
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**“Ανάλυση Κόστους - Αποτελεσματικότητας του
σχήματος NALIRIFOX έναντι Nab-Paclitaxel και
Gemcitabine ως θεραπεία πρώτης γραμμής του
μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρεατικού
πόρου”**

Μαρούδη Παναγιώτα-Ζωή

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

Πειραιάς, Έτος 2026

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**“Ανάλυση Κόστους - Αποτελεσματικότητας του
σχήματος NALIRIFOX έναντι Nab-Paclitaxel και
Gemcitabine ως θεραπεία πρώτης γραμμής του
μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρεατικού
πόρου”**

Μαρούδη Παναγιώτα-Ζωή, Α.Μ.: ΟΔΥ/2416

Επιβλέπουσα: Ράικου Μαρία, Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πειραιώς

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

Πειραιάς, Έτος 2026

**UNIVERSITY of
PIRAEUS**



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

**“Cost-Effectiveness Analysis of NALIRIFOX versus
Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as first-line
treatment for metastatic pancreatic ductal
adenocarcinoma”**

Maroudi Panagiota-Zoi

**Master’s 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**

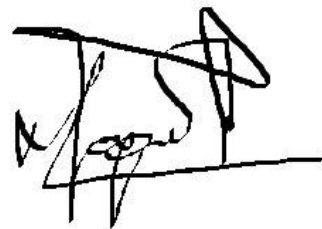
Piraeus, Greece, 2026

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».

Μαρούδη Παναγιώτα Ζωή



Στις γυναίκες της οικογένειάς μου,

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις βαθιές και ειλικρινείς μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κ. Μαρία Ράικου για την πολύτιμη καθοδήγηση, την αδιάκοπη υποστήριξη, την επιστημονική της γνώση, τη διαθεσιμότητα και την έμπνευση που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος αλλά και της εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Η συμβολή της υπήρξε καθοριστική και ουσιαστική σε κάθε στάδιο της έρευνας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ουσιαστική τους στήριξη και την ενθάρρυνση που μου προσέφεραν σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, αποτελώντας σταθερή πηγή δύναμης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους φίλους μου για την αμέριστη συμπαράσταση, την κατανόηση και την ψυχολογική ενδυνάμωση που μου προσέφεραν καθ' όλη τη διάρκεια της ακαδημαϊκής μου πορείας.

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	2
A.ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	3
1 Κεφάλαιο 1: Οικονομικά και πολιτικές υγείας.....	4
1.1 Συστήματα Υγείας.....	4
1.1.1 Ορισμός και στόχοι	4
1.1.2 Κριτήρια αποτελεσματικότητας.....	5
1.2 Δαπάνες υγείας	6
1.2.1 Ορισμός, Κατηγοριοποίηση και Τρόποι Μέτρησης	6
1.2.2 Παράγοντες της Αύξησης των Δαπανών Υγείας	8
1.3 Οικονομική αξιολόγηση – Ρόλος και μέθοδοι	12
1.3.1 Μεθοδολογίες Οικονομικής Αξιολόγησης.....	12
1.3.2 Οπτική της ανάλυσης	15
1.3.3 Κατηγορίες κόστους.....	15
1.3.4 Προεξόφληση (Discounting).....	16
1.3.5 Οικονομικά μοντέλα (Decision-Analytic Models)	17
2 Κεφάλαιο 2 : Καρκίνος του παγκρέατος.....	21
2.1 Εισαγωγή	21
2.2 Επιδημιολογικά δεδομένα	22
2.2.1 Επιδημιολογία στην Ελλάδα	24
2.3 Κλινική εικόνα.....	26
2.4 Παράγοντες Κινδύνου.....	27
2.5 Ταξινόμηση.....	29
2.6 Πρόγνωση και επιβίωση.....	30
2.7 Σταδιοποίηση (Staging).....	32
2.8 Θεραπευτική προσέγγιση	36
2.9 NALIRIFOX.....	39
2.9.1 Μηχανισμός δράσης.....	39
2.9.2 Θεραπευτικές ενδείξεις.....	40

2.9.3	Ανεπιθύμητες ενέργειες	40
B.	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	42
3	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας	43
3.1	Σκοπός της μελέτης.....	43
3.2	Δεδομένα	44
3.3	Στοιχεία μελέτης.....	44
3.3.1	Μέθοδος	44
3.3.2	Συμμετέχοντες	45
3.3.3	Κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία	46
3.3.4	Ανάλυση δεδομένων και αποτελεσματικότητα	46
3.3.5	Προφίλ Ασφάλειας και Ανεπιθύμητες Ενέργειες	49
3.4	Μεθοδολογία μελέτης	49
3.5	Μοντέλο ανάλυσης	50
3.6	Κλινική αποτελεσματικότητα και ποιότητα ζωής	52
3.7	Προσδιορισμός κόστους	65
3.7.1	Κόστος θεραπείας.....	67
3.7.2	Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών.....	71
3.7.3	Συνολικό κόστος	73
3.8	Εκτίμηση του δείκτη ICER	73
3.9	Ανάλυση ευαισθησίας	74
4	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	79
4.1	Σύγκριση με άλλες μελέτες	79
4.2	Περιορισμοί	80
4.3	Συμπεράσματα.....	81
	Παράρτημα	83
	Βιβλιογραφία	89

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1: Παγκόσμιες δαπάνες υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ, 2000-2023. Πηγή: OECD Health Statistics.....	7
Διάγραμμα 2: Μεταβολή του ΑΕΠ και των δαπανών υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ για τις χώρες του ΟΟΣΑ, 2005-2023. Πηγή: OECD Health Statistics.....	8
Διάγραμμα 3: Νέα περιστατικά καρκίνου παγκοσμίως το 2024. Πηγή: WHO, 2024a22	
Διάγραμμα 4: Θάνατοι από καρκίνο παγκοσμίως το 2024. Πηγή: WHO, 2024a	23
Διάγραμμα 5: Νέα περιστατικά καρκίνου στην Ελλάδα το 2022. Πηγή: WHO, 2024d	24
Διάγραμμα 6: Θάνατοι από καρκίνο στην Ελλάδα το 2022. Πηγή: WHO, 2024d.....	25
Διάγραμμα 7: Εξέλιξη θνησιμότητας από καρκίνο παγκρέατος στην Ελλάδα από 2000-2022. Πηγή: WHO Mortality Database,2024	25
Διάγραμμα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση του πληθυσμού με mPDAC. Πηγή: Wainberg et al.,2023.....	47
Διάγραμμα 9: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου του πληθυσμού με mPDAC. Πηγή: Wainberg et al.,2023.....	48
Διάγραμμα 10: Δομή Διαχωρισμένου Μοντέλου Επιβίωσης (PSM). Πηγή: Woods B. et al, 2020.....	50
Διάγραμμα 11: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Tornado diagram.....	75

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Αθροιστικές πιθανότητες Overall Survival εξαγμένες από την καμπύλη Kaplan Meier OS ανά μήνα παρακολούθησης	52
Πίνακας 2: Αθροιστικές πιθανότητες Progression free survival εξαγμένες από την καμπύλη Kaplan Meier PFS ανά μήνα παρακολούθησης	53
Πίνακας 3: Πιθανότητες εύρεσης σε κάθε κατάσταση υγείας για τις δύο ομάδες ανά μήνα	55
Πίνακας 4: Ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας για το σκεύασμα NALIRIFOX	66
Πίνακας 5: Σχήματα θεραπείας παρέμβασης και ελέγχου	68
Πίνακας 6: Κόστος απόκτησης θεραπείας παρέμβασης.....	69
Πίνακας 7: Κόστος απόκτησης θεραπείας ελέγχου	69
Πίνακας 8: Κόστος χορήγησης θεραπειών	70
Πίνακας 9: Κόστος διαχείρισης νόσου σε PFS και PD στάδιο.....	70
Πίνακας 10: Κόστος διαχείρισης τελικού σταδίου	71
Πίνακας 11: Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών	72
Πίνακας 12: Συνολικό κόστος ανά ασθενή.....	73
Πίνακας 13: Αποτελέσματα βασικής ανάλυσης (base-case scenario)	74

Πίνακας 14: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Σενάριο 1.....	76
Πίνακας 15: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Σενάριο 2.....	76
Πίνακας 16: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Σενάριο 3.....	77
Πίνακας 17: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Σενάριο 4.....	77
Πίνακας 18: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Σενάριο 5.....	77

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Partitioned Survival Model 3 καταστάσεων υγείας. Πηγή Berrios K. et al.,2022.....	19
Εικόνα 2 : Υπολογισμός ποσοστού ασθενών σε κάθε στάδιο της νόσου σε PSM 3 καταστάσεων. Πηγή: Paly et al., 2020.....	20
Εικόνα 3: Ανατομία παγκρέατος. Πηγή: National Cancer Institute,2026.....	27
Εικόνα 4: Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο 0. Πηγή: National Cancer Institute, 2026	33
Εικόνα 5: : Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο IA και IB. Πηγή: National Cancer Institute, 2026	34
Εικόνα 6: Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο IIA. Πηγή: National Cancer Institute, 2026	34
Εικόνα 7: Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο IIB. Πηγή: National Cancer Institute, 2026	35
Εικόνα 8: Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο III. Πηγή: National Cancer Institute, 2026	35
Εικόνα 9: Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο IV. Πηγή: National Cancer Institute, 2026	36
Εικόνα 10: Μηχανισμός δράσης αναστολέων τοποϊσομεράσης I. Πηγή: Elshazly et al.,2022.....	39
Εικόνα 11: Σχεδιασμός μελέτης NAPOLI-3. Πηγή: Waiberg et al.,2023.....	45

“Ανάλυση Κόστους - Αποτελεσματικότητας του σχήματος NALIRIFOX έναντι NAB-PACLITAXEL και GEMCITABINE ως θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρεατικού πόρου”

Περίληψη

Σκοπός: Το μεταστατικό παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (mPDAC) αποτελεί μια εξαιρετικά θανατηφόρα κακοήθεια, η διαχείριση της οποίας συνεπάγεται σημαντικό κλινικό και οικονομικό φορτίο. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η αξιολόγηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας του καινοτόμου συνδυαστικού σχήματος NALIRIFOX (λιποσωμιακή ιρινοτεκάνη, 5-φθοριοουρακίλη, λευκοβορίνη και οξαλιπλατίνη) έναντι του καθιερωμένου σχήματος nab-paclitaxel και γεμισιταβίνης, ως θεραπεία πρώτης γραμμής, από την οπτική του Ελληνικού Εθνικού Συστήματος Υγείας.

Μεθοδολογία: Για την εκτίμηση της αποδοτικότητας αναπτύχθηκε ένα Διαχωρισμένο Μοντέλο Επιβίωσης (Partitioned Survival Model - PSM) τριών καταστάσεων υγείας (απουσία εξέλιξης της νόσου, πρόοδος της νόσου, θάνατος) με χρονικό ορίζοντα εφ' όρου ζωής (360 μήνες). Τα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας αντλήθηκαν από την τυχαioποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 3 NAPOLI-3. Στα κόστη και τα κλινικά οφέλη εφαρμόστηκε ετήσιο προεξοφλητικό επιτόκιο 3,5%. Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων εκφράστηκε σε Ποιοτικώς Σταθμισμένα Έτη Ζωής (QALYs).

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τη βασική ανάλυση, το σχήμα NALIRIFOX επέφερε 1,19 QALYs με συνολικό μέσο κόστος 53.402,26€ ανά ασθενή, ενώ το σχήμα ελέγχου nab-paclitaxel/γεμισιταβίνης επέφερε 0,94 QALYs με κόστος 26.380,53€. Το πρόσθετο κόστος της νέας θεραπείας ανήλθε σε 27.021,73€ και το πρόσθετο όφελος σε 0,25 QALYs. Βάσει αυτών, ο Λόγος Πρόσθετου Κόστους-Αποτελεσματικότητας (ICER) διαμορφώθηκε στα 108.992,57€/QALY. Η μονοπαραγοντική ανάλυση ευαισθησίας κατέδειξε ότι ο δείκτης επηρεάζεται καθοριστικά από την τιμή κτήσης της λιποσωμιακής ιρινοτεκάνης.

Συμπεράσματα: Ο υπολογιζόμενος δείκτης ICER υπερβαίνει κατά πολύ το συμβατικό, βασισμένο στο ΑΕΠ, όριο προθυμίας πληρωμής για την Ελλάδα (19.400€ - 58.200€ ανά QALY). Επομένως, το σχήμα NALIRIFOX δεν κρίνεται οικονομικά αποδοτικό βάσει των τρεχουσών τιμών αποζημίωσης. Απαιτείται στοχευμένη μείωση της τιμής της λιποσωμιακής ιρινοτεκάνης κατά 36,79% προκειμένου η συγκεκριμένη παρέμβαση να καταστεί οριακά αποδοτική για το ελληνικό σύστημα υγείας.

Λέξεις-κλειδιά: *Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, NALIRIFOX, μεταστατικός καρκίνος παγκρέατος, mPDAC, λιποσωμιακή ιρινοτεκάνη QALYs, ICER, Python 3, φαρμακοοικονομία, διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης (PSM).*

“Cost-Effectiveness Analysis of NALIRIFOX versus NAB-PACLITAXEL and GEMCITABINE as first-line treatment for metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma”

Abstract

Objective: Metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) is a highly lethal malignancy associated with a substantial clinical and economic burden. The objective of this thesis is to evaluate the cost-effectiveness of the novel NALIRIFOX regimen (liposomal irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin) compared to the standard nab-paclitaxel plus gemcitabine regimen, as a first-line treatment, from the perspective of the Greek National Healthcare System.

Methods: A Partitioned Survival Model (PSM) comprising three health states (progression-free survival, progressed disease, death) was developed over a lifetime horizon (360 months). Clinical efficacy data were derived from the NAPOLI-3 phase 3 randomized clinical trial. An annual discount rate of 3.5% was applied to both costs and health outcomes. Treatment effectiveness was measured in Quality-Adjusted Life Years (QALYs).

