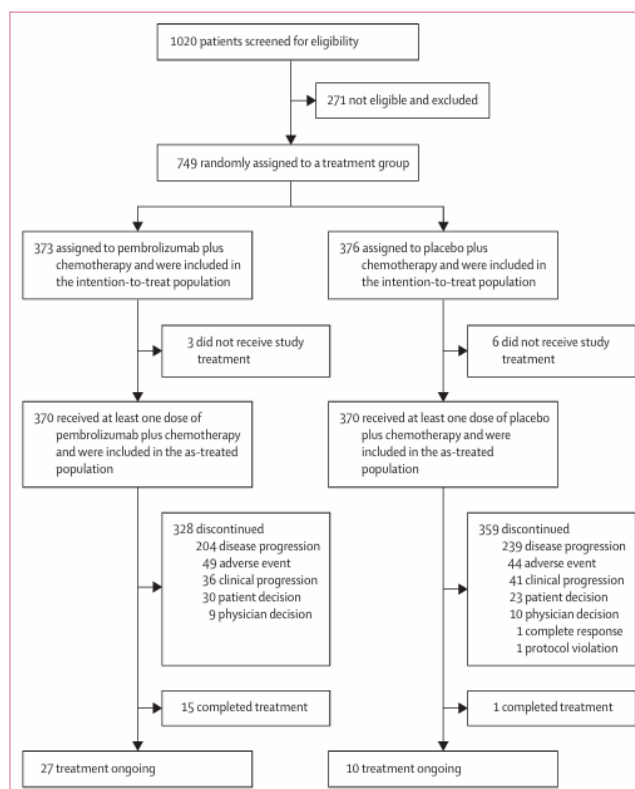
Το pembrolizumab χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 35 κύκλων (21 ημέρες ο κάθε κύκλος), ενώ η χημειοθεραπεία συνεχίστηκε είτε έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η τυχαιοποίηση και η διπλή τυφλή σχεδίαση της μελέτης εξασφαλίζει υψηλή εγκυρότητα των αποτελεσμάτων και ασφάλεια στην χρήση τους για την μελέτη cost-effectiveness που ακολουθεί και κατ' επέκταση στην εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων.

Εικόνα 9: Διάγραμμα σχεδιασμού της μελέτης



Abbreviations: EGJ=esophagogastric junction, 5-FU=5-fluorouracil, ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status, PS=Performance Score, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Q3W=every 3 weeks, Q9W=every 9 weeks

Εικόνα 10: Προφίλ της μελέτης



3.2.2. Πλάνο στατιστικής ανάλυσης στην μελέτη

Η στατιστική ανάλυση της κλινικής δοκιμής KEYNOTE-590 πραγματοποιήθηκε με την χρήση ορισμένων βασικών μεθοδολογιών. Αρχικά όπως αναλύθηκε και προηγουμένως η κλινική μελέτη συμπεριέλαβε 749 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε δύο θεραπευτικούς βραχίονες: pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και placebo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία . Έγινε τυχαιοποίηση και stratification κατά γεωγραφική περιοχή , κατά ιστολογικό τύπο και κατάσταση λειτουργικής ικανότητας.

Τα κύρια τελικά σημεία αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ένα stratified log-rank test και stratification με τους παράγοντες τυχαιοποίησης. Οι λόγοι κινδύνου (HR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας ένα stratified μοντέλο παλινδρόμησης Cox. Η καμπύλες Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της διάμεσης συνολικής επιβίωσης (OS) και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS). Επιπλέον, ο ερευνητής αξιολόγησε το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης των όγκων και τη διάρκεια της μελέτης χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1.

Τα κριτήρια RECIST 1.1 αποτελούν την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα για την εκτίμηση της απόκρισης των συμπαγών όγκων στην εκάστοτε θεραπεία. Σύμφωνα με αυτά, η απόκριση ταξινομείται σε τέσσερις βασικές κατηγορίες:

- πλήρης ανταπόκριση, όταν εξαφανίζονται όλες οι βλάβες
- μερική ανταπόκριση, όταν παρατηρείται μείωση τουλάχιστον 30% στο μέγεθος των όγκων
- εξέλιξη της νόσου, όταν οι βλάβες αυξάνονται κατά τουλάχιστον 20% ή εμφανίζονται νέες
- σταθερή νόσος, όταν δεν υπάρχει σημαντική βελτίωση ή επιδείνωση

Η αξιολόγηση αυτή πραγματοποιήθηκε από τον ερευνητή.

3.2.3. Πληθυσμοί ανάλυσης

Η μελέτη KEYNOTE-590 ανέλυσε τα κύρια καταληκτικά σημεία σε τέσσερις καθορισμένους πληθυσμούς:

- ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου και έκφραση PD-L1 CPS ≥ 10 (ο υποπληθυσμός που αποτελεί και τον βασικό στόχο και αποτελεί περίπου το 38% του συνολικού δείγματος)

- τους ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου ανεξαρτήτως κατάστασης του δείκτη PD-L1(περίπου 73% του δείγματος)
- τους ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 10 ανεξαρτήτως ιστολογίας καρκινώματος(περίπου 51% του δείγματος)
- και τον συνολικό τυχαιοποιημένο πληθυσμό (749 ασθενείς)

Η ανάλυση της ολικής επιβίωσης διενεργήθηκε και στους τέσσερις πληθυσμούς, ενώ η ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη στους τρεις τελευταίους (OSCC, PD-L1 CPS ≥ 10 , συνολικός πληθυσμός),

Για τους σκοπούς της παρούσας φαρμακοοικονομικής ανάλυσης, επιλέχθηκαν να μελετηθούν ο συνολικός πληθυσμός, οι ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα (OSCC) και οι ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 10 .

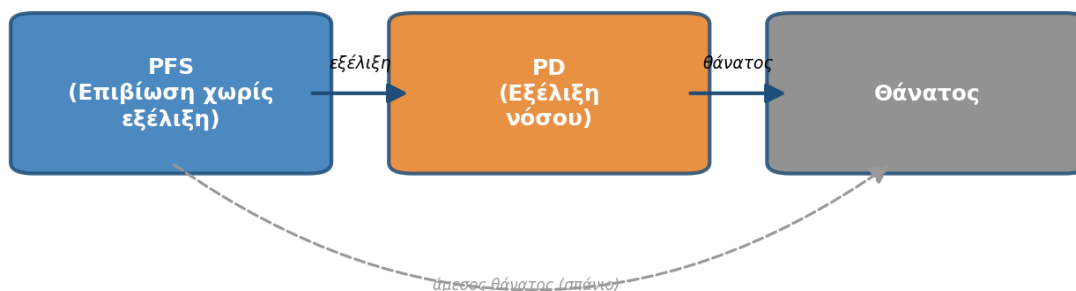
3.3. Μεθοδολογία του Διαχωρισμένου Μοντέλου Επιβίωσης

3.3.1. Εισαγωγή στο μοντέλο

Το διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης τριών καταστάσεων αποτελεί το κυρίαρχο μοντέλο για τις ογκολογικές αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας. Η κατανομή των ασθενών σε κάθε χρονική στιγμή προκύπτει απευθείας από τις καμπύλες επιβίωσης και στην συγκεκριμένη περίπτωση από τα extrapolated δεδομένα αυτών στον επιλεγμένο χρονικό ορίζοντα.^{28,29,30} Το ποσοστό των ασθενών σε κατάσταση επιβίωσης χωρίς εξέλιξη ισούται με την καμπύλη PFS, το ποσοστό των ασθενών με εξέλιξη της νόσου ισούται με τη διαφορά μεταξύ της καμπύλης ολικής επιβίωσης και της καμπύλης PFS, ενώ το ποσοστό των θανόντων ισούται με τη μονάδα μείον την καμπύλη ολικής επιβίωσης. Η εγκυρότητα των δεδομένων διασφαλίζεται καθώς τα τρία ποσοστά αθροίζονται πάντοτε στη μονάδα.

Στο παρόν μοντέλο, πέραν των τριών βασικών καταστάσεων, παρακολουθούνται δύο επιπλέον καταστάσεις για τον ορθολογικό υπολογισμό κάποιων επιμέρους κοστών: η μηνιαία εκροή από την κατάσταση PFS στην κατάσταση PD, η οποία αξιοποιείται για το κόστος τοποθέτησης stent, και η μηνιαία αύξηση των θανάτων, η οποία αξιοποιείται για το κόστος που αφορά το τελικό στάδιο της ασθένειας.^{26,27,}

Εικόνα 11: Δομή του Διαχωρισμένου Μοντέλου Επιβίωσης τριών καταστάσεων υγείας



3.3.2. Εξαγωγή δεδομένων από τις καμπύλες Kaplan-Meier

Τα πραγματικά δεδομένα ολικής επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς εξέλιξη εξήχθησαν από τα σχήματα της μελέτης KEYNOTE-590 με τη χρήση του λογισμικού WebPlotDigitizer/Automeris.io v5.⁵³ Η εξαγωγή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε από 6 διαγράμματα (3 OS + 3 PFS), που αντιστοιχούν σε τρεις υποομάδες και δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις το καθένα.

Η εξαγωγή των δεδομένων επιβίωσης από δημοσιευμένες καμπύλες Kaplan-Meier αποτελεί μεν καθιερωμένη πρακτική στις οικονομικές αξιολογήσεις, όταν δεν είναι διαθέσιμα τα πρωτογενή δεδομένα ασθενών αλλά χρήζει ιδιαίτερα προσεκτικής ανάλυσης. Η διαδικασία στηρίζεται στην ακριβή εξαγωγή των συντεταγμένων των καμπυλών πάνω στους άξονες x,y, μέσω εξειδικευμένου λογισμικού ψηφιοποίησης. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό WebPlotDigitizer, το οποίο επιτρέπει την ημιαυτόματη εξαγωγή των σημείων με υψηλή ακρίβεια.

Η ποιότητα της ψηφιοποίησης των δεδομένων επηρεάζει άμεσα την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Για τον λόγο αυτό, η διαδικασία περιλάμβανε πολλαπλά στάδια ελέγχου.

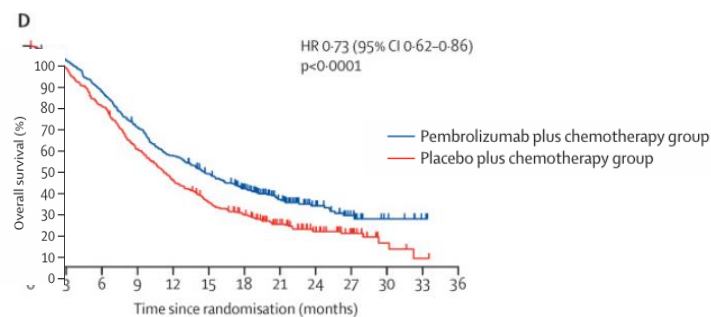
- Προσεκτική βαθμονόμηση των αξόνων x,y των καμπυλών
- Εξαγωγή των σημείων των καμπυλών στον άξονα x σε καθορισμένα διαστήματα του ενός μήνα.
- Χειροκίνητη προσαρμογή των σημείων σε περιπτώσεις λάθους (όπως παρατήρηση αυξημένου ποσοστού επιβίωσης σε επόμενο χρονικό στάδιο που είναι αδύνατο)

- Έγινε σύγκριση των εξαχθέντων δεδομένων με τις δημοσιευμένες διάμεσες τιμές επιβίωσης για την επαλήθευση της ακρίβειας. Όπου ήταν διαθέσιμος ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο σε διάφορα χρονικά σημεία, αξιοποιήθηκε για τη βελτίωση της ακρίβειας.

Η προσεκτική αυτή προσέγγιση εξασφάλισε την αξιοπιστία των δεδομένων για την μετέπειτα ανάλυση.³¹ Παρακάτω φαίνονται οι δημοσιευμένες καμπύλες επιβίωσης από την μελέτη καθώς και τα εξαχθέντα δεδομένα από την κάθε μία.