Results: The base-case analysis demonstrated that the NALIRIFOX regimen yielded 1.19 QALYs at a total mean cost of €53,402.26 per patient, whereas the nab-paclitaxel/gemcitabine regimen yielded 0.94 QALYs at €26,380.53. The incremental cost of the new therapy was €27,021.73 and the incremental benefit was 0.25 QALYs, resulting in an Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) of €108,992.57 per QALY. One-way sensitivity analysis revealed that the model is highly sensitive to the acquisition cost of liposomal irinotecan.

Conclusions: The estimated ICER significantly exceeds the GDP-based willingness-to-pay threshold for Greece (€19,400 - €58,200 per QALY). Consequently, the NALIRIFOX regimen is not considered cost-effective at its current list prices. A price reduction of 36.79% for liposomal irinotecan is required for the intervention to fall within the marginal cost-effectiveness threshold for the Greek healthcare system.

Keywords: *Cost-effectiveness analysis, NALIRIFOX, metastatic pancreatic cancer, mPDAC, liposomal irinotecan, QALYs, ICER, Python 3, pharmacoeconomics, partitioned survival model (PSM).*

Εισαγωγή

Τα οικονομικά της υγείας αποτελούν ένα σημαντικό πεδίο της οικονομικής επιστήμης, το οποίο επικεντρώνεται στον τρόπο επιλογής, αξιολόγησης και ορθολογικής κατανομής των σπάνιων πόρων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, με απώτερο στόχο την κάλυψη των αναγκών και τη βελτίωση του επιπέδου υγείας του πληθυσμού. Ειδικότερα, η Οικονομική Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας (HTA), παρέχει το απαραίτητο μεθοδολογικό πλαίσιο για τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων. Μέσω της αυστηρής συγκριτικής ανάλυσης του κόστους έναντι του παραγόμενου κλινικού οφέλους, η διαδικασία της αξιολόγησης διασφαλίζει ότι η ενσωμάτωση καινοτόμων παρεμβάσεων στην κλινική πρακτική μεγιστοποιεί την κοινωνική ευημερία, προστατεύοντας παράλληλα τη δημοσιονομική βιωσιμότητα των εθνικών συστημάτων.

Η παρούσα διπλωματική εργασία επικεντρώνεται στην οικονομική αξιολόγηση μιας θεραπευτικής παρέμβασης κατά του μεταστατικού παγκρεατικού πορογενούς αδενοκαρκινώματος (mPDAC). Βασικός σκοπός της έρευνας είναι η εκπόνηση μιας ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας, η οποία συγκρίνει το καινοτόμο συνδυαστικό σχήμα NALIRIFOX με την καθιερωμένη κλινική πρακτική (nab-paclitaxel και gemcitabine) για την πρώτη γραμμή θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς. Για την ολοκληρωμένη προσέγγιση του θέματος, η δομή της εργασίας αναπτύσσεται σε δύο κύρια μέρη, το θεωρητικό και το ερευνητικό, καθένα εκ των οποίων απαρτίζεται από επιμέρους κεφάλαια. Το πρώτο κεφάλαιο προσεγγίζει μακροοικονομικά τη λειτουργία των συστημάτων υγείας, αναλύοντας τους διαρθρωτικούς παράγοντες που οδηγούν στη διόγκωση των δαπανών, και εμβαθύνει στις βασικές μεθοδολογίες και τα αναλυτικά μοντέλα της οικονομικής αξιολόγησης. Το δεύτερο κεφάλαιο εστιάζει στην κλινική διάσταση του καρκίνου του παγκρέατος, παραθέτοντας επιδημιολογικά δεδομένα, παράγοντες κινδύνου και το σύστημα σταδιοποίησης, ενώ παράλληλα εξετάζει τον φαρμακολογικό μηχανισμό και τις ενδείξεις του σχήματος NALIRIFOX.

Το ερευνητικό μέρος εκκινεί με το τρίτο κεφάλαιο, στο οποίο αναπτύσσεται το εφαρμόζόμενο οικονομικό μοντέλο (Διαχωρισμένο Μοντέλο Επιβίωσης - PSM). Αξιοποιώντας πρωτογενή δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη κλινική δοκιμή NAPOLI-3 και προσαρμόζοντάς τα στις παραμέτρους κόστους του Ελληνικού Συστήματος Υγείας, εξάγεται ο Λόγος Πρόσθετου Κόστους-Αποτελεσματικότητας (ICER), ενώ η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων ελέγχεται περαιτέρω μέσω μονοπαραγοντικής ανάλυσης ευαισθησίας. Τέλος, στο Κεφάλαιο 4 παρατίθενται τα γενικά συμπεράσματα της μελέτης, επιχειρείται συγκριτική αξιολόγηση με τα αντίστοιχα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας και αναλύονται κριτικά οι εγγενείς μεθοδολογικοί περιορισμοί της έρευνας.

Α.ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 Κεφάλαιο 1: Οικονομικά και πολιτικές υγείας

1.1 Συστήματα Υγείας

1.1.1 Ορισμός και στόχοι

Τα **συστήματα υγείας** αποτελούν συγκροτημένα σχήματα με βασική επιδίωξη την ικανοποίηση των αναγκών υγείας του συνόλου του πληθυσμού. Κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2000), ένα σύστημα υγείας αποτελείται από όλους τους οργανισμούς, τους ανθρώπους και τις ενέργειες των οποίων ο πρωταρχικός σκοπός είναι η προώθηση, η αποκατάσταση και η διατήρηση της υγείας. Συνιστούν πολυσύνθετα πλέγματα επαγγελματιών, υποδομών και φορέων ασφάλισης που μεριμνούν για τη διεκπεραίωση των ιατρικών προτεραιοτήτων των πολιτών ενός κράτους. Σκοποί της ύπαρξης και λειτουργίας των συστημάτων υγείας αποτελούν η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, τη μείωση της θνησιμότητας από χρόνιες νόσους και στην αναβάθμιση της συνολικού επιπέδου υγείας του πληθυσμού, ενισχύοντας κατ' επέκταση την κοινωνική ευημερία. Σε συνέχεια του ορισμού, ο ΠΟΥ, προσδιορίζει του στόχους των συστημάτων υγείας ο οποίοι διαρθρώνονται σε τρεις άξονες.

- **Βελτίωση της υγείας του πληθυσμού**

Ο θεμελιώδης σκοπός ενός συστήματος υγείας έγκειται στην επίτευξη του βέλτιστου δυνατού επιπέδου υγείας για το σύνολο του πληθυσμού, ενσωματώνοντας παράλληλα την αρχή της κοινωνικής δικαιοσύνης, μέσω της μείωσης των ανισοτήτων στην κατανομή της φροντίδας υγείας μεταξύ διαφορετικών κοινωνικοοικονομικών ομάδων. Αυτό προϋποθέτει μια ολιστική προσέγγιση που υπερβαίνει την κλινική θεραπεία, εστιάζοντας στην εφαρμογή ολοκληρωμένων στρατηγικών πρόληψης, την έγκαιρη διαγνωστική παρέμβαση και τη συστηματική διαχείριση των χρόνιων νοσημάτων. Η επιτυχία και η αποτελεσματικότητά τους αξιολογούνται εμπειρικά μέσα από τη βελτίωση απτών επιδημιολογικών δεικτών, όπως η επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης, η μείωση των ποσοστών θνησιμότητας και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των πολιτών. Η βελτίωση της υγείας συνιστά έναν πολυδιάστατο στόχο που απαιτεί τη συνέργεια δημόσιων πολιτικών, την πρόσβαση σε καινοτόμες τεχνολογίες και την καλλιέργεια του υγιεινού τρόπου ζωής στους πολίτες. Εν κατακλείδι, η επιτυχία του συστήματος αντανακλάται στην ικανότητά του διασφαλίζει ότι η μακροζωία συνοδεύεται από υψηλή λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής.

- **Ανταπόκριση στις προσδοκίες των πολιτών**

Πέραν της κλινικής αποτελεσματικότητας, ένας εξίσου θεμελιώδης πυλώνας κάθε σύγχρονου υγειονομικού συστήματος, συνίσταται στην ικανότητά του να αναγνωρίζει και να ικανοποιεί τις ευρύτερες κοινωνικές ανάγκες. Ο άξονας αυτός αναδεικνύει την ανθρωποκεντρική διάσταση της περίθαλψης, θέτοντας ως αδιαπραγμάτευτη προτεραιότητα τη διαφύλαξη της ανθρώπινης αξιοπρέπειας και την ενίσχυση της αυτονομίας του λήπτη υπηρεσιών υγείας. Στο πλαίσιο αυτό, η παρεχόμενη φροντίδα απαιτείται να είναι ολιστική, προσεγγίζοντας τον ασθενή με ενσυναίσθηση και σταθμίζοντας ισότιμα τις ιατρικές του ανάγκες με την ψυχική του ισορροπία. Επιπρόσθετα, η δομή του συστήματος οφείλει να επιδεικνύει υψηλό βαθμό ευελιξίας, ενσωματώνοντας τις πολιτισμικές, κοινωνικές και ατομικές ιδιαιτερότητες του πληθυσμού στον σχεδιασμό των υπηρεσιών του. Η απарέγκλιτη τήρηση του ιατρικού απορρήτου, η διαφανής και διαρκής επικοινωνία, καθώς και η ταχύτητα κατά την παροχή φροντίδας, αποτελούν ουσιώδεις ποιοτικούς δείκτες. Ένα σύστημα που ενσωματώνει οργανικά αυτές τις αρχές επιτυγχάνει την άμβλυνση του άγχους που αναπόφευκτα συνοδεύει τη νόσο και συμβάλλει στην αποδόμηση του κοινωνικού στίγματος, δημιουργώντας ένα περιβάλλον ασφάλειας που παρακινεί τους πολίτες να αναζητούν έγκαιρα την αναγκαία ιατρική βοήθεια. Συνεπώς, η μέτρηση της ικανοποίησης του ασθενούς καθίσταται κρίσιμος ποιοτικός δείκτης για την αξιολόγηση της ανθρωποκεντρικής διάστασης της παρεχόμενης περίθαλψης.

- **Δίκαιη χρηματοδοτική συνεισφορά**

Η δίκαιη χρηματοδότηση αποτελεί την οικονομική βάση της καθολικής κάλυψης υγείας, διασφαλίζοντας ότι το οικονομικό κόστος δεν λειτουργεί αποτρεπτικά για τη λήψη φροντίδας, ούτε εξωθεί τα άτομα στην οικονομική καταστροφή. Σύμφωνα με το πλαίσιο του ΠΟΥ, ένα σύστημα χρηματοδοτείται δίκαια όταν η συνεισφορά κάθε νοικοκυριού βασίζεται στη φοροδοτική του ικανότητα και όχι στην ανάγκη του για χρήση υπηρεσιών. Η αρχή αυτή υλοποιείται μέσω μηχανισμών προπληρωμής και επιμερισμού του κινδύνου (risk pooling), οι οποίοι προστατεύουν τα άτομα από τις «καταστροφικές δαπάνες υγείας». Μια δαπάνη υγείας χαρακτηρίζεται ως καταστροφική όταν οι άμεσες ιδιωτικές πληρωμές υπερβαίνουν το 40% της ικανότητας πληρωμής του νοικοκυριού. Ως ικανότητα πληρωμής ορίζεται το διαθέσιμο εισόδημα που απομένει αφού αφαιρεθούν τα απαραίτητα έξοδα για τη στοιχειώδη επιβίωση όπως η βασική διατροφή. Η κοινωνική αλληλεγγύη αποτελεί τον πυρήνα αυτού του στόχου, όπου οι υγιείς επιδοτούν τους ασθενείς και οι οικονομικά ισχυρότεροι τους ασθενέστερους. Η δίκαιη χρηματοδότηση δεν είναι μόνο ζήτημα οικονομικής αποδοτικότητας, αλλά κυρίως ζήτημα προάσπισης των κοινωνικών δικαιωμάτων και διατήρησης της κοινωνικής συνοχής.

1.1.2 Κριτήρια αποτελεσματικότητας

Η απόδοση των συστημάτων υγείας αξιολογείται βάσει πολυδιάστατων κριτηρίων που διασφαλίζουν ότι οι παρεχόμενες υπηρεσίες δεν είναι μόνο αποτελεσματικές, αλλά ανταποκρίνονται στις πραγματικές ανάγκες του πληθυσμού. Οι βασικότερες διαστάσεις που συνθέτουν τον πυρήνα της σύγχρονης αξιολόγησης περιλαμβάνουν την

ποιότητα, την προσβασιμότητα, την ισοτιμία, την αποδοτικότητα, την ανταπόκριση και, μετά την εμπειρία της πανδημίας COVID-19, την ανθεκτικότητα.