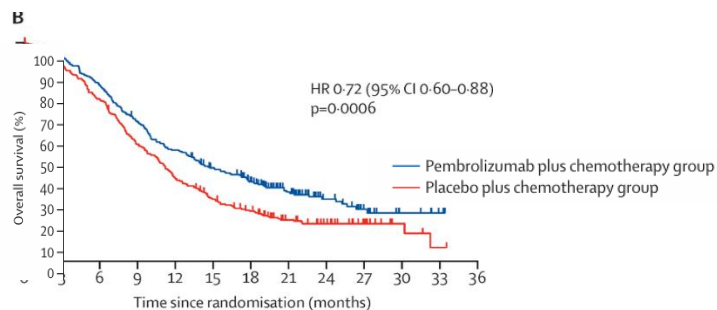
Καμπύλες Kaplan Meier

Εικόνα 12: OS σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς



Η διάμεση OS ήταν 12,4 μήνες στο σκέλος pembrolizumab έναντι 9,8 μηνών στο σκέλος χημειοθεραπείας μόνο (HR 0,73· 95% CI 0,62–0,86· p<0,0001). Ο διαχωρισμός των καμπυλών γίνεται εμφανής περίπου στους 3 μήνες και διευρύνεται σταδιακά, με το ποσοστό επιβίωσης στους 12 μήνες να ανέρχεται σε περίπου 51% για το pembrolizumab έναντι περίπου 39% για τη χημειοθεραπεία.

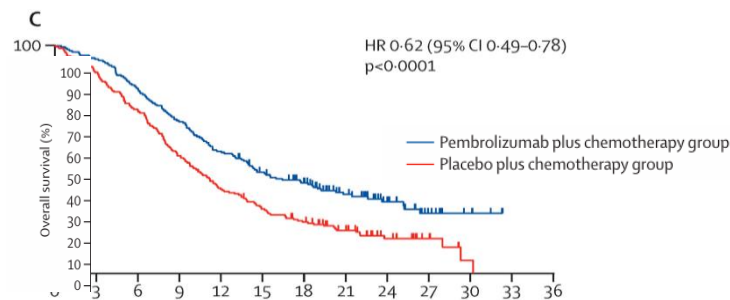
Εικόνα 13: OS στους ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα (OSCC)



Συνολική επιβίωση στους ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα (OSCC). Η διάμεση OS ήταν 12,6 μήνες στο σκέλος pembrolizumab έναντι 9,8 μηνών στο σκέλος ελέγχου (HR 0,72· 95% CI 0,60–0,88· p=0,0006). Ο διαχωρισμός των καμπυλών είναι ανάλογος με

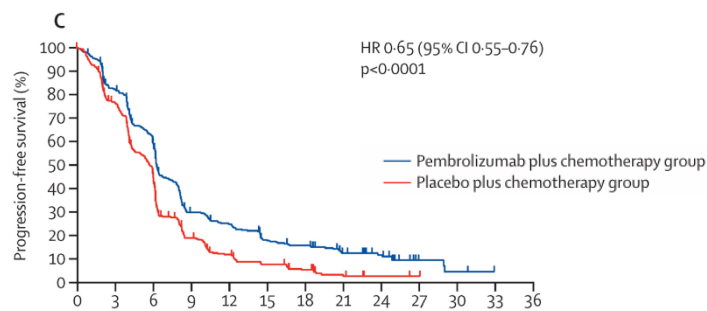
αυτόν του συνολικού πληθυσμού, επιβεβαιώνοντας ότι το όφελος επιβίωσης ισχύει και στον πλέον συχνό ιστολογικό τύπο. Στους 12 μήνες, περίπου 51% των ασθενών με pembrolizumab παρέμεναν εν ζωή έναντι περίπου 40% στην ομάδα ελέγχου.

Εικόνα 14: OS στους ασθενείς με CPS ≥ 10



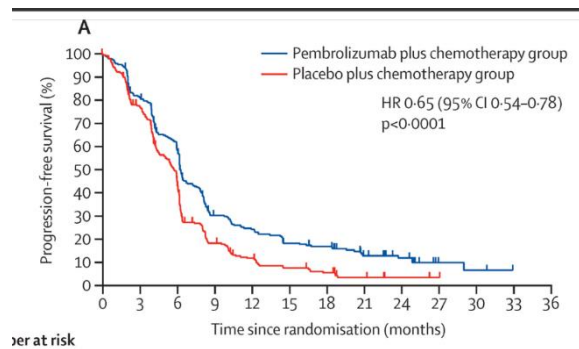
Συνολική επιβίωση στους ασθενείς με CPS ≥ 10 . Η διάμεση OS ήταν 13,5 μήνες στο σκέλος pembrolizumab έναντι 9,4 μηνών στο σκέλος ελέγχου (HR 0,62· 95% CI 0,49–0,78· $p<0,0001$). Πρόκειται για τον πληθυσμό με το εντονότερο θεραπευτικό όφελος: ο διαχωρισμός των καμπυλών είναι ο μεγαλύτερος μεταξύ των τριών πληθυσμών, με ποσοστό επιβίωσης στους 12 μήνες περίπου 55% για το pembrolizumab έναντι περίπου 38% για τη χημειοθεραπεία.

Εικόνα 15: PFS σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς



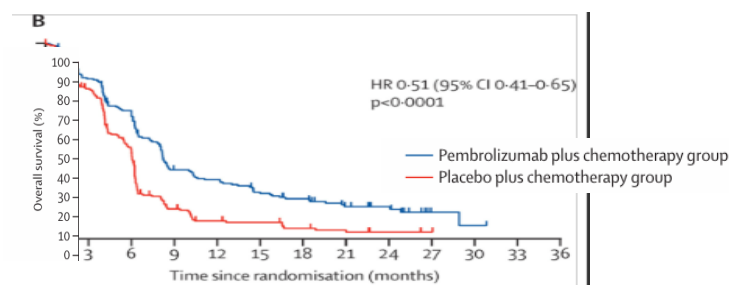
Η διάμεση PFS ήταν 6,3 μήνες στο σκέλος pembrolizumab έναντι 5,8 μηνών στο σκέλος ελέγχου (HR 0,65· 95% CI 0,55–0,76· $p<0,0001$). Οι καμπύλες πέφτουν ταχύτερα σε σύγκριση με αυτές της OS, κάτι αναμενόμενο καθώς η εξέλιξη της νόσου προηγείται χρονικά του θανάτου. Ο διαχωρισμός γίνεται εμφανής ήδη από τους πρώτους 3 μήνες, με ποσοστό ελεύθερης εξέλιξης επιβίωσης στους 12 μήνες περίπου 23% για το pembrolizumab έναντι περίπου 12% για τη χημειοθεραπεία.

Εικόνα 16: PFS στους ασθενείς με OSCC



Επιβίωση χωρίς εξέλιξη στους ασθενείς με OSCC. Η διάμεση PFS ήταν 6,3 μήνες στο σκέλος pembrolizumab έναντι 5,8 μηνών στο σκέλος ελέγχου (HR 0,65· 95% CI 0,54–0,78· $p<0,0001$). Το πρότυπο των καμπυλών είναι παρόμοιο με αυτό του συνολικού πληθυσμού, γεγονός αναμενόμενο δεδομένου ότι οι ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα αποτελούν το 73% του δείγματος.

Εικόνα 17: PFS στους ασθενείς με CPS ≥ 10



Επιβίωση χωρίς εξέλιξη στους ασθενείς με CPS ≥ 10 . Η διάμεση PFS ήταν 7,5 μήνες στο σκέλος pembrolizumab έναντι 5,5 μηνών στο σκέλος ελέγχου (HR 0,51· 95% CI 0,41–0,65· $p<0,0001$). Πρόκειται για τη μεγαλύτερη μείωση κινδύνου εξέλιξης μεταξύ όλων των πληθυσμών (49%), με σαφή και πρώιμο διαχωρισμό των καμπυλών, ο οποίος επιβεβαιώνει ότι η υψηλή έκφραση PD-L1 αποτελεί ισχυρό προβλεπτικό δείκτη ανταπόκρισης στο pembrolizumab.

Εξαχθέντα δεδομένα

Πίνακας 4: Δεδομένα συνολικής επιβίωσης

Συνολική επιβίωση						
Υποομάδα ασθενών	Σύνολο τυχαιοποιημένων ασθενών		Ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου		Ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 10	
Months	Placebo	Θεραπεία με	Placebo	Θεραπεία με	Placebo	Θεραπεία με Pembrolizumab

		Pembrolizu mab		Pembrolizu mab		
1	0,965176743	0,98142759 7	0,954350049	0,97548428 6	0,954288183	0,983069697
2	0,937318138	0,95589054 2	0,934061183	0,95435004 9	0,919581062	0,955981213
3	0,900173331	0,93731813 8	0,901091774	0,93744266	0,882334396	0,940743941
4	0,835169919	0,89785178 1	0,851214976	0,89263807 9	0,815459701	0,913655456
5	0,784095809	0,84909922 2	0,793729853	0,84614275 9	0,765515308	0,862018033
6	0,728378599	0,79802511 2	0,737935469	0,80133817 8	0,713877884	0,809534095
7	0,663375187	0,7330217	0,671996652	0,73117251 4	0,646156674	0,753664096
8	0,589085573	0,67730448 9	0,603521726	0,67960497 7	0,573356372	0,712184854
9	0,533368362	0,63319503 1	0,534201431	0,63818187 4	0,515793343	0,667319552
10	0,486937354	0,57283472	0,48855148	0,57224305 6	0,465002435	0,616528644
11	0,440506345	0,52640371 1	0,444592269	0,53589217	0,423523193	0,575049402
12	0,391753786	0,50086665 6	0,378653451	0,50714960 8	0,371039255	0,532723646
13	0,354608979	0,47532960 2	0,347374781	0,48347926 4	0,351569407	0,511560767
14	0,336036575	0,45443564 8	0,332158131	0,45473670 2	0,314322741	0,487011828
15	0,289605567	0,41961239 1	0,283126703	0,42599414 1	0,282155166	0,443839556
16	0,261746961	0,39175378 6	0,257765619	0,40401453 5	0,256759712	0,416751072
17	0,25478231	0,37318138 2	0,24085823	0,39471547 1	0,241522439	0,409132436
18	0,231566806	0,36157363	0,229023058	0,37273586 5	0,224592137	0,407439406
19	0,222280604	0,34532277 7	0,218033255	0,35498310 6	0,216307785	0,376118346
20	0,203708201	0,33371502 5	0,198589757	0,34568404 2	0,210201379	0,365113649
21	0,1990651	0,30121331 9	0,188445324	0,31609611 2	0,19103337	0,348183346
22	0,175849595	0,29657021 8	0,179991629	0,30341557	0,175494259	0,33887168
23	0,173528045	0,28960556 7	0,179991629	0,29578229 9	0,167029107	0,338025165
24	0,166563394	0,28264091 5	0,179991629	0,28312670 3	0,153484865	0,326173953
25	0,157277192	0,26406851 2	0,179991629	0,2721369	0,153484865	0,316015771
26	0,157277192	0,24781765 9	0,179991629	0,25106475	0,153484865	0,293159863

27	0,157277192	0,23620990 7	0,179991629	0,23931660 9	0,153484865	0,267219732
28	0,141026339	0,23620990 7	0,179991629	0,23931660 9	0,134861532	0,267219732
29	0,141026339	0,23620990 7	0,179991629	0,23931660 9	0,116238199	0,267219732
30	0,106987421	0,23620990 7	0,179991629	0,23931660 9	0,05867517	0,267219732
31	0,076374648	0,23620990 7	0,126733354	0,23931660 9	0	0,267219732
32	0,076374648	0,23620990 7	0,126733354	0,23931660 9		0,267219732
33	0,040705901	0,23620990 7	0,126733354	0,23931660 9		
34	0,040705901					

Πίνακας 5: Δεδομένα επιβίωσης χωρίς πρόοδο της ασθένειας

Επιβίωση χωρίς πρόοδο της ασθένειας						
Υποομάδα ασθενών	Σύνολο τυχαιοποιημένων ασθενών		Ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου		Ασθενείς με PD-L1 CPS≥10	
Months	Placebo	Θεραπεία με Pembrolizu mab	Placebo	Θεραπεία με Pembrolizu mab	Placebo	Θεραπεία με Pembrolizu mab
1	0,93565009 7	0,96618903 4	0,93741286 6	0,96404568 9	0,93578402 3	0,96789201 2
2	0,83421719 8	0,88875101 5	0,84952455	0,90145855 5	0,84821678 2	0,85405459 8
3	0,76332323 7	0,82003840 6	0,77362100 5	0,81357023 9	0,76648735 7	0,81902770 2
4	0,64334884 1	0,74805376 9	0,64178853 1	0,72435028 3	0,69059574 8	0,76064954 1
5	0,54518797 2	0,66189033 9	0,55523185 7	0,64977837 8	0,53005580 6	0,67600120 8
6	0,48738212 6	0,59644975 9	0,48864979 9	0,59518109 1	0,41621839 2	0,61470413 9
7	0,27906294 8	0,44484575	0,27292393 4	0,44204235 9	0,22357046 2	0,51546126 6
8	0,25615874 5	0,39903734 4	0,24762275 2	0,39676656	0,21773264 6	0,43665074 9
9	0,18962748 9	0,29869512 2	0,18370397 7	0,30355168	0,15351666 9	0,36075914
10	0,17108599 2	0,29215106 4	0,16372936	0,29423019 2	0,13892212 9	0,34908350 7
11	0,12527758 6	0,26052145 1	0,12644340 7	0,25960752 2	0,0922196	0,30529988 7

12	0,11764285 2	0,24743333 5	0,11845356 1	0,24229618 7	0,0922196	0,30529988 7
13	0,08710391 5	0,22343845 5	0,08516253 2	0,22232157	0,08346287 6	0,27902971 4
14	0,08710391 5	0,21907575	0,08516253 2	0,21699500 5	0,08346287 6	0,27902971 4
15	0,07619715 1	0,17872072 6	0,07579462 1	0,18237233 6	0,08346287 6	0,23232718 6
16	0,07619715 1	0,16672328 6	0,07334963 3	0,17837741 2	0,08346287 6	0,21773264 6
17	0,05812160 5	0,1569072	0,05867970 7	0,16905592 4	0,05427379 5	0,20605701 3
18	0,05363588 6	0,1569072	0,05378973 1	0,16905592 4	0,05427379 5	0,20605701 3
19	0,04003562 9	0,1569072	0,03422982 9	0,15840279 5	0,04843597 9	0,18854356 5
20	0,03281642 4	0,1569072	0,03422982 9	0,15174458 9	0,04551707 1	0,18270574 9
21	0,03281642 4	0,12418691	0,03422982 9	0,12777504 9	0,03384143 9	0,17394902 5
22	0,03281642 4	0,12418691	0,03422982 9	0,12777504 9	0,03384143 9	0,17394902 5
23	0,03281642 4	0,12418691	0,03422982 9	0,12777504 9	0,03384143 9	0,17394902 5
24	0,03281642 4	0,11546149 9	0,03422982 9	0,11845356 1	0,03384143 9	0,17394902 5
25	0,03281642 4	0,10455473 6	0,03422982 9	0,11845356 1	0,03384143 9	0,14475994 5
26	0,03281642 4	0,09364797 3	0,03422982 9	0,09847894 3	0,03384143 9	0,14475994 5
27	0,03281642 4	0,09364797 3	0,03422982 9	0,09847894 3	0,03384143 9	0,14475994 5
28		0,09364797 3		0,09847894 3		0,14475994 5
29		0,07074377		0,06601467		0,07209302 3
30		0,04762864 3		0,06601467		0,07209302 3
31		0,04762864 3				
32		0,04762864 3				
33		0,04762864 3				

3.3.3. Προβολή των δεδομένων στο μέλλον (extrapolation)

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 μετέβησαν σε επόμενο στάδιο της ασθένειας ή να πέθαναν (240 μήνες). Η επιλογή του χρονικού ορίζοντα αποτελεί σημαντική μεθοδολογική απόφαση που επηρεάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης.

Στην παρούσα εργασία υιοθετήθηκε ορίζοντας είκοσι ετών, ο οποίος, δεδομένης της δυσμενούς πρόγνωσης της νόσου, καλύπτει ουσιαστικά ολόκληρη τη διάρκεια ζωής σχεδόν όλων των ασθενών, προσεγγίζοντας έτσι μια ανάλυση δια βίου. Ο εκτεταμένος αυτός ορίζοντας διασφαλίζει ότι το σύνολο των κοστών και των οφελών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του μικρού ποσοστού των μακροχρόνια επιβιώνοντων υπό ανοσοθεραπεία, αποτυπώνεται πλήρως στην ανάλυση.^{29,30}

Η κατανομή Log-Normal επιλέχθηκε για όλες τις καμπύλες, καθώς παρείχε τη μικρότερη απόκλιση σε σχέση με δημοσιευμένα δεδομένα και παρείχε το πιο ακριβές μοντέλο. Επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθούν ως test τα πενταετή δημοσιευμένα δεδομένα της συγκεκριμένης και να επιλεγεί το μοντέλο που είχε την μικρότερη απόκλιση.^{25,28} Στον παρακάτω πίνακα, φαίνονται οι αποκλίσεις των extrapolated δεδομένων με την χρήση του κάθε μοντέλου και οι αποκλίσεις του καθενός από τα πραγματικά δεδομένα.

Πίνακας 6 Σύγκριση μοντέλων:

Υποομάδα	Log-normal	Weibull	Εκθετική	Πραγματικά πενταετή δεδομένα
Όλοι οι ασθενείς	7,5%	3,2%	4,3%	10,6%
Με πλακώδες καρκίνωμα	8,1%	3,6%	4,6%	10,6%
Με PD-L1 CPS≥10	9,9%	4,4%	5,8%	10,6%

3.4. Τιμές Χρησιμότητας

Η χρησιμότητα στην υγεία είναι ένα μέτρο που εκφράζει πόσο «καλή» ή «κακή» θεωρείται μια κατάσταση υγείας από ένα άτομο ή έναν πληθυσμό. Χρησιμοποιείται ευρέως σε οικονομικές αξιολογήσεις στον τομέα της υγείας όπως και παρακάτω συμβάλλοντας σημαντικά στη σύγκριση διαφορετικών θεραπειών. Η τιμή της χρησιμότητας κυμαίνεται συνήθως από 0 έως 1 όπου 1 σημαίνει τέλεια υγεία, ενώ αντίθετα στο άλλο άκρο της κλίμακας βρίσκεται το 0 που περιγράφει την κατάσταση του θανάτου από την οποία ένας άνθρωπος λαμβάνει μηδενική τιμή χρησιμότητας. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχουν και αρνητικές τιμές, οι οποίες αντιστοιχούν σε καταστάσεις που θεωρούνται χειρότερες από τον θάνατο. Η μέτρηση

της χρησιμότητας μπορεί να γίνει με δύο βασικούς τρόπους: άμεσες και έμμεσες μεθόδους.^{32,33}

3.4.1. Άμεσες μέθοδοι εκτίμησης χρησιμότητας

Οι άμεσες μέθοδοι βασίζονται στην απευθείας έκφραση των προτιμήσεων από διάφορα άτομα για διαφορετικές καταστάσεις υγείας, μέσα από υποθετικά σενάρια.

1. Time Trade-Off

Σε αυτή τη μέθοδο, το άτομο καλείται να επιλέξει μεταξύ του να ζήσει περισσότερα χρόνια σε μια λιγότερο καλή κατάσταση υγείας ή λιγότερα χρόνια σε τέλεια υγεία. Η επονομαζόμενη «ανταλλαγή» των λιγότερο καλών χρόνων ζωής χρησιμοποιείται για να υπολογιστεί η χρησιμότητα της συγκεκριμένης κατάστασης υγείας.

2. Standard Gamble

Σε αυτή τη μέθοδο, το άτομο επιλέγει να υπάρξει σε μια δεδομένη και βέβαιη κατάσταση υγείας, ή να λάβει μια θεραπεία που έχει η οποία έχει την πιθανότητα είτε πλήρους ίασης είτε θανάτου. Το σημείο στο οποίο το άτομο είναι «αδιάφορο» μεταξύ των δύο επιλογών είναι αυτό που δίνει την συγκεκριμένη τιμή χρησιμότητας. Οι άμεσες μέθοδοι μπορεί από την μία να θεωρούνται θεωρητικά πολύ ακριβείς, αλλά είναι πιο χρονοβόρες ενώ ενέχουν πολλές δυσκολίες στην εφαρμογή τους. Η μεγαλύτερη δυσκολία έγκειται στο γεγονός ότι κατά την διάρκεια της συνέντευξης του ατόμου, ο interviewer οφείλει να εξηγήσει πλήρως σύνθετα υποθετικά σενάρια σε μη εξειδικευμένα άτομα γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένες τιμές χρησιμότητας.

3.4.2. Έμμεσες μέθοδοι εκτίμησης χρησιμότητας

Οι έμμεσες μέθοδοι δεν ζητούν άμεσες επιλογές μεταξύ σεναρίων ζωής και θανάτου, όπως περιγράφηκε παραπάνω, αλλά βασίζονται σε απλά ερωτηματολόγια.

1. Ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής (π.χ. EQ-5D)

Ένα από τα πιο διαδεδομένα εργαλεία είναι το EQ-5D, το οποίο αξιολογεί την υγεία του ατόμου σε πέντε βασικές διαστάσεις (π.χ. κινητικότητα, πόνος-δυσφορία, άγχος-κατάθλιψη, αυτοπεριοποίηση και συνήθειες δραστηριότητες). Κάθε συνδυασμός απαντήσεων αντιστοιχίζεται σε μια συγκεκριμένη τιμή χρησιμότητας μέσω

«σταθμίσεων» που έχουν προκύψει από μελέτες στον γενικό πληθυσμό. Κάποια από τα πλεονεκτήματα των έμμεσων μεθόδων, είναι ότι είναι πιο εύκολες στη συμπλήρωση, μπορούν να εφαρμοστούν σε μεγάλους πληθυσμούς, και δίνουν συγκρίσιμα αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών μελετών.

Τέλος, η ενσωμάτωση του παράγοντα της ποιότητας της ζωής στο μοντέλο επετεύχθη μέσω των τιμών χρησιμότητας για κάθε κατάσταση υγείας. Δυστυχώς η μελέτη KEYNOTE-590 δεν συνέλεξε δεδομένα τιμών χρησιμότητας μέσω του ερωτηματολογίου EQ-5D-3L, οι τιμές χρησιμότητας για κάθε κατάσταση υγείας αντλήθηκαν από την βιβλιογραφία και παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί.³⁴

Πίνακας 7: Τιμές Χρησιμότητας ανά Κατάσταση Υγείας

Κατάσταση Υγείας	Τιμή (u)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη	0,741
Εξέλιξη νόσου	0,581
Θάνατος	0,000

3.5. Υπολογισμός και ενσωμάτωση του κόστους

3.5.1. Ενσωμάτωση του κόστους

Το συνολικό κόστος κάθε θεραπευτικού βραχίονα προκύπτει από το σταθμισμένο άθροισμα των επιμέρους μηνιαίων κοστών για ολόκληρο τον χρονικό ορίζοντα των 240 μηνών. Εφαρμόζεται ο συντελεστής προεξόφλησης (discount factor) για κάθε χρόνο ξεχωριστά και αθροίζεται το σταθμισμένο κόστους κάθε χρόνου για να καταλήξουμε στο συνολικό κόστος. Ο συντελεστής προεξόφλησης βρίσκεται από τον τύπο $Df=1/(1+0.035)^{(x-1)}$ όπου χ ισούται με το κάθε έτος στη σειρά, πχ για το πρώτο έτος της μελέτης ο συντελεστής είναι 1, για το δεύτερο έτος είναι $1/(1+0.035)$ κ.ο.κ..