Σε πρώτο επίπεδο, η **ποιότητα** των παρεχόμενων υπηρεσιών αποτελεί θεμελιώδη δείκτη αποτελεσματικότητας. Αυτή αποτιμάται μέσα από αντικειμενικά δεδομένα, όπως είναι οι δείκτες θνησιμότητας από χρόνια νοσήματα, η ταχύτητα ανάρρωσης των ασθενών και τα ποσοστά επανεισαγωγών στα νοσοκομεία (Quentin et al., 2019). Παράλληλα, η **προσβασιμότητα** αντανακλά τη δυνατότητα του συνόλου των πολιτών να απολαμβάνουν απρόσκοπτα προληπτική φροντίδα, διαγνωστικές διαδικασίες και επείγουσα περίθαλψη. Συχνά, οικονομικά εμπόδια ή υψηλά κόστη θεραπειών περιορίζουν αυτή τη δυνατότητα, καθιστώντας την άρση των εν λόγω περιορισμών και την προστασία των πολιτών από «καταστροφικές δαπάνες» βασικό κριτήριο για την ισχύ ενός συστήματος (Wagstaff & van Doorslaer, 2000). Ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται στην έννοια της **ισοτιμίας**, η οποία υπερβαίνει την απλή ισότητα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 2023a), η ισοτιμία επιτυγχάνεται όταν παρέχονται σε όλους οι κατάλληλες προϋποθέσεις ώστε να προσεγγίσουν το μέγιστο δυνατό επίπεδο υγείας τους. Η ισοτιμία προϋποθέτει τη διασφάλιση υψηλού επιπέδου φροντίδας για κάθε άτομο, λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαίτερες ανάγκες του και παραμερίζοντας διακρίσεις που αφορούν το φύλο, το εισόδημα, το μορφωτικό επίπεδο ή την καταγωγή (Whitehead, 1992). Επιπρόσθετα, η **αποδοτικότητα** συνιστά κρίσιμη παράμετρο για τη μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα του συστήματος και αφορά την ορθολογική διαχείριση των οικονομικών, ανθρώπινων και υλικών πόρων, με στόχο τη μεγιστοποίηση του οφέλους για την υγεία του πληθυσμού (Farrell, 1957). Σε συνθήκες αυξημένης ζήτησης και περιορισμένων κονδυλίων, ένα αποδοτικό μοντέλο καταφέρνει να προσφέρει εκτεταμένες υπηρεσίες χωρίς εκπτώσεις στην ποιότητα, εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα τη μείωση της σπατάλης και την οικονομική ισορροπία (Cylus et al., 2016). Τέλος, η σύγχρονη προσέγγιση εντάσσει την **ανταπόκριση**, που αφορά τον σεβασμό στην αξιοπρέπεια και τους χρόνους αναμονής των ασθενών (de Silva, 2000), καθώς και την **ανθεκτικότητα** του συστήματος. Ειδικά στο πλαίσιο των σύγχρονων υγειονομικών κρίσεων, η ικανότητα του συστήματος να απορροφά κραδασμούς και να προσαρμόζεται σε έκτακτες συνθήκες χωρίς να καταρρέει (Thomas et al., 2020), αποτελεί τον τελικό καθοριστικό παράγοντα για την απρόσκοπτη προάσπιση της δημόσιας υγείας.

1.2 Δαπάνες υγείας

1.2.1 Ορισμός, Κατηγοριοποίηση και Τρόποι Μέτρησης

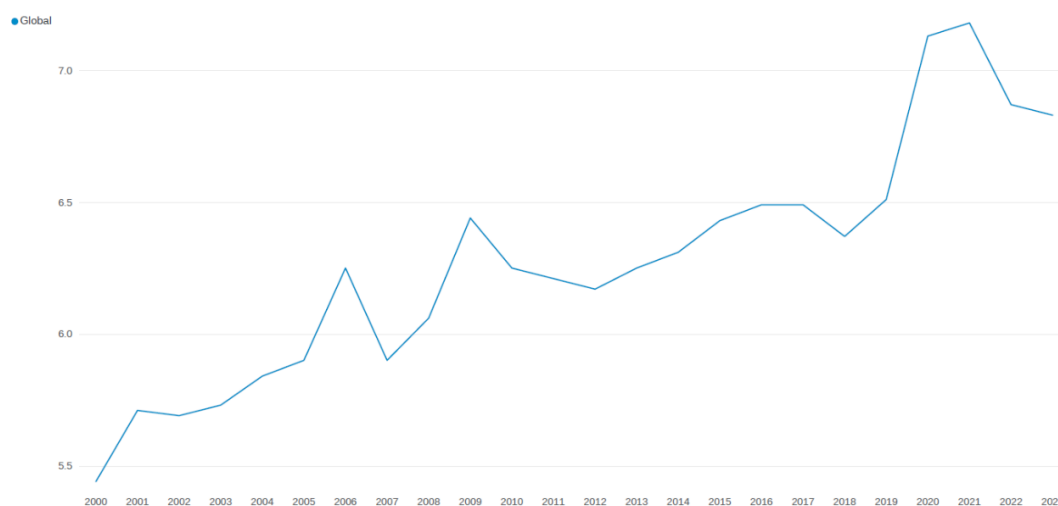
Ο όρος «δαπάνες υγείας» περιλαμβάνει το σύνολο των οικονομικών πόρων που διατίθενται για την πρόληψη, τη διάγνωση, τη θεραπεία και την αποκατάσταση της υγείας των ατόμων (Canadian Institute for Health Information, 2002). Η διαδικασία αποτύπωσης και περιγραφής αυτών των δαπανών είναι ουσιαστικής σημασίας, καθώς προσφέρει μια σαφή εικόνα της δυναμικής του εκάστοτε συστήματος υγείας και αποτελεί βασικό εργαλείο για τη διενέργεια συγκρίσεων σε διεθνές επίπεδο (Theodorou et al., 2001). Για την ακριβή μέτρηση και αξιολόγησή τους, χρησιμοποιούνται κυρίως

δύο μεθοδολογικές προσεγγίσεις. Η πρώτη εκφράζει τις δαπάνες ως ποσοστό του Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος (ΑΕΠ), αναδεικνύοντας το μερίδιο του εθνικού πλούτου που επενδύεται στην υγειονομική περίθαλψη. Η δεύτερη προσέγγιση υπολογίζει το συνολικό ποσό σε μονάδες αγοραστικής δύναμης (Purchasing Power Partities), επιτρέποντας την ορθή σύγκριση του μέσου κόστους υγείας μεταξύ χωρών καθώς εξισώνεται την αγοραστική δύναμη των καταναλωτών (Wendt, 2009).

Τα έξοδα αυτά ταξινομούνται συνήθως σε τρεις κεντρικές ομάδες.

- **Δαπάνες ιατρικών υπηρεσιών:** Αφορούν κυρίως την αμοιβή του υγειονομικού προσωπικού, τα έξοδα νοσηλείας, τις διαγνωστικές εξετάσεις και τη μακροχρόνια φροντίδα των ασθενών.
- **Φαρμακευτικές και υλικές δαπάνες:** Περιλαμβάνουν το κόστος για συνταγογραφούμενα σκευάσματα, ιατροτεχνολογικό εξοπλισμό και τα απαραίτητα αναλώσιμα υλικά.
- **Δαπάνες υποστήριξης:** Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται τα προγράμματα δημόσιας υγείας, πρόληψης και εκπαίδευσης, τα διοικητικά έξοδα των συστημάτων, καθώς και οι επενδύσεις στην έρευνα και ανάπτυξη καινοτόμων προϊόντων.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 2025), το 2023 οι παγκόσμιες δαπάνες για την υγεία έφτασαν τα 10.6 τρισεκατομμύρια δολάρια , ποσό που αντιστοιχεί στο 10% του παγκοσμίου ΑΕΠ.



Διάγραμμα 1: Παγκόσμιες δαπάνες υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ, 2000-2023. Πηγή: OECD Health Statistics

Παρά την παράλληλη αύξηση του ονομαστικού ΑΕΠ των χωρών του ΟΟΣΑ, η οποία είναι ιδιαίτερα έντονη κατά την τελευταία διετία, το ποσοστό των πόρων που κατευθύνονται στον τομέα της υγείας παραμένει αυξημένο. Ειδικότερα, ενώ το 2005 το ποσοστό κυμαινόταν κοντά στο 10,5%, η μακροχρόνια τάση είναι σαφώς αυξητική, υποδεικνύοντας ότι οι δαπάνες υγείας αυξάνονται με ρυθμό ταχύτερο από

αυτόν της γενικής οικονομικής ανάπτυξης. Το φαινόμενο αυτό κορυφώθηκε απότομα το 2020, αγγίζοντας σχεδόν το 13,8%, γεγονός που ερμηνεύεται άμεσα ως συνέπεια της πανδημίας, καθώς παρατηρήθηκε ραγδαία αύξηση των έκτακτων δημόσιων αλλά ταυτόχρονη συρρίκνωση του ΑΕΠ, εξαιτίας της αναστολής της παγκόσμιας οικονομικής δραστηριότητας (WHO,2024). Παρ'όλο που στην περίοδο μετά την πανδημία παρατηρείται μια σταδιακή αποκλιμάκωση του δείκτη, ο οποίος υποχωρεί προς το 12,7% για το 2023, η σταθεροποίησή του σε επίπεδα υψηλότερα από την προ της πανδημίας εποχή υπογραμμίζει τον δομικό χαρακτήρα της αύξησης.



Διάγραμμα 2: Μεταβολή του ΑΕΠ και των δαπανών υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ για τις χώρες του ΟΟΣΑ, 2005-2023. Πηγή: OECD Health Statistics

1.2.2 Παράγοντες της Αύξησης των Δαπανών Υγείας

Η συνεχής και εκθετική αύξηση των δαπανών υγείας αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις για τη μακροπρόθεσμη μακροοικονομική σταθερότητα των συστημάτων υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στο φαινόμενο αυτό αφορούν παράγοντες ζήτησης, όπως οι δημογραφικές μεταβολές και οι μεταβαλλόμενες προσδοκίες των ασθενών, καθώς και σε παράγοντες της προσφοράς, όπως η τεχνολογική καινοτομία και οι εξελίξεις στην αγορά εργασίας. Σε μακροοικονομικό επίπεδο, το ΑΕΠ μιας χώρας θεωρείται ο σημαντικότερος βασικός προσδιοριστικός παράγοντας των δαπανών υγείας. Καθώς οι οικονομίες αναπτύσσονται και ο εθνικός πλούτος αυξάνεται, οι κοινωνίες διαθέτουν συστηματικά μεγαλύτερο ποσοστό του συνολικού εισοδήματός τους στις υπηρεσίες υγείας. Η θετική εισοδηματική ελαστικότητα υποδηλώνει ότι οι οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες αποδίδουν μεγαλύτερη βαρύτητα στη μακροζωία και στην πρόσβαση σε προηγμένες ιατρικές υπηρεσίες, μετατρέποντας την υγειονομική περίθαλψη από βασική ανάγκη σε κοινωνική επένδυση (Zaman et al., 2017). Ωστόσο, η οικονομική ανάπτυξη από μόνη της δεν επαρκεί για να εξηγήσει την ταχύτητα της αύξησης των δαπανών μεταξύ των

διαφόρων χωρών, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη διερεύνηση των βαθύτερων συστημικών μηχανισμών που τη διαμορφώνουν.

Δημογραφική γήρανση

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες της ζήτησης που συμβάλλουν στη διεύρυνση των δαπανών υγείας είναι η παγκόσμια δημογραφική μετάβαση προς έναν γηραιότερο πληθυσμό. Κατά τον τελευταίο αιώνα, η δημογραφική πυραμίδα έχει μεταβληθεί σημαντικά, κυρίως λόγω των επιτυχημένων παρεμβάσεων στη δημόσια υγεία και των ιατρικών εξελίξεων που οδήγησαν σε σημαντική αύξηση του προσδόκιμου ζωής. Ωστόσο, όπως επισημαίνει ο Gruenberg (2005), η «αποτυχία της επιτυχίας» συνίσταται στο γεγονός ότι τα άτομα επιβιώνουν από οξείες νόσους και ζουν αρκετά ώστε να αναπτύξουν χρόνιες, μη θανατηφόρες παθήσεις, οι οποίες απαιτούν συνεχή και δαπανηρή θεραπευτική αντιμετώπιση. Η οικονομική επιβάρυνση δεν κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλα τα στάδια της ζωής, καθώς τα ηλικιωμένα άτομα καταναλώνουν δυσανάλογα μεγαλύτερο όγκο υπηρεσιών υγείας. Ο Fuchs (1990) υποστηρίζει ότι οι δαπάνες υγείας αυξάνονται ιδιαίτερα κατά το τελευταίο έτος της ζωής, ανεξαρτήτως της χρονολογικής ηλικίας του ατόμου.

Γενική κατάσταση υγείας

Πέραν της γήρανσης του πληθυσμού, η γενικότερη κατάσταση υγείας και οι συνήθειες του τρόπου ζωής επηρεάζουν σημαντικά τη χρήση των υπηρεσιών υγείας και, κατ' επέκταση, το συνολικό επίπεδο των δαπανών. Οι σύγχρονες περιβαλλοντικές μεταβολές, η καθιστική ζωή και συμπεριφορές όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ αποτελούν βασικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιων μη μεταδοτικών νοσημάτων. Οι Thornton και Rice (2008) καταδεικνύουν ότι οι παράγοντες αυτοί συνδέονται άμεσα με αυξημένη χρήση των υπηρεσιών υγείας. Σύμφωνα με τις προβλέψεις της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (2021), το οικονομικό βάρος της αντιμετώπισης αυτών των παθήσεων αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω, επηρεάζοντας ιδιαίτερα τις κοινωνικοοικονομικά ευάλωτες ομάδες και επιβαρύνοντας σημαντικά τους δημόσιους προϋπολογισμούς, καθώς οι πολίτες θα ζουν περισσότερα χρόνια με ανάγκη συνεχούς ιατρικής παρακολούθησης και θεραπείας.