⁵² Όλα τα κόστη εκφράστηκαν σε ευρώ των ετών με βάση επίσημες ελληνικές πηγές: τον κατάλογο τιμών φαρμάκων Γαληνός, τα Φύλλα Εφημερίδας της Κυβερνήσεως τον επίσημο ιστότοπο του Υπουργείου Υγείας και τον επίσημο ιστότοπο των Κ.Ε.Ν. για τις ιατρικές πράξεις και τα Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια. Η ενότητα αυτή παρουσιάζει αναλυτικά κάθε κατηγορία κόστους.^{48,49,50}

Τα εφάπαξ κόστη ενσωματώνονται με ειδικό τρόπο. Πιο συγκεκριμένα, το κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών εφαρμόζεται μόνο στον πρώτο μήνα της θεραπείας, καθώς σε διαφορετική περίπτωση θα υπήρχε εξαιρετική αύξηση στην πολυπλοκότητα της ανάλυσης χωρίς κάποιο ιδιαίτερο πρακτικό όφελος στην μελέτη. Το κόστος της τοποθέτησης stent εφαρμόζεται στο μηνιαίο ποσοστό ασθενών που περνάνε από την κατάσταση επιβίωσης χωρίς εξέλιξη στην κατάσταση επιβίωση μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων, πολλαπλασιασμένο ωστόσο με την πιθανότητα τοποθέτησης του stent, μιας και δεν πραγματοποιείται η συγκεκριμένη επέμβαση σε όλους τους ασθενείς. Το κόστος του τελικού σταδίου, αντίστοιχα, εφαρμόζεται στο μηνιαίο ποσοστό αύξησης των θανάτων. Όλα τα κόστη από τον δεύτερο χρόνο και έπειτα προεξοφλούνται με ετήσιο επιτόκιο τριάντισι τοις εκατό, ενώ τα κόστη του πρώτου έτους παραμένουν σε ονομαστική αξία, σύμφωνα με την κοινά αποδεκτή μεθοδολογική πρακτική.

3.5.2. Κόστη Φαρμακευτικής Θεραπείας

Ο υπολογισμός του συνολικού κόστους των φαρμάκων απαιτεί την προσεκτική εξέταση τόσο της δόσης όσο και της συχνότητας χορήγησης. Για το pembrolizumab, που χορηγείται σε σταθερή δόση 200mg ανεξαρτήτως του σωματικού βάρους, το κόστος ανά κύκλο υπολογίζεται απευθείας από την τιμή των δύο απαιτούμενων φιαλιδίων με την τιμή να προέρχεται από τον Γαληνό.⁴⁸ Για όλα τα φάρμακα χρησιμοποιήθηκε η νοσοκομειακή τιμή. Για τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, που χορηγούνται βάσει της επιφάνειας σώματος, ο υπολογισμός λαμβάνει υπόψη τη μέση επιφάνεια σώματος του πληθυσμού, που με βάση την βιβλιογραφία ορίζεται σε περίπου $1.8m^2$.³⁵

Ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στον ακριβή προσδιορισμό του κόστους και για τους δύο βραχίονες. Η χημειοθεραπεία, σύμφωνα με το πρωτόκολλο, χορηγείται για μέγιστο διάστημα έξι κύκλων, που αντιστοιχούν σε περίπου τέσσερις μήνες ενώ το pembrolizumab χορηγείται για μέγιστο διάστημα τριάντα πέντε κύκλων, που αντιστοιχούν σε περίπου είκοσι πέντε μήνες. Η θεραπεία, όπως περιγράφεται από το πρωτόκολλο, συνεχίστηκε μέχρι την παρουσίαση μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως ότου παρουσιάζονταν τα συμπτώματα της νόσου. Συνεπώς, στο μοντέλο, ο βραχίονας της συνδυαστικής θεραπείας παρουσιάζει τρία διακριτά χρονικά διαστήματα: την

αρχική φάση του που συνδυάζονται ταυτόχρονα και οι δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις, την ενδιάμεση φάση της μονοθεραπείας με pembrolizumab, και την τελική φάση χωρίς κάποια ενεργή φαρμακευτική αγωγή που να προσδιορίζεται από το πρωτόκολλο της μελέτης παρά μόνο την αγωγή για την διαχείριση της νόσου. Η ορθή αποτύπωση των φάσεων αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ακριβή εκτίμηση του συνολικού κόστους.

Το κόστος του pembrolizumab υπολογίζεται με βάση τη νοσοκομειακή τιμή του φιαλιδίου των 100mg. Η σταθερή δόση των 200mg απαιτεί δύο φιαλίδια ανά κύκλο. Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα κοστολογήθηκαν με βάση τις τιμές των γενοσήμων σκευασμάτων και τη δόση που αντιστοιχεί στη μέση επιφάνεια σώματος.

Πίνακας 8: Κόστη Φαρμακευτικής Θεραπείας ανά Κύκλο

Φάρμακο	Δόση/ κύκλο	Τιμή	Κόστος/κύκλο	Εφαρμογή
Pembrolizumab	200mg(2 φιαλίδια)	€2.231,33/φιαλίδιο	€4.462,66	Κύκλοι 1-35 (PFS)
5-Φθοριοουρακίλη	800mg/m ² /d × 5d	€0,003/mg	€21,90	Κύκλοι 1-6 (PFS)
Σισπλατίνη	80mg/m ²	€18,33/100mg	€26,98	Κύκλοι 1-6 (PFS)

Πηγές: galinos.gr, SPC φαρμάκων

3.5.3. Κόστη Χορήγησης

Το κόστος χορήγησης περιλαμβάνει το ημερήσιο νοσήλιο όπου για την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου, κατά την οποία χορηγούνται το pembrolizumab και η σισπλατίνη, το κόστος ανέρχεται σε €60,00. Για τις ημέρες δύο έως πέντε, κατά τις οποίες συνεχίζεται η έγχυση της 5-φθοριοουρακίλης, προστίθεται κόστος €240,00, ήτοι €60 ανά ημέρα για τέσσερις ημέρες.⁴⁹

3.5.4. Κόστη Διαχείρισης Νόσου

Τα κόστη διαχείρισης νόσου που παρουσιάζονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν τις δαπάνες που πραγματοποιούνται τόσο για την παρακολούθηση όσο και για την υποστήριξη των συμπτωμάτων σε κάθε κατάσταση υγείας.

Για την κατάσταση επιβίωσης χωρίς εξέλιξη, το μηνιαίο κόστος ανέρχεται σε €260,73 και περιλαμβάνει την ιατρική επίσκεψη, τις αξονικές τομογραφίες θώρακος και

κοιλίας, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, τον θυρεοειδικό έλεγχο και τις αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις. Για την κατάσταση εξέλιξης νόσου, το μηνιαίο κόστος ανέρχεται σε €684,20 και περιλαμβάνει επιπλέον την υποστηρικτική φαρμακευτική αγωγή και το κόστος της μεταθεραπείας. Η λογική για την ενσωμάτωση τους προέρχεται από το appendix της μελέτης KEYNOTE-590. Τα κόστη προέρχονται από τον Γαληνό.⁴⁸

Πίνακας 9: Υποστηρικτικό κόστος σε κατάσταση PFS

Ιατρικό κόστος	Συχνότητα ανά κύκλο	Κόστος (€)	Κόστος ανά κύκλο(€)
Επίσκεψη σε επιμελητή ιατρό	1	48,00	48.00 €
Αξονική τομογραφία θώρακος	0,33	71,11	23.47 €
Αξονική τομογραφία κοιλίας	0,33	71,11	23.47 €
Αιματολογικές εξετάσεις	1	2,88	2.88 €
Βιοχημικές εξετάσεις	1	61,36	61,36
Θυρεοειδικές εξετάσεις	0,5	44,92	22,46
Εξετάσεις ούρων	0,5	1,76	0,88
		Συνολικό κόστος	182,51
		Συνολικό Κόστος ανά μήνα(€)	260,73

Πίνακας 10: Κόστος διαχείρισης σε PD

Ιατρικό έξοδο	Συχνότητα ανά κύκλο	Κόστος (€)	Κόστος ανά κύκλο(€)
Επίσκεψη σε επιμελητή ιατρό	1	48,00	48.00 €
Αξονική τομογραφία θώρακος	0,33	71,11	23.47 €
Αξονική τομογραφία κοιλίας	0,33	71,11	23.47 €
Αιματολογικές εξετάσεις	1	2,88	2.88 €
Βιοχημικές εξετάσεις	1	61,36	61,36
Θυρεοειδικές εξετάσεις	0,5	44,92	22,46
Εξετάσεις ούρων	0,5	1,76	0,88
Φάρμακα μεταθεραπείας	1	262,71	262,71
Φάρμακα υποστηρικτικής αγωγής	1	33,72	33,72
		Συνολικό κόστος	478,94
		Συνολικό Κόστος ανά μήνα(€)	684.20

Πίνακας 11: Αναλυτική κοστολόγηση εξετάσεων

Είδος εξετάσεων	Εξέταση	Κόστος ανά κύκλο(€)
Βιοχημικές εξετάσεις	Αλβουμίνη (Albumin)	5.22 €
	Αλκαλική φωσφατάση (ALP)	5.02 €
	Αλανινοαμινοτρανσφεράση(ALT / SGPT)	4.49 €
	Ασπαρτικοαμινοτρανσφεράση(AST / SGOT)	4.49 €
	Ασβέστιο (Calcium)	4.05 €
	Χλώριο (Chloride)	2.88 €
	Κρεατινίνη ή κάθαρση κρεατινίνης	4.05 €
	Γλυκόζη (Glucose)	2.26 €
	Φώσφορος (Phosphorus)	5.22 €
	Κάλιο (Potassium, K ⁺)	5.22 €
	Νάτριο (Sodium, Na ⁺)	5.22 €
	Ολική χολερυθρίνη (Total bilirubin)	2.88 €
	Άμεση χολερυθρίνη (Direct bilirubin)	2.88 €
	Ολικές πρωτεΐνες (Total protein)	5.22 €
	Ουρία / BUN	2.26 €
	Σύνολο Εξετάσεων	61.36 €
Θυρεοειδικές εξετάσεις	TSH (Thyroid-Stimulating Hormone)	12.38 €
	T3 ή Ελεύθερο T3 (T3 / Free T3)	12.00 €
	Ελεύθερο T4 (Free T4 / FT4)	20.54 €
	Σύνολο Εξετάσεων	44.92 €

3.5.5. Αναλυτική Κοστολόγηση της Υποστηρικτικής Φροντίδας

Η υποστηρικτική ή παρηγορητική φροντίδα αποτελεί ένα ιδιαίτερο ουσιαστικό κομμάτι της διαχείρισης των ασθενών στην κατάσταση εξέλιξης της νόσου, αποσκοπώντας στον έλεγχο των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Στην παρούσα ανάλυση, το κόστος της υποστηρικτικής φροντίδας υπολογίστηκε με βάση την φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται για την αντιμετώπιση των βασικών

συμπτωμάτων και προέρχεται από γνώμη ειδικών, χρησιμοποιώντας τις τιμές των γενοσήμων σκευασμάτων και όχι πρωτοτύπων για να διατηρηθεί το κόστος σε σχετικά κανονικά επίπεδα. Τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνουν τη ναυτία και τον εμετό, για τα οποία χορηγούνται αντιεμετικά, τη γαστρική δυσφορία, για την οποία χορηγούνται αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, και τον πόνο, για τον οποίο χορηγούνται αναλγητικά, και στην συγκεκριμένη περίπτωση ισχυρά οπιοειδή αναλγητικά που ενδείκνυται για μέτριο έως έντονο καρκινικό πόνο. Ιδιαίτερη σημασία στην αναλγητική αγωγή του προχωρημένου καρκίνου οισοφάγου έχουν τα οπιοειδή, και ιδιαίτερα τα διαδερμικά patches φαιντανύλης, τα οποία προσφέρουν σταθερή αναλγησία και είναι ιδιαίτερα χρήσιμα σε ασθενείς με δυσφαγία που δυσκολεύονται στην από του στόματος λήψη φαρμάκων.

Πίνακας 12: Κόστος φαρμάκων υποστηρικτικής αγωγής

Φάρμακα υποστηρικτικής αγωγής	Όνομα φαρμάκου	Κόστος	Δοσολογία	Κόστος ανά μήνα
	Ondansetron 8mg film.tab.x15 tab	14.13 €	1 tab per day	19.78 €
	Fentanyl patch 25mcg/h BTx5patches	7.40 €	1 patch per 72h (7 patches)	10.36 €
	Omeprazole 20mg caps BT*28caps	4.77 €	1 tab per day	3.58 €

Αν η θεραπεία πρώτης γραμμής που στην συγκεκριμένη περίπτωση είναι το μονοκλωνικό αντίσωμα μαζί με χημειοθεραπεία τότε οι γιατροί αξιολογούν την κατάσταση και συνεχίζουν με διαφορετικού είδους θεραπείας. Το κόστος της μεταθεραπείας υπολογίστηκε ως σταθμισμένος μέσος όρος, αξιοποιώντας τα δεδομένα που αντλήθηκαν από το appendix της μελέτης. Σύμφωνα με αυτόν, περίπου το 49,7% των ασθενών έλαβε κάποια μορφή μεταθεραπείας. Η κατανομή των φαρμάκων περιλάμβανε κυρίως πακλιταξέλη, φθοριοουρακίλη, δοκεταξέλη, σισπλατίνη, οξαλιπλατίνη, ιρινοτεκάνη και ραμουσιρουμάμπη, με τις αντίστοιχες πιθανότητες χρήσης να πολλαπλασιάζονται με το μηνιαίο κόστος κάθε φαρμάκου.

Πίνακας 13: Κόστος φαρμάκων μεταθεραπείας

	Όνομα φαρμάκου	Κόστος	Δοσολογία	Τελικό σταθμισμένο κόστος/μήνα

Φάρμακα μεταθεραπείας	Paclitaxel c/s.sol.in 6mg/ml bt x 1 vial x16,7 ml	71.61 €	175mg/m ² με πιθανότητα 28.25%	65.14 €
	5-fluorouracil 50mg/ml bottle/100ml (generic)	14.88 €	800mg/m ² /d x5d με πιθανότητα 14.30%	3.13 €
	Docetaxel c/s.sol.in 160mg/8ml btx1 vialx8ml	93.39 €	75mg/m ² με πιθανότητα 9.35%	7.53 €
	Cisplatin 100mg/100ml/vial/ 100ml (generic)	18.33 €	80mg/m ² με πιθανότητα 8.40%	2.27 €
	Oxaliplatin c/s.sol.in 5mg/ml btx1vialx10ml	20.71 €	130mg/m ² με πιθανότητα 7.40%	7.33 €
	Irinotecan 40 mg/2 ml, concentrate for solution for infusion	8.68 €	125mg/m ² με πιθανότητα 7.30%	5.47 €
	Cyramza 10mg/ml btx2 vial x10ml	707.16 €	8mg/kg με πιθανότητα 5.40%	171.84 €
			Σύνολο	262.71 €

Τα ποσοστά αντιστοιχούν στον μέσο όρο των δύο βραχιόνων. Ένας ασθενής μπορεί να έλαβε περισσότερα του ενός φάρμακα διαδοχικά.

3.5.6. Κόστος Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Όσον αφορά τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ), στο μοντέλο λήφθηκαν υπόψιν μόνο οι ΑΕ με βαρύτητα ≥ 3 που γίνεται άλλωστε και ξεχωριστή μνεία στην μελέτη και οι οποίες ήταν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 1%. Επιχειρήθηκε να γίνει ακριβής αντιστοίχιση της κάθε ανεπιθύμητης ενέργειας με το κατάλληλο ΚΕΝ ώστε να υπάρξει υπολογισμός του κόστους με την μεγαλύτερη ακρίβεια και να ανταποκρίνεται όσο το δυνατόν περισσότερο στην ελληνική πραγματικότητα. Το συνολικό κόστος ανήλθε σε €1.059,80 για τον βραχίονα του συνδυασμού και σε €1.039,62 για τον βραχίονα της χημειοθεραπείας μόνο, με τη διαφορά να οφείλεται κυρίως στην πνευμονίτιδα, μια ανεπιθύμητη ενέργεια αποκλειστική του pembrolizumab. Το κόστος αυτό εφαρμόζεται εφάπαξ κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας.

Περιγραφή	KEN	Κόστος	Πιθανότητα στην ομάδα παρέμβασης	Κόστος στην ομάδα παρέμβασης	Πιθανότητα στην ομάδα placebo	Κόστος στην ομάδα placebo
Αναιμία	Ξ21M	€ 975	12%	€ 117	15%	€ 146
Μείωση ουδετερόφιλων	Ξ20Xα	€ 786	23%	€ 181	17%	€ 134
Ουδετεροπενία	Ξ20M	1,945.00 €	14%	€ 272	16%	€ 311
Μείωση λευκοκυττάρων	Ξ20Xα	€ 786	9%	€ 71	5%	€ 39
Λευκοπενία	Ξ20M	1,945.00 €	2%	€ 39	3%	€ 58
Μείωση αιμοπεταλίων	Ξ22A	€ 514	2%	€ 10	5%	€ 26
Θρομβοπενία	Ξ22A	€ 514	1%	€ 5	3%	€ 15
Μείωση λεμφοκυττάρων	Ξ20Xα	€ 786	2%	€ 16	1%	€ 8
Ναυτία	Π50X	€ 323	7%	€ 23	6%	€ 19
Έμετος	Π50X	€ 323	6%	€ 19	5%	€ 16
Διάρροια	Π50X	€ 323	3%	€ 10	2%	€ 6
Στοματίτιδα	Ω37A	€ 231	6%	€ 14	4%	€ 9
Φλεγμονή βλεννογόνων	Π50X	€ 323	3%	€ 10	4%	€ 13

Υπονα τριαμί α	Θ24M	€ 1,829.00	5%	€ 91	5%	€ 91
Υποκα λαιμί α	Θ24M	€ 1,829.00	5%	€ 91	5%	€ 91
Υπομα γνησια μιά	Θ24M	€ 1,829.00	1%	€ 18	1%	€ 18
Αφυδά τωση	Θ24M	€ 1,829.00	2%	€ 37	2%	€ 37
Πνευμ ονίτιδ α	A34M α	€ 1,797.00	2%	€ 36	0%	€ 0
			Συνολικό κόστος Pembrolizum ab +Chemo	€ 1,059.80	Συνολι κό κόστος Chemo	€ 1,039. 62

3.5.7. Κόστος Τοποθέτησης Stent Οισοφάγου

Η ενσωμάτωση του κόστους τοποθέτησης ενδοοισοφαγικού Stent στην μελέτη αποτελεί ένα εγχείρημα ώστε η κοστολόγηση να ανταποκρίνεται όσο το δυνατόν περισσότερο στην κλινική πραγματικότητα ενός ασθενούς. Σε αντίθεση με τα κόστη διαχείρισης της νόσου, το κόστος του Stent αποτελεί μία εφάπαξ δαπάνη που συνδέεται με τη στιγμή της μετάβασης του ασθενούς από την κατάσταση PFS στην κατάσταση PD. Η λογική πίσω από αυτήν την απόφαση είναι ότι η μετάβαση αυτή συχνά συνοδεύεται έντονη δυσφαγία, η οποία απαιτεί παρηγορητική θεραπεία και έχει αποδειχτεί ότι το SEMS βοηθάει αρκετά τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Για την αποτύπωση αυτής της λογικής στο μοντέλο, ορίστηκε μια πιθανότητα 20% ότι ο ασθενής θα δεχτεί την συγκεκριμένη παρέμβαση, πιθανότητα η οποία στηρίζεται σε βιβλιογραφική ανασκόπηση και πραγματικά κλινικά δεδομένα. Έτσι λοιπόν, η τιμή της τοποθέτησης του Stent πολλαπλασιάζεται μηνιαίως με το ποσοστό των ατόμων που άρχισαν να εμφανίζουν συμπτώματα. Η προσέγγιση αυτή διασφαλίζει ότι το κόστος του Stent επιβαρύνει μόνο το κατάλληλο ποσοστό ασθενών και τη σωστή χρονική στιγμή, αποφεύγοντας τόσο την υπερεκτίμηση όσο και την υποεκτίμηση

αυτής της δαπάνης. Στον καρκίνο του οισοφάγου, η εξέλιξη της νόσου συνοδεύεται συχνά από επιδείνωση της δυσφαγίας, η οποία απαιτεί παρηγορητική τοποθέτηση του μεταλλικού αυτού stent. Η δυσφαγία αποτελεί το κυρίαρχο σύμπτωμα σε άνω του 70% των ασθενών με προχωρημένη νόσο και η τοποθέτηση stent αποτελεί την προτεινόμενη μέθοδο αντιμετώπισής της σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Ωστόσο, δεν την υφίστανται όλοι οι ασθενείς, καθώς ένα υποσύνολο εμφανίζει εξέλιξη αποκλειστικά σε μεταστατικό επίπεδο χωρίς σημαντική τοπική επέκταση.^{36,37}

Η πιθανότητα τοποθέτησης stent ορίστηκε σε 20%, τιμή που τεκμηριώνεται από δύο ανεξάρτητες πληθυσμιακές μελέτες. Οι Orstelten et al. (2016)³⁹, σε πληθυσμιακή μελέτη 736 ασθενών με ανεγχείρητο καρκίνο οισοφάγου σταδίου III-IV στην Ολλανδία, διαπίστωσαν ότι το 19% έλαβε τοποθέτηση stent ως αρχική παρηγορητική θεραπεία. Αντίστοιχα, οι Hanna et al. (2012)³⁸ ανέφεραν ποσοστό 21% σε ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο. Το κόστος της τοποθέτησης ανέρχεται σε €3.035 βάσει του αντίστοιχου Κλειστού Ελληνικού Νοσηλίου. Στο μοντέλο, το εφάπαξ αυτό κόστος εφαρμόζεται στη μηνιαία εκροή ασθενών από την κατάσταση επιβίωσης χωρίς εξέλιξη, πολλαπλασιασμένο επί την πιθανότητα 20%.

3.5.8. Κόστος Τελικού Σταδίου

Το κόστος του τελικού σταδίου, όπως αναφέρεται, αντικατοπτρίζει τη δαπάνη της τελευταίας νοσηλείας πριν από τον θάνατο. Χρησιμοποιήθηκε το Κλειστό Ενοποιημένο Νοσήλιο Π40Μ, που αντιστοιχεί σε κακοήθεια του πεπτικού συστήματος με καταστροφικές επιπλοκές και μέση διάρκεια νοσηλείας εννέα ημερών, με κόστος €1.521. Στο μοντέλο, το κόστος εφαρμόζεται στη μηνιαία αύξηση του αριθμού των ατόμων που μετέβησαν στην κατάσταση του θανάτου. Το κόστος του τελικού σταδίου της ζωής αποτελεί σημαντική συνιστώσα της συνολικής δαπάνης για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, αντικατοπτρίζοντας την αναμφισβήτητα πιο εντατική φροντίδα που λαμβάνουν οι ασθενείς κατά τους τελευταίους μήνες πριν τον θάνατο.

3.5.9. Χρήση των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων

Τα Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια (ΚΕΝ) αποτελούν ένα σύστημα τιμολόγησης και διαχείρισης των νοσηλείων στα νοσοκομεία της χώρας, τα οποία βασίζονται στα

διεθνώς καθιερωμένα Diagnosis Related Groups (DRGs). Σκοπός του συστήματος είναι η ομαδοποίηση των νοσηλειών σε διακριτές κατηγορίες (περίπου 700), προκειμένου να απλοποιηθεί και να τυποποιηθεί η διαδικασία τιμολόγησης, ελέγχου, εκκαθάρισης τιμολογίων και αποζημίωσης των νοσηλευτικών ιδρυμάτων από τους ασφαλιστικούς φορείς.