Ασφαλιστική κάλυψη

Η δομή χρηματοδότησης των συστημάτων υγείας, και ιδιαίτερα η διεύρυνση της κοινωνικής και ιδιωτικής ασφαλιστικής κάλυψης, επηρεάζει επίσης σημαντικά το επίπεδο των δαπανών. Η υιοθέτηση και η επέκταση ολοκληρωμένων ασφαλιστικών συστημάτων στις ανεπτυγμένες χώρες έχει συνδεθεί ιστορικά με σημαντική αύξηση της κατανάλωσης υπηρεσιών υγείας (Theodorou et al., 2001). Μέσω της χρηματοδότησης από τρίτους φορείς πληρωμής, οι ασθενείς απομακρύνονται από το

πραγματικό οικονομικό κόστος των υπηρεσιών που λαμβάνουν. Η κατάσταση αυτή δημιουργεί το φαινόμενο του ηθικού κινδύνου (moral hazard), απορρυθμίζοντας τον μηχανισμό της αγοράς, σύμφωνα με τον οποίο ο καταναλωτής αξιολογεί το κόστος σε σχέση με το αναμενόμενο όφελος μιας υπηρεσίας (Fuchs, 1990). Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς τείνουν να καταναλώνουν μεγαλύτερο όγκο υπηρεσιών υγείας. Παράλληλα, η οικονομική αυτή προστασία ενισχύει την προκλητή ζήτηση από την πλευρά των παρόχων υπηρεσιών. Λόγω της έντονης ασυμμετρίας πληροφόρησης μεταξύ ιατρών και ασθενών, οι επαγγελματίες υγείας λειτουργούν τόσο ως σύμβουλοι όσο και ως πάροχοι υπηρεσιών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων, συχνότερες επισκέψεις παρακολούθησης και επιλογή ακριβότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων, επιβαρύνοντας το συνολικό κόστος του συστήματος υγείας (Johnson, 2014).

Πολιτικές Υγείας

Πέραν των μακροοικονομικών αυτών παραγόντων, η εφαρμογή πολιτικών υγείας επηρεάζει σημαντικά την εξέλιξη των δαπανών. Όταν οι κυβερνήσεις υιοθετούν πολιτικές καθολικής υγειονομικής κάλυψης, εκσυγχρονισμού των ιατρικών υποδομών ή άμεσης παρέμβασης κατά τη διάρκεια υγειονομικών κρίσεων, αυξάνουν άμεσα τους οικονομικούς πόρους που κατευθύνονται προς τον τομέα της υγείας. Επιπλέον, η πολιτική οικονομία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση των σχετικών προϋπολογισμών (Braendle & Colombier, 2016).

Στενά συνδεδεμένη με τις πολιτικές δημόσιας υγείας είναι και η εφαρμογή προγραμμάτων πρόληψης. Παρότι οι προληπτικές παρεμβάσεις βελτιώνουν σημαντικά την υγεία του πληθυσμού, συχνά οδηγούν σε αύξηση των συνολικών μακροπρόθεσμων δαπανών υγείας (Cohen et al., 2008). Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται κυρίως στο αποτέλεσμα της επιβίωσης ή στην αποκαλούμενη «ποινή της μακροζωίας». Όταν οι προληπτικές πολιτικές αποτρέπουν θανατηφόρα οξέα περιστατικά, τα άτομα επιβιώνουν και φθάνουν σε προχωρημένες ηλικίες, κατά τις οποίες εμφανίζουν πολλαπλές χρόνιες και δαπανηρές παθήσεις. Κατά συνέπεια, η συνολική κατανάλωση υπηρεσιών υγείας κατά τη διάρκεια της ζωής ενός πληθυσμού με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης είναι υψηλότερη συγκριτικά με έναν πληθυσμό με μικρότερο προσδόκιμο ζωής (Zweifel et al., 1999). Επιπλέον, η μεγάλη κλίμακα εφαρμογής των προγραμμάτων πρόληψης συνεπάγεται σημαντικές δαπάνες, καθώς οι κλινικές παρεμβάσεις, οι προληπτικές φαρμακευτικές αγωγές και οι εργαστηριακοί έλεγχοι απευθύνονται σε μεγάλους πληθυσμούς υγιών ατόμων. Το συνολικό κόστος της εφαρμογής τέτοιων μέτρων μπορεί συχνά υπερβαίνει τα οικονομικά οφέλη που προκύπτουν από την αποτροπή ενός περιορισμένου αριθμού σοβαρών περιστατικών νόσου (Cohen et al., 2008).

Τεχνολογική εξέλιξη

Παρότι η ιατρική τεχνολογία βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα της περίθαλψης, την ακρίβεια των διαγνώσεων και τα ποσοστά επιβίωσης, θεωρείται από πολλούς οικονομολόγους της υγείας ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες αύξησης των δαπανών υγείας σε διεθνές επίπεδο. Σε αντίθεση με άλλους οικονομικούς τομείς, όπου η τεχνολογική πρόοδος οδηγεί συνήθως σε μείωση του κόστους μέσω της αύξησης της παραγωγικότητας και της αυτοματοποίησης, στον χώρο της υγείας η τεχνολογία διευρύνει το πεδίο των θεραπεύσιμων παθήσεων και δημιουργεί νέες, ιδιαίτερα δαπανηρές θεραπευτικές δυνατότητες. Οι Smith et al. (2009) εκτιμούν ότι η υιοθέτηση νέων ιατρικών εφαρμογών και τεχνολογιών ευθύνεται για το 27% έως 48% της συνολικής αύξησης των δαπανών υγείας από το 1960 και έπειτα. Η αύξηση αυτή συνδέεται με το υψηλό κόστος έρευνας και ανάπτυξης σε τομείς όπως οι βιολογικές ή γονιδιακές θεραπείες ακριβείας και η ρομποτική χειρουργική. Παράλληλα, η λειτουργία και η συντήρηση των σύγχρονων τεχνολογικών μέσων απαιτούν εξειδικευμένο και υψηλά αμειβόμενο ανθρώπινο δυναμικό, ενώ η ταχεία επιστημονική πρόοδος οδηγεί σε συνεχή ανανέωση και αντικατάσταση του ιατρικού εξοπλισμού, επιβαρύνοντας περαιτέρω τις υγειονομικές μονάδες (Smith et al., 2009).

Φαινόμενο Baumol

Τέλος, οι μακροοικονομικοί παράγοντες, που σχετίζονται με την αγορά εργασίας και τη δυναμική των μισθών, ασκούν σταθερές και αναπόφευκτες ανοδικές πιέσεις στις δαπάνες υγείας. Ο Baumol (1993) διατύπωσε τη θεωρία της «νόσου του κόστους», σύμφωνα με την οποία οι μισθοί στους τομείς παροχής υπηρεσιών, που διακρίνονται από χαμηλή αύξηση της παραγωγικότητας, αυξάνονται παράλληλα με εκείνους των περισσότερο αυτοματοποιημένων και παραγωγικών κλάδων της οικονομίας, προκειμένου να διατηρηθεί η ανταγωνιστικότητα στην αγορά εργασίας. Η παροχή υπηρεσιών υγείας βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην ανθρώπινη αλληλεπίδραση, στην ενσυναίσθηση και στην εξειδικευμένη επιστημονική γνώση, γεγονός που περιορίζει τις δυνατότητες αυτοματοποίησης για αύξηση της παραγωγικότητας (Baumol, 2012). Ως αποτέλεσμα, τα νοσοκομεία και οι λοιπές υγειονομικές μονάδες οδηγούνται στην αύξηση των αποδοχών των επαγγελματιών υγείας προκειμένου να παραμείνουν ανταγωνιστικοί εργοδότες. Η συγκεκριμένη διαρθρωτική οικονομική πραγματικότητα υποδηλώνει ότι το βασικό κόστος παροχής υπηρεσιών υγείας θα συνεχίσει να αυξάνεται ανεξάρτητα από τις μεταβολές στον όγκο των εξυπηρετούμενων ασθενών.

1.3 Οικονομική αξιολόγηση – Ρόλος και μέθοδοι

Η μέθοδος της οικονομικής αξιολόγησης αποτελεί τον βασικό εργαλείο της σύγχρονης οικονομικής ανάλυσης, παρέχοντας ένα αυστηρό, συστηματικό και διαφανές πλαίσιο για την εκτίμηση και τη βέλτιστη κατανομή των περιορισμένων πόρων. Στον τομέα της υγείας, δεδομένου ότι οι πόροι του συστήματος υγείας είναι εγγενώς πεπερασμένοι και αδυνατούν να καλύψουν το σύνολο των δυνητικών ιατρικών αναγκών, η οικονομική αξιολόγηση προσφέρει τις αναγκαίες αναλυτικές βάσεις για την αποδοτική και δίκαιη κατανομή τους. Η διαδικασία αυτή αποκτά ιδιαίτερη σημασία για τους φορείς χάραξης πολιτικής, τα εθνικά συστήματα υγείας, τους ρυθμιστικούς οργανισμούς και τους ασφαλιστικούς φορείς. Οι decision makers καλούνται να θέσουν προτεραιότητες ανάμεσα σε ανταγωνιστικές χρήσεις ώστε να εξασφαλίζεται το μέγιστο δυνατό όφελος υπό το πρίσμα αυστηρών δημοσιονομικών περιορισμών.

Σύμφωνα με τους Drummond et al. (2015), η οικονομική αξιολόγηση συνιστά μία συγκριτική ανάλυση, στο πλαίσιο της οποίας τόσο οι εισροές – δηλαδή το άμεσο και έμμεσο κόστος που συνεπάγεται κάθε παρέμβαση – όσο και οι εκροές – δηλαδή οι επιδράσεις των εναλλακτικών στρατηγικών στην υγεία και την ποιότητα ζωής – υπολογίζονται και συγκρίνονται με συστηματικό τρόπο. Η συγκριτική αυτή προσέγγιση επιτρέπει τη λήψη αποφάσεων που βασίζονται σε ένα τεκμηριωμένο μοντέλο, βασισμένο σε αντικειμενικά και μετρήσιμα δεδομένα. Επιπλέον, σε κάθε οικονομική δέσμευση υπέρ μιας συγκεκριμένης παρέμβασης περιλαμβάνει το αναπόφευκτα και το “κόστος ευκαιρίας”, καθώς η χρηματοδότηση ενός προγράμματος περιορίζει τη δυνατότητα επένδυσης σε εναλλακτικές δράσεις. Η οικονομική αξιολόγηση επιτρέπει λοιπόν την ποσοτικοποίηση αυτών των συμβιβασμών, συμβάλλοντας στην επιλογή των στρατηγικών που αποφέρουν το μέγιστο οριακό όφελος για την κοινωνία. Όπως επισημαίνουν οι McGuire et al. (1988), ο απώτερος στόχος των οικονομικών αξιολογήσεων στον τομέα της υγείας είναι η μεγιστοποίηση της κοινωνικής ευημερίας που παράγεται από κάθε χρηματική μονάδα που επενδύεται.

1.3.1 Μεθοδολογίες Οικονομικής Αξιολόγησης

Έχουν αναπτυχθεί τέσσερις βασικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις για την αξιολόγηση της αξίας των παρεμβάσεων υγείας. Οι προσεγγίσεις αυτές διαφοροποιούνται κυρίως ως προς τον τρόπο μέτρησης και αποτίμησης των αποτελεσμάτων στην υγεία, διατηρώντας παράλληλα κοινές αρχές αναφορικά με τον υπολογισμό του κόστους.

Ανάλυση Ελαχιστοποίησης Κόστους (Cost-Minimization Analysis – CMA)

Η Ανάλυση Ελαχιστοποίησης Κόστους εφαρμόζεται αποκλειστικά στις περιπτώσεις όπου η κλινική τεκμηρίωση έχει αποδείξει ότι δύο ή περισσότερες εναλλακτικές παρεμβάσεις παράγουν απολύτως ισοδύναμα θεραπευτικά αποτελέσματα. Υπό αυτές τις συνθήκες, το αντικείμενο της αξιολόγησης περιορίζεται στον εντοπισμό της οικονομικότερης επιλογής, μετατρέποντας τη διαδικασία λήψης αποφάσεων σε μία άμεση σύγκριση κόστους. Παρά την κριτική που έχει δεχθεί λόγω της αυστηρής προϋπόθεσης της πλήρους κλινικής ισοδυναμίας –η οποία σπανίως επιτυγχάνεται στην πράξη– η CMA εξακολουθεί να αποτελεί ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την αξιολόγηση θεραπευτικά ισοδύναμων παρεμβάσεων. Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελεί η σύγκριση γενόσημων φαρμάκων με τα αντίστοιχα πρωτότυπα σκευάσματα, όπου η θεραπευτική αποτελεσματικότητα θεωρείται δεδομένη και το ενδιαφέρον επικεντρώνεται αποκλειστικά στη μείωση της δαπάνης (Rai & Goyal, 2018). Το βασικό πλεονέκτημα της CMA έγκειται στην απλότητα και τη σαφήνεια που προσφέρει στους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων. Όταν η κλινική ισοδυναμία δεν αμφισβητείται, αποφεύγεται η ανάγκη σύνθετων υπολογισμών σχετικά με τη χρησιμότητα ή την ποιότητα ζωής, επιτρέποντας την ταχύτερη και αποτελεσματική κατανομή των διαθέσιμων πόρων.

Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας (Cost-Effectiveness Analysis – CEA)

Η Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας εξετάζει τη σχέση μεταξύ του οικονομικού κόστους μιας παρέμβασης και των κλινικών της αποτελεσμάτων, τα οποία εκφράζονται σε φυσικές ή ποσοτικές μονάδες μέτρησης, όπως τα έτη ζωής που κερδίζονται, η μείωση ενός κλινικού αποτελέσματος ή ο αριθμός των περιστατικών νόσου που αποτρέπονται. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας ως δείκτη τον Οριακό Λόγο Κόστους-Αποτελεσματικότητας (Incremental Cost-Effectiveness Ratio – ICER), ο οποίος αποτυπώνει το πρόσθετο κόστος που απαιτείται για την επίτευξη μίας επιπλέον μονάδας υγειονομικού οφέλους. Η CEA χρησιμοποιείται ευρέως για τον καθορισμό προτεραιοτήτων στο πλαίσιο των συστημάτων υγείας, καθώς επιτρέπει τον εντοπισμό των παρεμβάσεων που αποφέρουν τη μεγαλύτερη βελτίωση της υγείας ανά μονάδα δαπάνης (Drummond et al., 2015). Η μέθοδος αυτή είναι ιδιαίτερα κατάλληλη όταν ο στόχος των φορέων υγείας είναι η επίτευξη συγκεκριμένων κλινικών εκβάσεων, όπως η μείωση της θνησιμότητας ή η πρόληψη συγκεκριμένων νοσημάτων. Η σημαντικότερη δύναμη της CEA έγκειται στην αξιοποίηση αντικειμενικών και κλινικά τεκμηριωμένων δεδομένων, γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα αξιόπιστη στον χώρο της λήψης αποφάσεων υγείας. Ωστόσο, παρουσιάζει έναν ουσιώδη περιορισμό: αδυνατεί να συγκρίνει παρεμβάσεις που παράγουν διαφορετικού τύπου αποτελέσματα. Για παράδειγμα, δεν είναι δυνατόν να συγκριθεί άμεσα η αποτελεσματικότητα ενός προγράμματος πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων με μια παρέμβαση ψυχικής υγείας, όταν οι αντίστοιχες κλινικές εκβάσεις μετρώνται σε διαφορετικές μονάδες.