Κάθε νοσήλιο αντιστοιχεί σε μια ομάδα διαγνώσεων με παρόμοια κατανάλωση πόρων και ενσωματώνει ένα «fixed» κόστος που καλύπτει το σύνολο της νοσηλείας, συμπεριλαμβανομένων των διαγνωστικών εξετάσεων, των φαρμάκων, των ιατρικών πράξεων και της ξενοδοχειακής υποδομής, για μια καθορισμένη μέση διάρκεια νοσηλείας. Το σύστημα αυτό θεσπίστηκε ώστε να γίνει μία προσπάθεια τόσο για τον εξορθολογισμό της νοσοκομειακής δαπάνης όσο και για την παροχή των απαραίτητων κινήτρων για πιο αποδοτική διαχείριση των ήδη περιορισμένων πόρων.^{40,41, 0, 42}

Στην παρούσα ανάλυση, τα KEN χρησιμοποιήθηκαν για την κοστολόγηση τόσο της διαχείρισης των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που απαιτούν νοσηλεία, της τοποθέτησης του ενδοοισοφαγικού stent στα πλαίσια της παρηγορητικής θεραπείας αλλά και για το κόστος του τελικού σταδίου της ασθένειας. Για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια, αναζητήθηκε το πλέον κατάλληλο νοσήλιο που αντιστοιχεί στην κλινική διαχείριση αυτής. Η προσέγγιση αυτή διασφαλίζει ότι το κόστος αντικατοπτρίζει την πραγματική επιβάρυνση του ελληνικού συστήματος υγείας, ενισχύοντας την εγκυρότητα και τη συνάφεια της ανάλυσης με το ελληνικό πλαίσιο.⁰

3.6. Αποτελέσματα Βασικής Ανάλυσης

Με την δημιουργία ενός ολοκληρωμένου μοντέλου με ενσωματωμένα τα επιμέρους κόστη καθώς και τα utility values της κάθε κατάστασης, υπολογίστηκε το συνολικό σταθμισμένο κόστος με το παράγοντα προεξόφλησης καθώς και τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) για κάθε βραχίονα και για τις τρεις κλινικές υποομάδες. Στον συνολικό πληθυσμό, το κόστος του βραχίονα της χημειοθεραπείας ανήλθε σε €11971 ανά ασθενή, ενώ του βραχίονα του συνδυασμού σε €82290 με το επιπλέον κόστος να ανέρχεται σε 70,498.97 € Το επιπλέον όφελος ανήλθε σε 0,394

QALYs, οδηγώντας σε ICER περίπου €179.000 ανά QALY. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα συνολικά αποτελέσματα της ανάλυσης.

Υποομάδα παρέμβασης	Συνολικό κόστος		Συνολικά QALY	
	Παρέμβαση με pembrolizumab	Παρέμβαση placebo	Παρέμβαση με pembrolizumab	Παρέμβαση placebo
Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς	82290€	11971€	1.13	0.74
Ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα	82979€	12922€	1.16	0.82
Ασθενείς με PD-L1 ≥10	89937€	10576€	1.29	0.64

Η ανάλυση των επιμέρους υποομάδων αναδεικνύει το κεντρικό εύρημα της εργασίας. Η υποομάδα με υψηλή έκφραση PD-L1 παρουσιάζει το επιπλέον κλινικό όφελος, ίσο με 0,655 QALYs, σχεδόν διπλάσιο του συνολικού πληθυσμού, γεγονός που αντανακλά το ισχυρότερο κλινικό όφελος της ανοσοθεραπείας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Ως αποτέλεσμα, ο λόγος ICER στην υποομάδα αυτή είναι ο ευνοϊκότερος, περίπου €120.000 ανά QALY, σημαντικά χαμηλότερος έναντι του συνολικού πληθυσμού και της υποομάδας του πλακώδους καρκινώματος, παραμένοντας όμως αρκετά πάνω από το κατώφλι WTP της ελληνικής κοινωνίας. Ο τύπος υπολογισμού του δείκτη ICER βρίσκεται παρακάτω.

$$ICER = \frac{C(pembro) - C(chemo)}{E(pembro) - E(chemo)}$$

Πίνακας 14:Αποτελέσματα δείκτη ICER ανά Υποομάδα

	Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς	Ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα	Ασθενείς με PD-L1 ≥10
Δcost	70,498.97 €	70,057.29 €	79,361.17 €
ΔQALY	0.393583344	0.346416039	0.654611724
ICER	179120.82	202234.55	120806.23

Ο πίνακας ανάλυσης του συνολικού κόστους-οφέλους αποκαλύπτει ότι η συντριπτική πλειονότητα της δαπάνης του βραχίονα του συνδυασμού οφείλεται στο κόστος του

rembrolizumab. Τα κόστη διαχείρισης νόσου, ανεπιθύμητων ενεργειών, τοποθέτησης stent και τελικού σταδίου, αν και ενσωματώθηκαν με μεθοδολογική ακρίβεια, αντιπροσωπεύουν συνολικά μικρό μόνο ποσοστό της συνολικής δαπάνης και είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοια μεταξύ των δύο βραχιόνων και κατ' επέκταση δεν συμβάλλουν σημαντικά στην διαφοροποίηση του ICER.

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός rembrolizumab με χημειοθεραπεία υπερβαίνει τα εξεταζόμενα κατώφλια προθυμίας πληρωμής σε όλες τις υποομάδες. Ωστόσο, η απόσταση είναι σημαντικά μικρότερη στην υποομάδα με έκφραση του PD-L1 CPS $\geq$ 10.

Στην Ελλάδα δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο κατώφλι πληρωμής και σύμφωνα με τους Tzanetakos et. al. μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας γενικός κανόνας και να θεσπιστεί ένα όριο 1-3 φορές το Α.Ε.Π.. Με το κατά κεφαλήν Α.Ε.Π. της χώρας να κυμαίνεται περίπου στα 23,500€ για το 2025, έχουμε ένα όριο περίπου 70.500.⁴³ Ωστόσο άλλες μελέτες προτείνουν πιο στενά όρια που ανταποκρίνονται περισσότερο στην ελληνική πραγματικότητα όπως οι Athanasakis et. al. που προτείνουν ένα όριο περίπου 27,000€.⁴⁴ Για τους σκοπούς της εργασίας θα θεωρηθεί ότι για να καταστεί η θεραπεία οικονομικά αποδοτική θα χρησιμοποιηθεί το μέγιστο όριο των 3x ΑΕΠ δηλαδή ένα κατώφλι €70.500 ανά QALY. Συγκεκριμένα χρησιμοποιώντας το συγκεκριμένο όριο, στην υποομάδα CPS $\geq$ 10, θα απαιτούνταν μείωση της πραγματικής τιμής του rembrolizumab της τάξης του 45% έως 50%. Αντίθετα, στον συνολικό πληθυσμό η απαιτούμενη μείωση θα ξεπερνούσε το 65%.

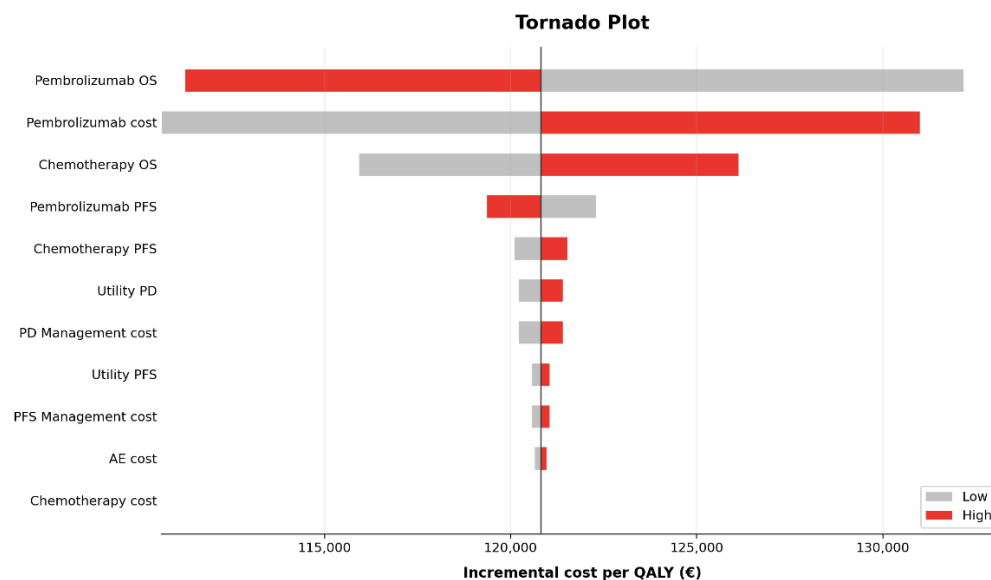
3.7. Σχεδιασμός Ανάλυσης Ευαισθησίας

Στη συνέχεια, διενεργήθηκε one-way ανάλυση ευαισθησίας προκειμένου να διερευνηθεί το πόσο ευαίσθητα είναι τα αποτελέσματα του μοντέλου απέναντι στην αβεβαιότητα που υπάρχει στις βασικές παραμέτρους, όπως το κόστος θεραπείας, η κλινική αποτελεσματικότητα και οι τιμές χρησιμότητας.³² Η ανάλυση αυτή αποσκοπεί στον εντοπισμό των παραγόντων που ασκούν τη μεγαλύτερη επίδραση στον τελικό λόγο αποτελεσματικότητας-κόστους, προσφέροντας ταυτόχρονα στους υπεύθυνους

χάραξη πολιτικής μια εικόνα για τον βαθμό εμπιστοσύνης που μπορεί να αποδοθεί στα ευρήματα.

Κάθε παράμετρος μεταβλήθηκε μεμονωμένα εντός ενός εύρους αβεβαιότητας, ενώ όλες οι υπόλοιπες διατηρούνταν σταθερές στη βασική τους τιμή. Για τις παραμέτρους κόστους υιοθετήθηκε τυπικό σφάλμα $\pm 10\%$, ενώ για τις παραμέτρους χρησιμότητας και κλινικής αποτελεσματικότητας $\pm 5\%$, αντικατοπτρίζοντας τη μικρότερη αβεβαιότητα που συνοδεύει τα κλινικά δεδομένα μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης. Σε κάθε μεταβολή καταγράφηκε ο αντίστοιχος λόγος αποτελεσματικότητας-κόστους, και τα αποτελέσματα αποτυπώθηκαν στο ακόλουθο διάγραμμα Tornado.

Εικόνα 18: Tornado chart



Η τιμή του pembrolizumab αναδεικνύεται, αναμενόμενα, ως η παράμετρος με τη μεγαλύτερη επίδραση ενώ ταυτόχρονα φαίνεται ότι και μία 5% απόκλιση στην μέτρηση της κλινικής αποτελεσματικότητας στην συνολική επιβίωση της θεραπείας με pembrolizumab φαίνεται ότι μπορεί να έχει σημαντική επιρροή στον τελικό δείκτη ICER.

Πέραν της τυπικής ανάλυσης ευαισθησίας, η διερεύνηση συγκεκριμένων σεναρίων προσφέρει χρήσιμη πληροφορία για τη λήψη αποφάσεων. Ένα ιδιαίτερα σημαντικό σενάριο αφορά τον προσδιορισμό της οριακής τιμής του pembrolizumab, δηλαδή της τιμής στην οποία ο λόγος ICER θα ισούταν με το κατώφλι προθυμίας πληρωμής, καθιστώντας τη θεραπεία οριακά αποδοτική. Ο προσδιορισμός αυτής της τιμής

παρέχει άμεσα χρήσιμη πληροφορία για τη διαπραγμάτευση της τιμής και τη πιθανή μελλοντική διαμόρφωση κάποιας συμφωνίας.

Η ανάλυση αυτή εστίασε στην υποομάδα με αυξημένη έκφραση του δείκτη PD-L1, όπου ο λόγος προσεγγίζει περισσότερο τα κατώφλια. Η απαιτούμενη μείωση της τιμής για την επίτευξη αποδοτικότητας έναντι ενός ενδεικτικού ογκολογικού κατωφλίου εκτιμάται στο 50% όπως φαίνεται παρακάτω ενώ φαίνεται ότι μια γενναία μείωση της τάξης του 25% οδηγεί σε ICER που απέχει αρκετά ακόμα από το κατώφλι προθυμίας πληρωμής. Ταυτόχρονα, μπορούμε να δούμε ότι ο συντελεστής προεξόφλησης ενώ έχει σημαντική επιρροή στον δείκτη με μεταβολή $\pm 1,5\%$ οδηγεί τον ICER σε μεταβολή τιμής $\pm 5000\text{€}$. Ίσως ένα από τα πιο ενδιαφέροντα κομμάτια, και κάτι που αποδεικνύει την σωστή μεθοδολογική προσέγγιση με την προβολή των δεδομένων σε μεγαλύτερο χρονικό ορίζοντα από αυτών της παρατήρησης της μελέτης φαίνεται από την τεράστια αύξηση του ICER όταν γίνεται χρήση δεδομένων μόνο από της καμπύλες Kaplan-Meier. Βλέπουμε υπερδιπλασιασμό του ICER σε σχέση με την τιμή της βασικής ανάλυσης κάτι που οφείλεται στην συγκέντρωση του κόστους στα πρώτα χρόνια. Αντίθετα η κλινική αποτελεσματικότητα δίνει πραγματικό όφελος και μετά την διακοπή της παρατήρησης από την μελέτη.