Ανάλυση Κόστους-Χρησιμότητας (Cost-Utility Analysis – CUA)

Η Ανάλυση Κόστους-Χρησιμότητας αποτελεί ειδική μορφή της CEA και προσαρμόζει τα κλινικά αποτελέσματα ώστε να λαμβάνονται υπόψη τόσο η ποσότητα όσο και η ποιότητα της ζωής. Η συνηθέστερη μονάδα μέτρησης είναι το Ποιοτικά Προσαρμοσμένο Έτος Ζωής (Quality-Adjusted Life Year – QALY), όπου κάθε έτος ζωής σταθμίζεται με έναν συντελεστή χρησιμότητας που αντανακλά την προτίμηση του ατόμου για μια συγκεκριμένη κατάσταση υγείας. Η τιμή 1 αντιστοιχεί στην πλήρη υγεία, ενώ η τιμή 0 αντιστοιχεί στον θάνατο. Σύμφωνα με τους McGuire et al. (1988), η CUA προτιμάται από πολλούς εθνικούς οργανισμούς αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας, όπως το NICE στο Ηνωμένο Βασίλειο, καθώς αποτυπώνει τον πολυδιάστατο χαρακτήρα της εμπειρίας του ασθενούς. Η αξιολόγηση περιλαμβάνει τη σωματική, ψυχολογική και κοινωνική διάσταση της υγείας, οι οποίες συνήθως μετρώνται μέσω επικυρωμένων εργαλείων, όπως το EQ-5D και το SF-36 (Hernández-Segura et al., 2022). Η δυνατότητα μετατροπής διαφορετικών κλινικών εκβάσεων σε μία ενιαία μονάδα μέτρησης αποτελεί το σημαντικότερο πλεονέκτημα της CUA. Με αυτόν τον τρόπο, καθίσταται εφικτή η σύγκριση της αποδοτικότητας παρεμβάσεων που αφορούν εντελώς διαφορετικά νοσήματα, όπως, για παράδειγμα, μια θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια και μια παρέμβαση για τη χρόνια κατάθλιψη. Παρ' όλα αυτά, η χρήση των QALYs εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έντονης επιστημονικής συζήτησης, καθώς ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αξιοποίηση κοινωνικών προτιμήσεων για την αποτίμηση των ατομικών καταστάσεων υγείας ενδέχεται να δημιουργεί συστηματικές ανισότητες ή μεροληψία στην κατανομή των διαθέσιμων πόρων (Drummond et al., 2015).

Ανάλυση Κόστους-Οφέλους (Cost-Benefit Analysis – CBA)

Η Ανάλυση Κόστους-Οφέλους θεωρείται η πληρέστερη και θεωρητικά πιο ολοκληρωμένη μορφή οικονομικής αξιολόγησης, καθώς τόσο το κόστος όσο και τα παραγόμενα οφέλη εκφράζονται σε κοινές νομισματικές μονάδες. Σε αντίθεση με την CEA και την CUA, οι οποίες αποσκοπούν κυρίως στη βελτιστοποίηση της κατανομής ενός προκαθορισμένου προϋπολογισμού, η CBA επιχειρεί να απαντήσει σε ένα πιο θεμελιώδες οικονομικό ερώτημα: κατά πόσο μια συγκεκριμένη παρέμβαση παράγει επαρκή κοινωνική αξία ώστε να δικαιολογεί το συνολικό κόστος εφαρμογής της ή ακόμη και την αύξηση των διαθέσιμων πόρων για τη χρηματοδότησή της. Σύμφωνα με το κριτήριο της καθαρής ωφέλειας, μια παρέμβαση θεωρείται οικονομικά αποδοτική όταν η συνολική χρηματική αξία των παραγόμενων οφελών υπερβαίνει το συνολικό κόστος υλοποίησης (Drummond et al., 2015). Το βασικό πλεονέκτημα της CBA είναι ότι παρέχει ένα σαφές και αντικειμενικό κριτήριο λήψης αποφάσεων, βασισμένο στη μεγιστοποίηση της κοινωνικής ευημερίας και του συνολικού οικονομικού οφέλους. Παρ' όλα αυτά, η εφαρμογή της στον τομέα της υγείας είναι περιορισμένη, κυρίως λόγω της δυσκολίας αποτίμησης σε χρηματικούς όρους άυλων αγαθών, όπως η ανακούφιση από τον πόνο, η βελτίωση της ποιότητας ζωής ή η αποτροπή του θανάτου.

Η ανάγκη απόδοσης οικονομικής αξίας στην ανθρώπινη ζωή και υγεία εγείρει σημαντικά ηθικά και μεθοδολογικά ζητήματα, γεγονός που εξηγεί γιατί η CBA χρησιμοποιείται συχνότερα σε άλλους τομείς δημόσιας πολιτικής παρά στην κλινική οικονομική αξιολόγηση (York Health Economics Consortium, 2016).

1.3.2 Οπτική της ανάλυσης

Η οπτική σκοπιά υπό την οποία πραγματοποιείται μια μελέτη οικονομικής αξιολόγησης καθορίζει και τα χαρακτηριστικά τα οποία θα εξεταστούν (Byford & Raftery, 1998). Η συγκεκριμένη παράμετρος είναι θεμελιώδης, καθώς καθορίζει με απόλυτη σαφήνεια το ποιες ακριβώς δαπάνες και ποια οφέλη πρόκειται να συμπεριληφθούν στο οικονομικό μοντέλο, διαμορφώνοντας τελικά τα εξαγόμενα αποτελέσματα (Gold et al., 1996). Οι διαφορετικές αυτές σκοπιές περιλαμβάνουν την κοινωνία, το σύστημα υγείας, τρίτους πληρωτές (π.χ. ασφαλιστικές εταιρίες), ασθενείς και τις οικογένειές τους. Για παράδειγμα, η υιοθέτηση της κοινωνικής οπτικής αποτελεί την ευρύτερη δυνατή και θεωρητικά πληρέστερη προσέγγιση. Αυτή η προσέγγιση ενσωματώνει το σύνολο των οικονομικών επιπτώσεων που προκύπτουν από μια ασθένεια και τη θεραπεία της, ανεξάρτητα από τον φορέα που επωμίζεται τελικά το κόστος (κράτος, ασφαλιστικά ταμεία, ασθενείς ή εργοδότες) (Jo, 2014). Σε αυτό το πλαίσιο, συνυπολογίζονται όχι μόνο οι αμιγώς ιατρικές δαπάνες και τα διοικητικά κόστη, αλλά και τα εξω-ιδρυματικά έξοδα, όπως οι μετακινήσεις του ασθενούς, η υποστήριξη από άτυπους φροντιστές στο σπίτι, καθώς και η απώλεια παραγωγικότητας λόγω αποχής από την εργασία (Larg & Moss, 2011). Στον αντίποδα, όταν η ανάλυση υιοθετεί αυστηρά την οπτική του εθνικού συστήματος υγείας, τότε περιορίζεται αποκλειστικά στην καταγραφή των άμεσων δαπανών που συνδέονται με την παροχή ιατρικής φροντίδας στις αντίστοιχες δομές, αγνοώντας παντελώς τα έμμεσα κόστη που επιβαρύνουν τους ίδιους τους ασθενείς και την ευρύτερη οικονομία (Byford & Raftery, 1998).

1.3.3 Κατηγορίες κόστους

Βασικός άξονας κάθε οικονομικής αξιολόγησης στην υγεία είναι η σύγκριση μιας καινοτόμου θεραπευτικής επιλογής με τις υφιστάμενες εναλλακτικές, διαδικασία που απαιτεί την ενδελεχή αποτύπωση των πόρων που καταναλώνονται (Tarricone, 2006). Σύμφωνα με τη σύγχρονη μεθοδολογία αξιολόγησης του κόστους-ασθένειας (cost-of-illness), οι δαπάνες ταξινομούνται σε τρεις κεντρικές κατηγορίες: στο **άμεσο**, στο **έμμεσο** και στο **άυλο** κόστος (Jo, 2014).

Αρχικά, το **άμεσο κόστος (direct costs)** περιλαμβάνει κάθε οικονομική εκροή που σχετίζεται λειτουργικά με την πρόληψη, τη διάγνωση, τη θεραπεία και την αποκατάσταση μιας νόσου (Larg & Moss, 2011). Αυτή η κατηγορία διακρίνεται

περαιτέρω στο **άμεσο ιατρικό κόστος** (το οποίο περιλαμβάνει νοσηλείες, αμοιβές ιατρών, φαρμακευτικά σκευάσματα και οτιδήποτε συνδέεται άμεσα με την παροχή ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης) και στο **άμεσο μη ιατρικό κόστος**. Το τελευταίο αφορά δαπάνες που συνοδεύουν την περίθαλψη, όπως είναι τα έξοδα μετάβασης στις υγειονομικές δομές, η στέγαση (όταν η θεραπεία γίνεται σε άλλη πόλη) και οι αμειβόμενες ή μη υπηρεσίες φροντιστών (Jo, 2014).

Η δεύτερη κατηγορία αφορά το **έμμεσο κόστος (indirect costs)**, το οποίο δεν αφορά πραγματική νομισματική εκταμίευση, αλλά αποτυπώνει την απώλεια παραγωγικότητας και την οικονομική ζημία που υφίσταται η κοινωνία λόγω της νοσηρότητας και της θνησιμότητας του πληθυσμού (Tarricone, 2006). Στο έμμεσο κόστος συνυπολογίζονται οι χαμένες εργασιακές κατά την περίοδο της ανάρρωσης, καθώς και οι μακροπρόθεσμες οικονομικές απώλειες εξαιτίας της μόνιμης αναπηρίας, της πρόωρης αποχώρησης από την αγορά εργασίας ή της πρόωρης απώλειας ζωής των ασθενών (Larg & Moss, 2011).

Τέλος, το **άυλο κόστος (intangible costs)** αντικατοπτρίζει τις μη νομισματικές, υποκειμενικές συνέπειες της νόσου (Jo, 2014). Περιλαμβάνει τον σωματικό πόνο, την ψυχολογική πίεση, το αίσθημα αδυναμίας, την κοινωνική απομόνωση και τη γενικότερη υποβάθμιση της ποιότητας ζωής του ασθενούς (Tarricone, 2006). Λόγω της εγγενούς δυσκολίας ποσοτικοποίησης και νομισματικής αποτίμησης της ανθρώπινης ταλαιπωρίας, το άυλο κόστος σπάνια μετατρέπεται σε χρηματικές μονάδες στις οικονομικές αναλύσεις, αλλά συνηθέστερα προσεγγίζεται και ενσωματώνεται έμμεσα, μέσω μεθόδων εκτίμησης της ποιότητας και χρησιμότητας της υγείας, όπως είναι ο υπολογισμός των QALYs (Jo, 2014).

1.3.4 Προεξόφληση (Discounting)

Η έννοια της προεξόφλησης αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της μεθοδολογίας στις οικονομικές αξιολογήσεις στον τομέα της υγείας, ειδικά όταν τα αναμενόμενα κόστη και τα κλινικά οφέλη εκτείνονται σε πολλαπλές μελλοντικές στιγμές. Ο πυρήνας της προεξόφλησης βασίζεται στην οικονομική αρχή της "χρονικής προτίμησης", σύμφωνα με την οποία τα άτομα και οι κοινωνίες προτιμούν να απολαμβάνουν τα οφέλη στο παρόν παρά στο μέλλον, ενώ αντίστροφα προτιμούν να μεταθέτουν τις δαπάνες και τα κόστη σε μελλοντικό χρόνο (Drummond et al., 2015).

Για να καταστεί δυνατή η δίκαιη και αντικειμενική σύγκριση εναλλακτικών θεραπειών που οι επιπτώσεις τους διαφοροποιούνται στον χρόνο, απαιτείται η μετατροπή όλων των μελλοντικών αξιών (τόσο των νομισματικών εξόδων όσο και των κερδισμένων ετών ζωής ή QALYs) στην παρούσα αξία τους (Brouwer et al., 2005). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της εφαρμογής ενός σταθερού προεξοφλητικού επιτοκίου (discount rate), το οποίο συνήθως αντλείται από τις αποδόσεις κρατικών ομολόγων ή

τα γενικά επιτόκια της αγοράς κεφαλαίων, και καθορίζεται από τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες κάθε χώρας.

1.3.5 Οικονομικά μοντέλα (Decision-Analytic Models)

Η διαδικασία αξιολόγησης των τεχνολογιών υγείας και η λήψη κρίσιμων αποφάσεων για την κατανομή των υγειονομικών πόρων σπάνια μπορεί να στηριχθεί αποκλειστικά και μόνο στα πρωτογενή κλινικά δεδομένα. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, αν και αποτελούν τη βάση για την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μιας ιατρικής παρέμβασης, διαθέτουν εγγενείς περιορισμούς όταν καλούνται να απαντήσουν σε ευρύτερα ερωτήματα, που η γενίκευση των αποτελεσμάτων στο γενικό πληθυσμό ή σε βάθος χρόνου είναι απαραίτητη. Ειδικά σε χρόνιες ή ογκολογικές παθήσεις, είναι απαραίτητες εκτιμήσεις που θα καλύπτουν ολόκληρη τη ζωή του ασθενούς προκειμένου να κατανοήσουν το πραγματικό κόστος και το συνολικό όφελος μιας νέας θεραπείας. Για τη γεφύρωση αυτού του κενού, η επιστήμη των οικονομικών της υγείας χρησιμοποιεί τα αναλυτικά μοντέλα αποφάσεων. Τα μοντέλα αυτά αποτελούν συστηματικές, λογικές και μαθηματικές αναπαραστάσεις της εξέλιξης μιας νόσου (Briggs et al., 2006). Λειτουργούν ως αναλυτικά πλαίσια εντός των οποίων συντίθενται ετερογενείς πηγές δεδομένων, όπως κλινικής αποτελεσματικότητας, ποιότητας ζωής και κατανάλωσης πόρων. Μέσω της προσομοίωσης της φυσικής ιστορίας της νόσου, τα οικονομικά υποδείγματα επιτρέπουν την ασφαλή προέκταση των βραχυπρόθεσμων αποτελεσμάτων σε μακροπρόθεσμο ορίζοντα, εξάγοντας τους αναμενόμενους δείκτες κόστους (Drummond et al., 2015). Στη διεθνή πρακτική, οι τρεις βασικότερες κατηγορίες μοντέλων που αξιοποιούνται είναι τα **Δέντρα Αποφάσεων**, τα **Μοντέλα Markov** και τα **Διαχωρισμένα Μοντέλα Επιβίωσης**.

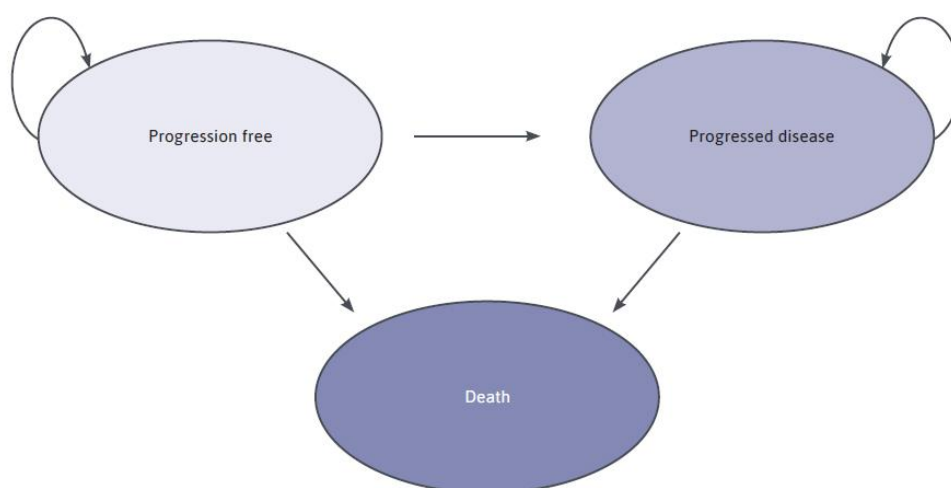
Η πλέον βασική, γραμμική μορφή μοντελοποίησης εκφράζεται μέσα από τα **δέντρα αποφάσεων (Decision Tree)**. Πρόκειται για εργαλεία τα οποία χαρτογραφούν οπτικά και δομικά τις δυνητικές συνέπειες μιας σειράς κλινικών επιλογών σε έναν καθορισμένο πληθυσμό ασθενών. Ο σχεδιασμός τους εδράζεται σε μια λογική αλληλουχία επιμέρους στοιχείων, τα οποία περιλαμβάνουν τους κόμβους αποφάσεων, τους κόμβους πιθανοτήτων, τους κλάδους και τα τελικά φύλλα. Κάθε διακλάδωση που πηγάζει από έναν κόμβο πιθανότητας αντιπροσωπεύει μια αμοιβαία αποκλειόμενη κλινική εξέλιξη, στην οποία εκχωρείται μια συγκεκριμένη στατιστική πιθανότητα εμφάνισης, αντλημένη από τη σχετική βιβλιογραφία ή τις κλινικές μελέτες. Ο θεμελιώδης κανόνας λειτουργίας τους επιβάλλει ότι το σύνολο των πιθανοτήτων σε κάθε διακλάδωση πρέπει να αθροίζει υποχρεωτικά στη μονάδα, διασφαλίζοντας έτσι ότι καλύπτονται όλα τα πιθανά ενδεχόμενα για την κοόρτη των ασθενών. Στο τέλος κάθε πιθανής διαδρομής βρίσκονται τα τελικά φύλλα, στα οποία υπολογίζεται το σωρευτικό κόστος και το συνολικό κλινικό αποτέλεσμα που προκύπτει εάν ένας

ασθενής ακολουθήσει το συγκεκριμένο μονοπάτι (Barton et al., 2004). Αν και η συγκεκριμένη αρχιτεκτονική διακρίνεται για την εννοιολογική της σαφήνεια και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για την αξιολόγηση βραχυπρόθεσμων οξείων περιστατικών, όπως οι λοιμώξεις ή οι μεμονωμένες χειρουργικές επεμβάσεις, καθίσταται ανεπαρκής για την παρακολούθηση χρόνιων παθήσεων. Η θεμελιώδης αδυναμία των δέντρων αποφάσεων έγκειται στην αδυναμία τους να ενσωματώσουν αποτελεσματικά και δυναμικά τη μεταβλητή του χρόνου. Εάν ο αναλυτής προσπαθήσει να μοντελοποιήσει μια μακροχρόνια ασθένεια προσθέτοντας συνεχώς νέους κόμβους για να αποτυπώσει επαναλαμβανόμενα κλινικά συμβάντα ή υποτροπές, το δέντρο θα διογκωθεί υπερβολικά, καθιστώντας τον υπολογισμό και την ερμηνεία του πρακτικά αδύνατη (Drummond et al., 2015).

Προκειμένου να ξεπεραστούν οι περιορισμοί των δέντρων αποφάσεων στη μελέτη μακροχρόνιων νοσημάτων, η ερευνητική κοινότητα στράφηκε στα μοντέλα σταδιακής μετάβασης, τα οποία είναι ευρύτερα γνωστά ως **μοντέλα Markov**. Η εν λόγω μεθοδολογία συνιστά το παραδοσιακό πρότυπο για την ανάλυση ασθενειών που χαρακτηρίζονται από συνεχή εξέλιξη και πολλαπλές φάσεις. Ο σχεδιασμός τους εδράζεται στον αυστηρό διαχωρισμό της φυσικής πορείας της νόσου σε μια σειρά από αμοιβαία αποκλειόμενες καταστάσεις υγείας. Για παράδειγμα, σε μια χρόνια νόσο, οι καταστάσεις αυτές θα μπορούσαν να είναι η ασυμπτωματική φάση (PF), η εμφάνιση επιπλοκών (PD) και ο θάνατος (Death State). Αντίστοιχα, ο συνολικός χρονικός ορίζοντας της ανάλυσης διαιρείται σε ίσα και σταθερά χρονικά βήματα, τους λεγόμενους κύκλους Markov, η διάρκεια των οποίων επιλέγεται με βάση την κλινική ταχύτητα εξέλιξης του εξεταζόμενου νοσήματος. Στη διάρκεια κάθε τέτοιου κύκλου, ολόκληρος ο υπό μελέτη πληθυσμός πρέπει να βρίσκεται κατανεμημένος σε αυτές τις καταστάσεις, χωρίς κανένας ασθενής να μπορεί να βρίσκεται σε δύο καταστάσεις ταυτόχρονα. Καθώς το μοντέλο προχωρά από τον έναν κύκλο στον επόμενο, τα άτομα μετακινούνται μεταξύ των καταστάσεων υγείας, καθοδηγούμενα από έναν πίνακα πιθανοτήτων μετάβασης. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρις ότου η πλειονότητα του πληθυσμού καταλήξει σε κάποια απορροφητική κατάσταση, όπως η κατάσταση του θανάτου (Cao et al., 2016). Το χαρακτηριστικότερο γνώρισμα των μοντέλων αυτών, το οποίο ταυτόχρονα συνιστά και τον μεγαλύτερο περιορισμό τους, είναι η επονομαζόμενη Μαρκοβιανή παραδοχή ή αλλιώς **ιδιότητα της έλλειψης μνήμης**. Σύμφωνα με αυτό το αυστηρό μαθηματικό αξίωμα, η πιθανότητα να μεταβεί ένας ασθενής σε μια διαφορετική κατάσταση υγείας στον επόμενο κύκλο εξαρτάται αποκλειστικά και μόνο από την κατάσταση στην οποία βρίσκεται την τρέχουσα στιγμή. Το μοντέλο αγνοεί εντελώς το κλινικό παρελθόν του ασθενούς, όπως το πόσο χρόνο έχει ήδη παραμείνει στη συγκεκριμένη φάση ή το ποιες προγενέστερες καταστάσεις έχει διασχίσει, γεγονός που ορισμένες φορές απέχει από την κλινική πραγματικότητα (Sonnenberg & Beck, 1993).

Στο απαιτητικό πεδίο της ογκολογίας, οι παραδοσιακές Μαρκοβιανές προσεγγίσεις έχουν αρχίσει να αντικαθίστανται από μια νεότερη, πιο στοχευμένη μεθοδολογία: τα **Διαχωρισμένα Μοντέλα Επιβίωσης (Partitioned Survival Models - PSM)**. Η

συγκεκριμένη προσέγγιση προτιμώνται στην αξιολόγηση νέων αντικαρκινικών θεραπειών και είναι ακριβώς η μέθοδος που έχει επιλεγεί για τις ανάγκες της παρούσας ανάλυσης. Η αρχιτεκτονική των PSM μοιράζεται ορισμένες ομοιότητες με τα μοντέλα Markov, κυρίως ως προς το ότι διαχωρίζει τη νόσο σε συγκεκριμένες καταστάσεις υγείας, ωστόσο η θεμελιώδης διαφορά τους έγκειται στον μηχανισμό με τον οποίο υπολογίζεται η κατανομή των ασθενών (Woods et al., 2017). Σε ένα διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης δεν υφίστανται δομικές συνδέσεις μεταξύ των καταστάσεων και ως εκ τούτου καταργείται η ανάγκη χρήσης πινάκων με πιθανότητες μετάβασης. Αντιθέτως, η αναλογία των ασθενών που βρίσκεται σε κάθε φάση της νόσου εξάγεται απευθείας από τις παραμετρικές καμπύλες επιβίωσης που προκύπτουν πρωτογενώς από τις κλινικές δοκιμές. Συνήθως, η δομή ενός τέτοιου μοντέλου είναι απλή και περιλαμβάνει **τρεις αλληλοαποκλειόμενες καταστάσεις** που αντικατοπτρίζουν απόλυτα την πορεία του καρκίνου: την κατάσταση **απουσίας εξέλιξης της νόσου (Progression Free - PF)**, την **κατάσταση εξέλιξης της νόσου (Progressed Disease – PD)** και την **κατάσταση του θανάτου (Death state)**.

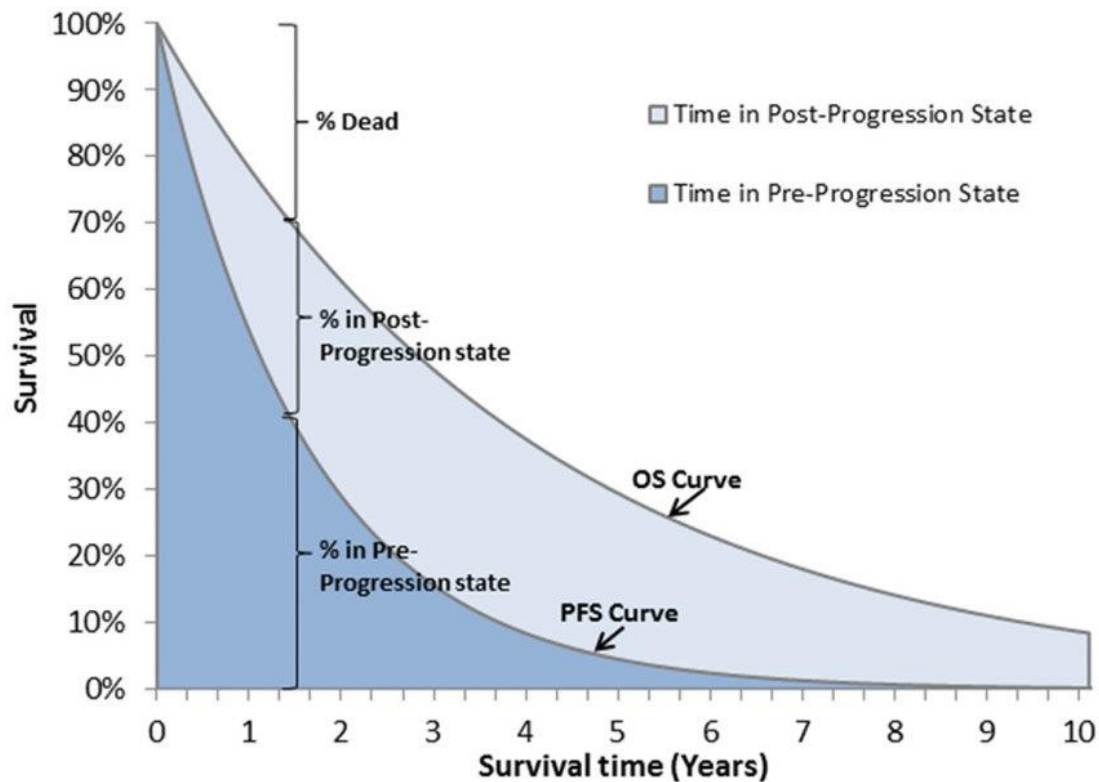


A partitioned survival diagram that partitions overall survival into 3 stages: progression free, progressed disease, and death.