Εικόνα 19: Ανάλυση ευαισθησίας σε επιπλέον παράγοντες

Ανάλυση ευαισθησίας	Τελικός ICER (€/QALY)
25% μείωση της τιμής του φαρμάκου	95323.96
50% μείωση της τιμής του φαρμάκου	69841.69
2% discount factor	115902.48
5% discount factor	125621.52
Μόνο με extracted data τριών ετών από KM καμπύλες	262301.65

Συνολικά, τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας επιδεικνύουν πως ο παράγοντας της τιμής του φαρμακευτικού σκευάσματος pembrolizumab έχει την μεγαλύτερη επιρροή στον καθορισμό των αποτελεσμάτων της μελέτης κόστους αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, με μείωση της τιμής του φαρμάκου κατά 50% η παρέμβαση καθίσταται οικονομικά αποδοτική αφού βρίσκεται οριακά κάτω από τα

70.500 τιμή που αποτελεί τρεις φορές πάνω από το κατά κεφαλήν Α.Ε.Π.. Παρόλο που όπως αναφέρθηκε δεν υπάρχει επίσημο κατώφλι για την Ελλάδα, σύμφωνα με την βιβλιογραφία θα μπορούσε να ακολουθηθεί αντίστοιχη λογική με τις υπόλοιπες Ευρωπαϊκές χώρες ανεξάρτητα από τον τομέα που γίνεται η ανάλυση. Συνήθως βέβαια τα κατώφλια WTP για τις ογκολογικές θεραπείες τείνουν να είναι υψηλότερα.

4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

4.1. Ερμηνεία Αποτελεσμάτων

Με την παρούσα ανάλυση αποδείχθηκε ότι ο συνδυασμός pembrolizumab με χημειοθεραπεία συνεπάγεται σημαντικά υψηλότερο κόστος έναντι της καθιερωμένης χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούταν παλαιότερα ως θεραπεία πρώτης γραμμής, με επιπλέον κόστος €70,498.97 € ανά ασθενή στον συνολικό πληθυσμό. Το εύρημα αυτό είναι αναμενόμενο και αντικατοπτρίζει κυρίως το υψηλό κόστος απόκτησης της θεραπείας το οποίο είναι το βασικό έξοδο στη συνολική δαπάνη. Το κλινικό όφελος, εκφρασμένο σε επιπλέον ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής, ανήλθε σε 0,394 QALYs στον συνολικό πληθυσμό, ένα όφελος ουσιαστικό που αντανακλά τη δύσκολη φύση της νόσου όταν βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο, όπου ακόμη και όταν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση μεταφράζονται σε σχετικά περιορισμένα κερδισμένα ποιοτικά έτη.

Ο τελικός λόγος ICER ανήλθε σε περίπου €180.000 ανά QALY στον συνολικό πληθυσμό, τιμή που υπερβαίνει κατά πολύ τα καθιερωμένα κατώφλια προθυμίας πληρωμής (WTP). Η σύγκριση μεταξύ των τριών υποομάδων αναδεικνύει και το κεντρικό συμπέρασμα της εργασίας. Στην κλινική υποομάδα με υψηλή έκφραση PD-L1, όπου ο hazard ratio για την ολική επιβίωση μειώνεται σε 0,62 και η πενταετής επιβίωση τετραπλασιάζεται, το επιπλέον κλινικό όφελος ανέρχεται σε 0,655 QALYs, οδηγώντας σε λόγο περίπου €123.000 ανά QALY ο οποίος είναι ο μικρότερος σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες και αρκετά κοντά στο μεγαλύτερο κατώφλι που έχει τεθεί (3xΑΕΠ).

4.2. Σύγκριση με Διεθνείς Μελέτες

Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας φαίνεται να συμβαδίζουν με τη διεθνή βιβλιογραφία. Το γεγονός ότι τα αποτελέσματα από πλήθος μελετών δίνουν παρόμοια συμπεράσματα/αποτελέσματα ενισχύει την αξιοπιστία της παρούσας ανάλυσης, παρά τις διαφορές στα συστήματα κόστους και στα κατώφλια προθυμίας πληρωμής.^{45,46,47}

Πίνακας 15: Σύγκριση με διεθνείς μελέτες

Authors	Description	ICER
Ye ZM et. al.	Cost-effectiveness analysis of KEYNOTE-590	\$293,513.17/QALY
Kakinuma H et. al.	Cost-effectiveness analysis of KEYNOTE-590	• \$176,479/QALY for all randomized • \$126,862/QALY for PD-L1 CPS $\geq$ 10
Xu K, Yu M et. al.	Comparative analysis of different immunotherapies	\$312,743.54/QALY

4.3. Παράγοντες Επηρεασμού του Λόγου Αποτελεσματικότητας-Κόστους

Η ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν τον ICER αναδεικνύει την τιμή του pembrolizumab ως την κυρίαρχη παράμετρο ταυτόχρονα με την αβεβαιότητα στην συνολική επιβίωση της παρέμβασης με pembrolizumab. Δεδομένου ότι η ανοσοθεραπεία αντιπροσωπεύει τη συντριπτική πλειονότητα του προστιθέμενου κόστους, οποιαδήποτε μείωση της τιμής της μεταφράζεται σχεδόν αναλογικά σε βελτίωση του λόγου. Ο συντελεστής προεξόφλησης και οι παράμετροι κόστους διαχείρισης νόσου, ασκούν περιορισμένη επίδραση, καθώς το μέγεθός τους είναι μικρό σε σχέση με το κόστος της ανοσοθεραπείας.

4.4. Περιορισμοί της Μελέτης

Η παρούσα εργασία υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Πρώτον, τα κλινικά δεδομένα προέκυψαν από ψηφιοποίηση δημοσιευμένων καμπυλών Kaplan-Meier και όχι από πρόσβαση στα πρωτογενή δεδομένα ασθενών, γεγονός που εισάγει μικρή αβεβαιότητα. Ωστόσο, η επαλήθευση με τις δημοσιευμένες διάμεσες τιμές περιορίσε αυτή την απόκλιση σε αποδεκτά επίπεδα.

Δεύτερον, η προβολή της επιβίωσης πέραν του παρατηρούμενου διαστήματος βασίζεται σε παραμετρική κατανομή, μια αναπόφευκτη παραδοχή που εισάγει δομική αβεβαιότητα. Η επιλογή της κατανομής Log-Normal τεκμηριώθηκε μέσω της σύγκρισης των extrapolated δεδομένων με τα πραγματικά δημοσιευμένα δεδομένα, ωστόσο η προβολή της επιβίωσης στο μέλλον παραμένει υποθετική.

Τρίτον, ορισμένες παράμετροι κόστους βασίζονται σε προσεγγίσεις και σίγουρα δεν μπορούν να ενσωματωθούν όλα τα κόστη όπως για παράδειγμα τα έμμεσα κόστη που π.χ. μπορεί να απορρέουν από το χρονικό διάστημα που ασθενής απουσιάζει από την εργασία του. Η οπτική της ανάλυσης περιορίζεται στα άμεσα ιατρικά κόστη του Ε.Σ.Υ., εξαιρώντας τα έμμεσα κόστη, όπως η απώλεια παραγωγικότητας, και τα κόστη των φροντιστών. Μια ευρύτερη κοινωνική οπτική θα μπορούσε να μεταβάλλει τα αποτελέσματα.

Από τα ευρήματα της εργασίας προκύπτουν συγκεκριμένες προτάσεις για την χάραξη υγειονομικής πολιτικής. Πρώτον, με δεδομένο ότι η θεραπεία δεν είναι οικονομικά αποδοτική με τις υπάρχουσες τιμές, η αποζημίωσή της θα πρέπει να συμφωνηθεί έτσι ώστε να μειώνει την πραγματική τιμή σε επίπεδο που να καθιστά τον λόγο αποτελεσματικότητας-κόστους αποδεκτό. Δεύτερον, και ίσως πιο σημαντικό, είναι η συνεισφορά στον αλγόριθμο αντιμετώπισης του καρκίνου του οισοφάγου καθώς φαίνεται ότι ίσως ο πιο σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι η υψηλή έκφραση PD-L1, όπου το κλινικό όφελος και η οικονομική αποδοτικότητα είναι σαφώς μεγαλύτερα. Η υιοθέτηση του βιοδείκτη ως κριτηρίου αποζημίωσης θα αποτελούσε ενδεχομένως μια πιο σωστή προσέγγιση στην κατανομή των ήδη περιορισμένων πόρων του συστήματος υγείας.

Τρίτον, είναι ιδιαίτερης σημασίας η θέσπιση ενός επίσημου ορίου προθυμίας πληρωμής στην Ελλάδα καθώς μία τέτοια πολιτική θα ενίσχυε τη διαφάνεια και τη συνέπεια των αποφάσεων αποζημίωσης. Η απουσία ύπαρξης τέτοιου κατωφλίου δυσχεραίνει την τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων, και αφήνει περιθώρια ασυνέπειας μεταξύ διαφορετικών θεραπευτικών κατηγοριών.

4.5. Ηθικές Διαστάσεις της Κατανομής Πόρων

Πέραν της καθαρά οικονομικής διάστασης, η αξιολόγηση των ακριβών ογκολογικών θεραπειών εγείρει σημαντικά ηθικά ερωτήματα. Το κεντρικό δίλημμα αφορά την σχέση μεταξύ της ωφέλειας του ασθενούς και της δίκαιης κατανομής των περιορισμένων πόρων στο σύνολο του πληθυσμού. Κάθε ευρώ που δαπανάται για μια θεραπεία υψηλού κόστους και μέτριου οφέλους αποτελεί ταυτόχρονα ένα ευρώ που δεν διατίθεται για άλλες παρεμβάσεις, οι οποίες ενδεχομένως θα παρήγαγαν μεγαλύτερο συνολικό όφελος υγείας. Η έννοια αυτή του κόστους ευκαιρίας βρίσκεται στον πυρήνα της φαρμακοοικονομικής σκέψης.

4.6. Επίλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία επιχείρησε να απαντήσει στο ερώτημα κατά πόσον ο συνδυασμός pembrolizumab με χημειοθεραπεία αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου καρκίνου οισοφάγου στο πλαίσιο του Ελληνικού Εθνικού Συστήματος Υγείας. Μέσω μιας ολοκληρωμένης ανάλυσης κόστους-χρησιμότητας, που αξιοποίησε τα κλινικά δεδομένα της μελέτης KEYNOTE-590 και το ελληνικό πλαίσιο κόστους, η εργασία κατέληξε αναγνωρίζοντας τόσο την κλινική αξία της θεραπείας όσο και τις οικονομικές προκλήσεις που συνεπάγονται με την ένταξή της στο Ε.Σ.Υ..