Εικόνα 1: Partitioned Survival Model 3 καταστάσεων υγείας. Πηγή Berrios K. et al., 2022

Για να υπολογιστεί το ποσοστό των ασθενών σε κάθε κατάσταση ανά πάσα χρονική στιγμή, αξιοποιείται οπτικά και μαθηματικά το εμβαδόν κάτω από τις δημοσιευμένες καμπύλες Kaplan-Meier της κλινικής μελέτης. Συγκεκριμένα, η καμπύλη συνολικής επιβίωσης (**Overall Survival – OS**) υποδεικνύει το ποσοστό των ασθενών που παραμένουν εν ζωή, ενώ η καμπύλη επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (**Progression Free Survival – PFS**) καθορίζει το ποσοστό όσων βρίσκονται στο πρώτο στάδιο της νόσου. Αφαιρώντας το εμβαδόν της δεύτερης καμπύλης από την πρώτη, το μοντέλο απομονώνει με ακρίβεια τους ασθενείς που βρίσκονται στην ενδιάμεση φάση της προοδευτικής εξέλιξης του καρκίνου (Cranmer et al., 2020). Το συγκριτικό πλεονέκτημα αυτής της μεθοδολογίας είναι ότι ευθυγραμμίζεται τέλεια με τη βιολογική

πορεία της ογκολογικής νόσου, η οποία είναι από τη φύση της προοδευτική και μη αναστρέψιμη, καθώς η ιατρική επιστροφή ενός ασθενούς με εξελιγμένο καρκίνο στην προγενέστερη φάση απουσίας νόσου θεωρείται αδύνατη. Έτσι, τα PSM προσφέρουν έναν εξαιρετικά διαφανή, άμεσο και κλινικά ακριβή τρόπο προσομοίωσης του προσδόκιμου οφέλους και της μακροχρόνιας κατανάλωσης πόρων (Williams et al., 2017).



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

2 Κεφάλαιο 2 : Καρκίνος του παγκρέατος

2.1 Εισαγωγή

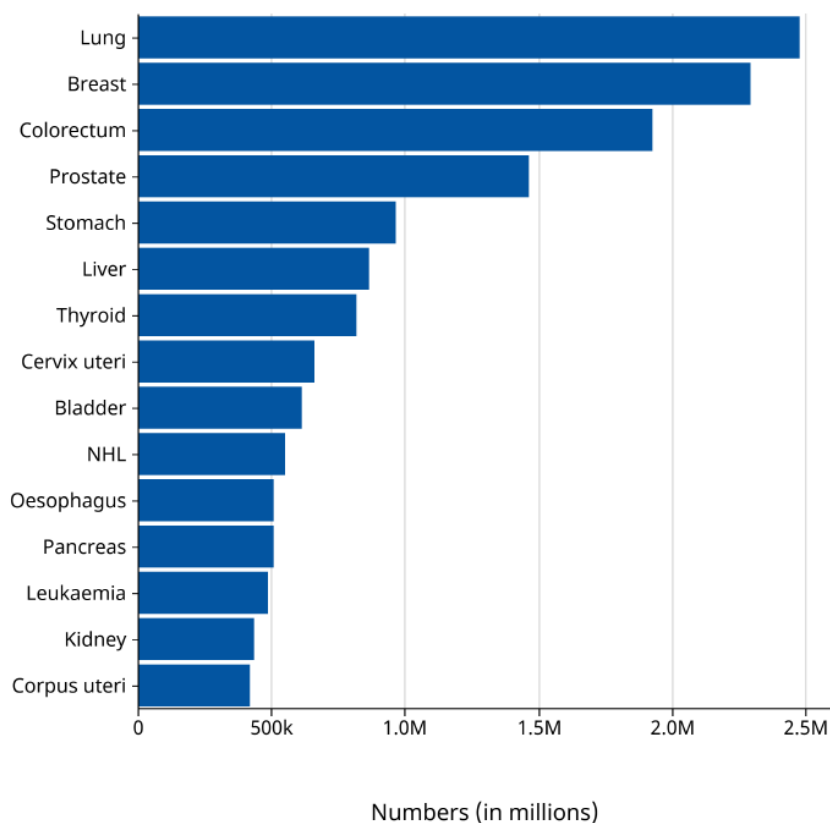
Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί έναν από τις πιο δυσίατες και θανατηφόρους κακοήθειες στη σύγχρονη κλινική ογκολογία και συνιστά σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο. Δύο είναι βασικές κατηγορίες παγκρεατικού καρκίνου και η κατάταξη τους είναι βασισμένη στον ιστολογικό τύπο των κυττάρων που εμπλέκονται. Το **παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma – PDAC)** το οποίο προέρχεται από το εξωκρινές διαμέρισμα του παγκρέατος, αποτελεί την πιο επιθετική μορφή και αντιστοιχεί περίπου στο 90% του συνόλου των περιστατικών και οι **Νευροενδοκρινικοί όγκοι (Pancreatic neuroendocrine tumors - PanNETs)** οι οποίοι προέρχονται από το ενδοκρινικά κύτταρα του οργάνου είναι μια λιγότερο συχνή μορφή και αντιστοιχεί περίπου στο 5 έως 10% των περιστατικών (Okusaka et al., 2023).

Τα κλινικά συμπτώματα διαφοροποιούνται ανάλογα τον τύπο και το στάδιο της νόσου. Μερικά από τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνουν ανώδυνο ίκτερο, ανεξήγητη απώλεια βάρους, νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη και κοιλιακό άλγος που αντανακλά στην πλάτη. Ωστόσο, στα πρώιμα στάδια ο καρκίνος είναι συνήθως ασυμπτωματικός, κάνοντας την έγκαιρη ανίχνευση της νόσου εξαιρετικά δύσκολη. Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως μόνο όταν η νόσος έχει ήδη εξελιχθεί τοπικά με εμφάνιση διήθησης μεγάλων αιμοφόρων αγγείων ή έχει δώσει μεταστάσεις σε άλλα μέρη του σώματος όπως το ήπαρ ή το περιτόναιο (Rawla et al., 2019).

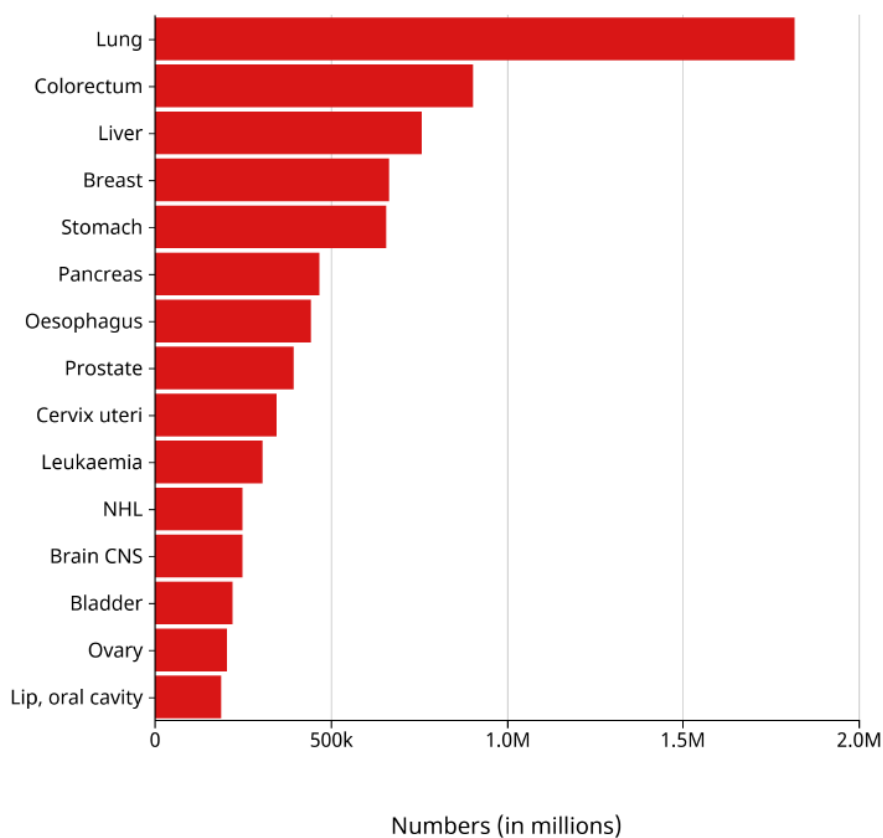
Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. ο καρκίνος του παγκρέατος είναι μια από τις πιο σοβαρές μορφές καρκίνου και κατατάσσεται στη **12^η θέση ως προς τη συχνότητα εμφάνισης** και **6^η ως προς τη συνολική θνησιμότητα** αιτία θανάτου σχετιζόμενου με καρκίνο παγκοσμίως (WHO, 2025). Ορισμένοι από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη θνησιμότητα της νόσου είναι το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση, ο ιστολογικός τύπος του καρκίνου, η ηλικία του ασθενούς και η κατάσταση υγείας του, καθώς αυτές οι μεταβλητές καθορίζουν τελικά και την επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης (McGuigan et al., 2018). Παρ' όλες τις σημαντικές εξελίξεις στην κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου και της ανάπτυξης καινοτόμων θεραπευτικών μεθόδων, εξακολουθεί να χαρακτηρίζεται από πρώιμη συστηματική μετάσταση, σημαντική ανθεκτικότητα στις θεραπευτικές παρεμβάσεις και δυσανάλογα υψηλή θνητότητα (Hu et al., 2021).

2.2 Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο καρκίνος του παγκρέατος αντιπροσωπεύει μια ταχύτατα κλιμακούμενη παγκόσμια επιβάρυνση για την υγεία. Σύμφωνα με την τελευταία διαθέσιμα δεδομένα του 2022 που δημοσιεύθηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και το Διεθνή Οργανισμό Ερευνών για τον Καρκίνο (IARC) κατατάσσεται ως ο **12ος** πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος παγκοσμίως (WHO/IARC, 2024a). Ωστόσο λόγω της εξαιρετικά επιθετικής βιολογικής τους συμπεριφοράς και της έλλειψης μεθόδων έγκαιρης ανίχνευσης αποτελεί την **6η κύρια αιτία θανάτου** που σχετίζεται με τον καρκίνο σε παγκόσμια κλίμακα (Leiphrakram et al., 2025; WHO/IARC, 2024b). Σε απόλυτους αριθμούς για το έτος 2022 υπήρξαν κατ' εκτίμηση 510.922 νέες διαγνώσεις καρκίνου του παγκρέατος παγκοσμίως και 467.409 θανάτους που οφείλονται σε αυτό, το ίδιο έτος. Η παγκόσμια επίπτωση του καρκίνου του παγκρέατος έχει διπλασιαστεί τις τελευταίες δεκαετίες καθοδηγούμενη κυρίως από τη γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού, τις βελτιώσεις στην πρόσβαση σε διαγνωστική υγειονομική περίθαλψη και την αύξηση μεταβολικών παραγόντων κινδύνου όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης. Τα στατιστικά μοντέλα προβλέπουν μια άκρως ανησυχητική πορεία η επίπτωση του καρκίνου του παγκρέατος αναμένεται να αυξηθεί κατά 95,4% έως το έτος 2050 φτάνοντας δυνητικά σχεδόν το ένα εκατομμύριο (998.663) νέα περιστατικά ετησίως (Leiphrakram et al., 2025).



Διάγραμμα 3: Νέα περιστατικά καρκίνου παγκοσμίως το 2024. Πηγή: WHO, 2024a

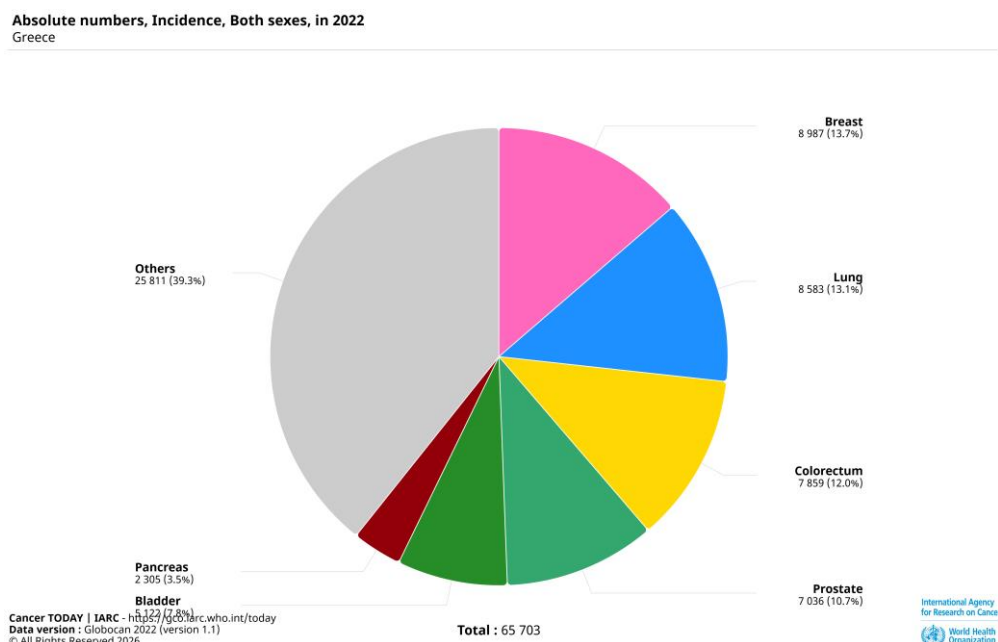


Διάγραμμα 4: Θάνατοι από καρκίνο παγκοσμίως το 2024. Πηγή: WHO, 2024a

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος σχετίζεται έντονα με την αύξηση της ηλικίας. Είναι εξαιρετικά σπάνια σε άτομα κάτω των 40 ετών. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι συνήθως περίπου **70 έως 71 έτη**. Επιπλέον, υπάρχει μια σαφής γεωγραφική διακύμανση στα ποσοστά επίπτωσης. Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης (ASR – Age Standardized Rate) με βάση την ηλικία παρατηρούνται σε χώρες υψηλού εισοδήματος, ιδιαίτερα στην Ευρώπη (ASR 7,7 ανά 100.000), τη Βόρεια Αμερική (ASR 7,6 ανά 100.000) και την Ωκεανία (ASR 6,4 ανά 100.000) (Rawla et al., 2019). Αντίθετα, τα χαμηλότερα ποσοστά αναφέρονται σε περιοχές της Αφρικής και της Νότιας-Κεντρικής Ασίας (ASR 1,0 έως 2,0 ανά 100.000). Αυτή η γεωγραφική ανισότητα αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην επικράτηση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου του τρόπου ζωής στις δυτικοποιημένες χώρες, όπως τα υψηλότερα ποσοστά καπνίσματος, η παχυσαρκία, η σωματική αδράνεια και οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε κόκκινο ή/και επεξεργασμένο κρέας αλλά και στην καλύτερη πρόσβαση σε προηγμένη διαγνωστική απεικόνιση που ανιχνεύει την ασθένεια. (Hu et al., 2021).