4.7. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός pembrolizumab με χημειοθεραπεία στην πρώτη γραμμή θεραπείας του προχωρημένου καρκίνου οισοφάγου ενώ φαίνεται ότι προσφέρει πραγματικό κλινικό όφελος, συνοδεύεται εντούτοις από σημαντικό κόστος. Με υπάρχουσες τιμές, αποδεικνύεται ότι η θεραπεία δεν είναι οικονομικά αποδοτική στο Ελληνικό Ε.Σ.Υ.. Παρόλο που δεν υπάρχει θεσμοθετημένο όριο

προθυμίας πληρωμής ο δείκτης ICER παραμένει 5 φορές πάνω από το κατά κεφαλήν Α.Ε.Π., κάτι που είναι αρκετά πιο πάνω από το μέγιστο κατώφλι που βρέθηκε στην βιβλιογραφία που είναι μόλις 3x Α.Ε.Π. Η επίτευξη οικονομικής αποδοτικότητας προϋποθέτει αφενός τη μείωση της πραγματικής τιμής, αφετέρου την εστίαση της θεραπείας στους ασθενείς που ωφελούνται περισσότερο, δηλαδή σε εκείνους με υψηλή έκφραση PD-L1. Η προσέγγιση αυτή συνδυάζει την κλινική αποτελεσματικότητα με την ορθολογική διαχείριση των δημόσιων πόρων, αποτελώντας τη βέλτιστη οδό για την ενσωμάτωση της καινοτόμου ανοσοθεραπείας στο ελληνικό σύστημα υγείας.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξενόγλωσση

1. Arrow KJ. Uncertainty and the welfare economics of medical care. 1963. Bull World Health Organ. 2004 Feb;82(2):141-9. Epub 2004 Mar 16. PMID: 15042238; PMCID: PMC2585909.
2. Culyer, A. J., & Newhouse, J. P. (Eds.). (2000). *Handbook of health economics* (Vol. 1). Elsevier
3. Culyer, Anthony J. "The Normative Economics of Health Care Finance and Provision," Oxford Review of Economic Policy 5 (1989): 34–58.
4. Grossman, Michael. "On the Concept of Health Capital and the Demand for Health." Journal of Political Economy 80 (1972): 223 - 255.
5. Jaber. M. Principles of Pharmacoeconomics. 2. ed. Cincinnati, Ohio: Harvey Whitney Books Co, 1996.
6. World Health Organization. The World Health Report 2000: Health Systems — Improving Performance. Geneva: WHO; 2000.
7. Frenk J. The World Health Report 2000: expanding the horizon of health system performance. Health Policy Plan. 2010 Sep; 25(5):343-5. doi: 10.1093/heapol/czq034. PMID: 20798125.
8. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J Health Econ. 2003 Mar;22(2):151-85. doi: 10.1016/S0167-6296(02)00126-1. PMID: 12606142.
9. Howard, David & Bach, Peter & Berndt, Ernst & Conti, Rena. (2015). Pricing in the Market for Anticancer Drugs. Journal of Economic Perspectives. 29. 139-162. 10.1257/jep.29.1.139.
10. Mwachofi A, Al-Assaf AF. Health care market deviations from the ideal market. Sultan Qaboos Univ Med J. 2011 Aug;11(3):328-37. Epub 2011 Aug 15. PMID: 22087373; PMCID: PMC3210041.
11. Economou, Charalampos & Kaitelidou, Daphne & Karanikolos, Marina & Maresso, Anna. (2017). Greece: Health System Review. Health systems in transition. 19. 1-166.

12. Aalabaf-Sabaghi M. Decision modelling for health economic evaluation. *J Epidemiol Community Health*. 2007 Sep;61(9):839. DOI: 10.1136/jech.2007.059576. PMCID: PMC2660013.
13. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull*. 2010;96:5-21. doi: 10.1093/bmb/ldq033. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21037243.
14. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, van Grieken NCT, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):992-1004. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914638.
15. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Dec 4;349(23):2241-52. doi: 10.1056/NEJMra035010. PMID: 14657432.
16. Pennathur A, Gibson M, Jobe B et al. Oesophageal carcinoma *The Lancet*, 381, 400-412
17. Lindkvist B, Johansen D, Stocks T, Concin H, Bjørge T, Almquist M, Häggström C, Engeland A, Hallmans G, Nagel G, Jonsson H, Selmer R, Ulmer H, Tretli S, Stattin P, Manjer J. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580,000 subjects within the Me-Can project. *BMC Cancer*. 2014 Feb 18;14:103. doi: 10.1186/1471-2407-14-103. PMID: 24548688; PMCID: PMC3929907.
18. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jun;109(6):822-7. doi: 10.1038/ajg.2014.71. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24751582.
19. Tarazi M, Chidambaram S, Markar SR. Risk Factors of Esophageal Squamous Cell Carcinoma beyond Alcohol and Smoking. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 28;13(5):1009. doi: 10.3390/cancers13051009. PMID: 33671026; PMCID: PMC7957519.
20. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice.

- Ann Cardiothorac Surg. 2017 Mar;6(2):119-130. doi: 10.21037/acs.2017.03.14. PMID: 28447000; PMCID: PMC5387145.
21. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1-10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012. PMID: 23890059.
 22. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003 May;3(5):330-8. doi: 10.1038/nrc1074. PMID: 12724731.
 23. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 5;740:364-78. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25058905; PMCID: PMC4146684.
 24. Sun J, Shen L, Shah M et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study, *The Lancet*, 398, 759-771
 25. Metges JP, Kato K, Sun JM, Shen L, Enzinger PC, Adenis A, Doi T, Kojima T, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Alsina M, Buchsacher GL Jr, Hara H, Tsuji A, Wu J, Shah S, Bhagia P, Shah MA. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy for advanced esophageal cancer: 5-year extended follow-up for the randomized phase III KEYNOTE-590 study. *ESMO Open*. 2025 Dec;10(12):105854. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105854. Epub 2025 Nov 18. PMID: 41259897; PMCID: PMC12670541.
 26. 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
 27. Woods BS, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? *Value Health*. 2020 Dec;23(12):1613-1621. doi: 10.1016/j.jval.2020.08.2094. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33248517.
 28. Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a

- practical guide. *Med Decis Making*. 2013 Aug;33(6):743-54. doi: 10.1177/0272989X12472398. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23341049.
29. Latimer NR, Adler AI. Extrapolation beyond the end of trials to estimate long term survival and cost effectiveness. *BMJ Med*. 2022 Mar 10;1(1):e000094. doi: 10.1136/bmjmed-2021-000094. PMID: 36936578; PMCID: PMC9951371.
 30. Wang J, Chmielowski B, Pellissier J, Xu R, Stevinson K, Liu FX. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Feb;23(2):184-194. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.2.184. PMID: 28125365; PMCID: PMC10398057.
 31. Kim J, Chalise P, He J. Reconstructing patient level survival data from published Kaplan-Meier curves. *Contemp Clin Trials Commun*. 2025 Aug 20;47:101542. doi: 10.1016/j.conctc.2025.101542. PMID: 40919413; PMCID: PMC12409465.
 32. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. Oxford University Press; 2015.
 33. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017 Apr;15(2):127-137. doi: 10.1007/s40258-017-0310-5. PMID: 28194657; PMCID: PMC5343080.
 34. Zhang PF, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Future Oncol*. 2020 Jun;16(17):1189-1198. doi: 10.2217/fon-2019-0821. Epub 2020 May 14. PMID: 32407173.
 35. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PLoS One*. 2010 Jan 28;5(1):e8933. doi: 10.1371/journal.pone.0008933. PMID: 20126669; PMCID: PMC2812484.
 36. Jiménez-Gutiérrez JM, Alonso-Lárraga JO, Hernández-Guerrero AI, Lino-Silva LS, Olivas-Martinez A. Efficacy and safety of self-expanding metal stents in patients with inoperable esophageal cancer: a real-life study. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2023 Sep 26 doi: 10.1177/26317745231200975.

37. Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, Pan X, Yang S. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30;2014(10):CD005048. doi: 10.1002/14651858.CD005048.pub4. PMID: 25354795; PMCID: PMC8106614.
38. Hanna WC, Sudarshan M, Roberge D, David M, Waschke KA, Mayrand S, Alcindor T, Ferri LE. What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer? *Curr Oncol*. 2012 Apr;19(2):e60-6. doi: 10.3747/co.19.892. PMID: 22514498; PMCID: PMC3320233.
39. Opstelten JL, de Wijkerslooth LR, Leenders M, Bac DJ, Brink MA, Loffeld BC, Meijnen-Bult MJ, Minderhoud IM, Verhagen MA, van Oijen MG, Siersema PD. Variation in palliative care of esophageal cancer in clinical practice: factors associated with treatment decisions. *Dis Esophagus*. 2017 Feb 1;30(2):1-7. doi: 10.1111/dote.12478. PMID: 26919349.
40. Polyzos N, Karanikas H, Thireos E, Kastanioti C, Kontodimopoulos N. Reforming reimbursement of public hospitals in Greece during the economic crisis: Implementation of a DRG system. *Health Policy*. 2013 Jan;109(1):14-22. doi: 10.1016/j.healthpol.2012.09.011. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23062311.
41. Panagiotopoulos P, Maniadas N, Papatheodoridis G, Pektasidis D. An Evaluation of Diagnosis-Related Group (DRG) Implementation Focused on Cancer DRGs in Greek Public Hospitals. *Pharmacoecon Open*. 2020 Mar;4(1):61-69. doi: 10.1007/s41669-019-0146-z. PMID: 31111448; PMCID: PMC7018931.
42. Busse R, Geissler A, Aaviksoo A, Cots F, Häkkinen U, Kobel C, Mateus C, Or Z, O'Reilly J, Serdén L, Street A, Tan SS, Quentin W. Diagnosis related groups in Europe: moving towards transparency, efficiency, and quality in hospitals? *BMJ*. 2013 Jun 7;346:f3197. doi: 10.1136/bmj.f3197. PMID: 23747967.
43. Tzanetakos C, Gourzoulidis G. Does a Standard Cost-Effectiveness Threshold Exist? The Case of Greece. *Value Health Reg Issues*. 2023 Jul;36:18-26. doi: 10.1016/j.vhri.2023.02.006. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37004314.
44. Athanasakis, Kostas, Agorastos, Giannis, Kyriopoulos, Ilias (2024) Estimating a cost-effectiveness threshold for healthcare decision-making in the Greek NHS. *Health Policy and Technology*, 13 (3): 100882. ISSN 2211-8837

45. Ye ZM, Xu Z, Wang HL, Wang YY, Chen ZC, Zhou Q, Li XP, Zhang YY. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as the first-line treatment for advanced esophageal cancer. *Cancer Med*. 2023 Mar;12(5):6182-6189. doi: 10.1002/cam4.5350. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36271484; PMCID: PMC10028044.
46. Kakinuma H, Takada D, Itoshima H, Kunisawa S, Moriwaki K, Honda M, Fushimi K, Imanaka Y. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first line chemotherapy for patients with unresectable advanced esophageal cancer in Japan. *Esophagus*. 2025 Oct;22(4):583-592. doi: 10.1007/s10388-025-01144-5. Epub 2025 Jul 12. PMID: 40652068; PMCID: PMC12450808.
47. Xu K, Yu M, Sun Q, Zhang L, Qian X, Su D, Gong J, Shang J, Lin Y, Li X. Cost-effectiveness of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy for first-line treatment of oesophageal squamous cell carcinoma in China: a comprehensive analysis. *Ann Med*. 2025 Dec;57(1):2482019. doi: 10.1080/07853890.2025.2482019. Epub 2025 Mar 25. PMID: 40131366; PMCID: PMC11938309.

Ελληνική

48. Κέντρο Τεκμηρίωσης και Κοστολόγησης Νοσοκομειακών Υπηρεσιών, Ελληνικό Ινστιτούτο DRG Γαληνός Οδηγός φαρμάκων.
49. Εφαρμογή των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων(KEN) του Ε.Σ.Υ Έκδοση 4η (01/02/2012).

Διαδικτυακές Πηγές

50. Υπουργείο Υγείας <https://www.moh.gov.gr/>
51. Oesophageal-Cancer-Guide-for-Patients-Greek- Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας <https://www.hesmo.gr/el/>
52. NICE technology appraisal and highly specialised technologies guidance: the manual- <https://www.nice.org.uk/process/pmg36>
53. Webplotdigitizer- automeris.io- Data extraction tool- <https://automeris.io/>
54. World Health Organization, Cancer today <https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population>

55. Omole AE, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Esophagus. [Updated 2026 Jan 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482513/>
56. N.V. Bhagavan, Chung-Eun Ha, Chapter 11 - Gastrointestinal Digestion and Absorption, Essentials of Medical Biochemistry, Academic Press, 2011, Pages 97-113, ISBN 9780120954612, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-095461-2.00011-4>.
57. <https://gsri.gov.gr/protovoulies-draseis/avtomati-epistrofi-farmakevtikis-dapanis-clawback/>
58. Can people afford to pay for health care? New evidence on financial protection in Greece: summary- <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2025-12555-52329-80560>
59. National Institute for Health and Care Excellence. (2022). NICE health technology evaluations: The manual (PMG36). <https://www.nice.org.uk/process/pmg36>
60. Phelps, C.E. (2017). Health Economics (6th ed.). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781315460499>
61. OECD (2023), Health at a Glance 2023: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/7a7afb35-en>.
62. Ελληνική Στατιστική Αρχή <https://www.statistics.gr/>
63. World Health Organization- <https://www.who.int/>
64. Grega, D., Kolář, J. Historical analysis of pharmacoeconomic terms. Scientometrics 119, 1643–1654 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11192-019-03093-0>