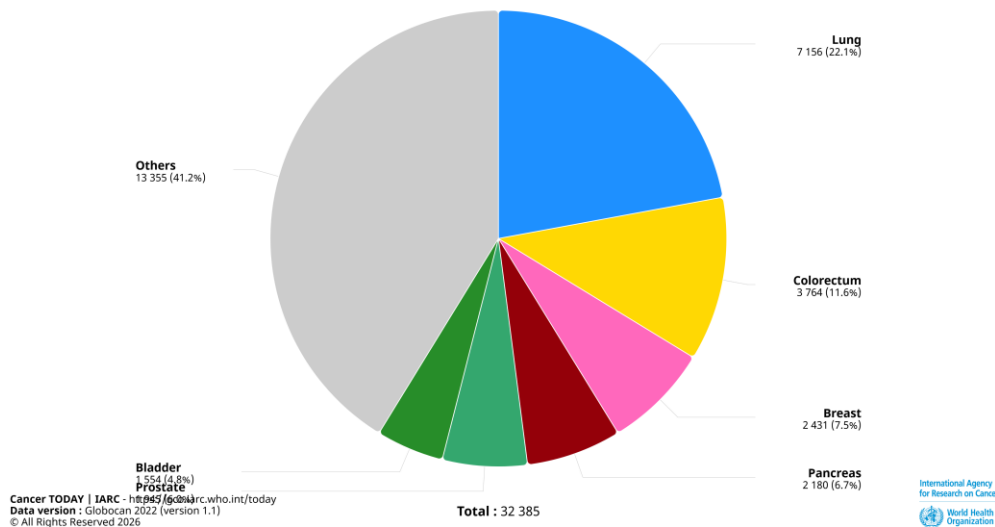
2.2.1 Επιδημιολογία στην Ελλάδα

Με βάση τα στατιστικά στοιχεία του GLOBOCAN 2022 για την Ελλάδα, υπήρξε ένα σύνολο 65.703 νέων διαγνώσεων καρκίνου για όλους τους τύπους καρκίνου και για τα 2 φύλλα (WHO/IARC, 2024c). Ο καρκίνος του παγκρέατος αντιπροσώπευε **2.305** περιστατικά καταλαμβάνοντας το **3,5%** του εθνικού συνόλου (WHO/IARC, 2024c). Σε πλαίσιο σύγκρισης, οι πιο συχνά διαγνωσμένοι καρκίνοι στην Ελλάδα ήταν ο καρκίνος του μαστού με 8.987 νέα περιστατικά (13,7%), ο καρκίνος του πνεύμονα με 8.583 νέα περιστατικά (13,1%), ο καρκίνος του παχέος εντέρου με 7.859 νέα περιστατικά (12,0%) και ο καρκίνος του προστάτη με 7.036 νέα περιστατικά (10,7%) (WHO/IARC, 2024c).



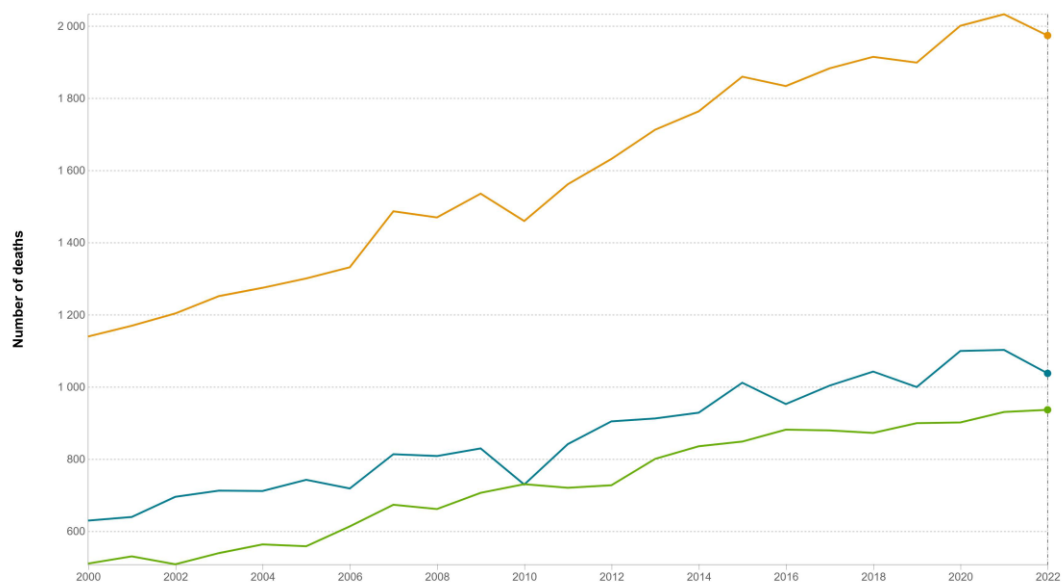
Διάγραμμα 5: Νέα περιστατικά καρκίνου στην Ελλάδα το 2022. Πηγή: WHO, 2024d

Ωστόσο κατά την εξέταση των ποσοστών θνησιμότητας, από τους 32.385 συνολικούς θανάτους από καρκίνο που καταγράφηκαν στην Ελλάδα το 2022, ο καρκίνος του παγκρέατος ήταν υπεύθυνος για 2.180 θανάτους (**6,7%**) (WHO/IARC, 2024d) κατατάσσοντας τον ως τη **4η κύρια αιτία θανάτου** από καρκίνο στον ελληνικό πληθυσμό, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα με 7.156 θανάτους (22,1%), τον καρκίνο του παχέος εντέρου με 3.764 θανάτους (11,6%) και τον καρκίνο του μαστού με 2.431 θανάτους (7,5%) (WHO/IARC, 2024d).



Διάγραμμα 6: Θάνατοι από καρκίνο στην Ελλάδα το 2022. Πηγή: WHO, 2024d

Σε βάθος 20ετίας τα στοιχεία δείχνουν μία σημαντική αύξηση της θνησιμότητας λόγω καρκίνου παγκρέατος και στα δύο φύλα, με σταθερά μεγαλύτερη ωστόσο τη θνησιμότητα στις γυναίκες έναντι των αντρών.



Διάγραμμα 7: Εξέλιξη θνησιμότητας από καρκίνο παγκρέατος στην Ελλάδα από 2000-2022. Πηγή: WHO Mortality Database, 2024

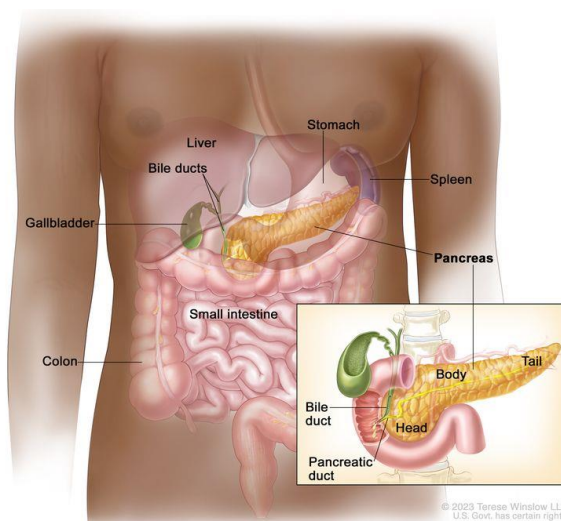
2.3 Κλινική εικόνα

Ο καρκίνος του παγκρέατος αναπτύσσεται μέσω του **ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού των μη φυσιολογικών κυττάρων του παγκρεατικού ιστού**, που έχει αφετηρία συχνότερα το πορογενές επιθήλιο του εξωκρινούς παγκρέατος, όπου σχηματίζεται πρωτοπαθής όγκος.

Τα κακοήθη αυτά κύτταρα μπορούν να κάνουν μεταστάσεις γρήγορα σε γειτονικές ζωτικές ανατομικές δομές όπως το δωδεκαδάκτυλο, το χοληδόχο πόρο και τα μεγάλα μεσεντέρια αγγεία. Οι παγκρεατικοί όγκοι χαρακτηρίζονται από **εκτεταμένη δεσμοπλασία**, ένα πυκνό, ινώδες στρώμα που αποτελεί έως και το 80% της μάζας του όγκου. Αυτό το πυκνό πλέγμα δημιουργεί υψηλή πίεση του διάμεσου υγρού και ένα σοβαρά υποξικό μικροπεριβάλλον, λειτουργώντας ουσιαστικά ως ένας φυσικός και βιοχημικός φραγμός ο οποίος περιορίζει την αγγείωση του όγκου και **αποτρέπει την επαρκή παροχή των συστηματικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων** και των ανοσοθεραπειών (Springfeld et al., 2024). Επιπλέον τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να διασπαρούν μέσω του λεμφικού συστήματος ή της συστηματικής κυκλοφορίας και να εγκατασταθούν σε περιοχές με πλούσια αγγείωση σχηματίζοντας δευτεροπαθείς όγκους σε απομακρυσμένα όργανα. Η επιθετική αυτή μεταστατική διαδικασία αναβαθμίζει το στάδιο της νόσου, περιορίζει σοβαρά τις χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές και αυξάνει τη θνησιμότητα. (Springfeld et al., 2024). Στα πρώιμα εντοπισμένα στάδια του, ο καρκίνος του παγκρέατος είναι **ασυμπτωματικός**, γεγονός που αποτελεί το μεγαλύτερο εμπόδιο στην έγκαιρη διάγνωση του. Το πάγκρεας βρίσκεται βαθιά στην οπισθοπεριτοναϊκή κοιλότητα, με αποτέλεσμα οι όγκοι πρώιμου σταδίου να μην είναι ορατοί είτε ψηλαφητοί κατά τη συνήθη κλινική εξέταση. Όταν η νόσος διαγνωσθεί σε πρώιμο στάδιο αυτό συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά τυχαία συνήθως κατά τη διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων της κοιλίας για άλλους ιατρικούς λόγους (McGuigan et al., 2018).

Η εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος του όγκου, την ακριβή ανατομική θέση μέσα στο πάγκρεας (κεφάλι σώμα η ουρά), και την παρουσία μεταστατικής διασποράς. Περίπου το **60% έως 70%** των παγκρεατικών όγκων εντοπίζονται στην **κεφαλή του παγκρέατος**. Αυτοί οι όγκοι συχνά προκαλούν συμπίεση του κοινού χοληδόχου πόρου οδηγώντας στην κλασική εικόνα ανώδυνου αποφρακτικού ίκτερου (κιτρίνισμα δέρματος και οφθαλμών), σκουρόχρωμων ούρων, αποχρωματισμένο κοπράνων και γενικευμένου κνησμού (Rawla et al., 2019). Αντίθετα οι όγκοι που αναπτύσσονται στο σώμα ή την ουρά του παγκρέατος μπορούν να αυξηθούν σημαντικά χωρίς να προκαλέσουν απόφραξη των χοληφόρων, με αποτέλεσμα η νόσος να εκδηλώνεται αργότερα με ασαφές αλλά επίμονο κοιλιακό άλγος που συχνά αντανάκλα στην πλάτη. Ο πόνος αυτός συνήθως προκαλείται από τη διήθηση των νεύρων του κοιλιακού πλέγματος (κοιλιακού γαγγλίου) από τα κακοήθη κύτταρα. Καθώς ο όγκος αναπτύσσεται και προχωράει η συστηματική διασπορά, οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως έντονα γενικά συμπτώματα. Αυτά περιλαμβάνουν ανεξήγητη και ταχεία απώλεια βάρους, σοβαρή καχεξία (απώλεια μυϊκής μάζας), ανορεξία και έντονη κόπωση (Hu et al., 2021). Επιπλέον ένας σημαντικός κλινικός δείκτης είναι η αιφνίδια εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη ή ξαφνική απορρύθμιση ενός προϋπάρχοντος ελεγχόμενου διαβήτη. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να προηγηθεί της διάγνωσης του καρκίνου κατά αρκετούς μήνες λόγω της καταστροφής του ενδοκρινούς παγκρεατικού ιστού (νησίδια του Langerhans) ή της προκαλούμενης από τον όγκο

αντίστασης στην ινσουλίνη (McGuigan et al., 2018). Τέλος, τα συμπτώματα της μεταστατικής νόσου εξαρτώνται από τα όργανα που έχουν προσβληθεί. Οι ηπατικές μεταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν ηπατομεγαλία και ασκίτη (συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή κοιλότητα), ενώ η περιτοναϊκή διασπορά οδηγεί σε σοβαρή διάταση της κοιλίας. Η μη ειδική φύση και η καθυστερημένη εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων υπογραμμίζουν την ανάγκη για υψηλό βαθμό κλινικής υποψίας και τη χρήση προηγμένων απεικονιστικών μεθόδων για τη διάγνωση (Okusaka et al., 2023).



Εικόνα 3: Ανατομία παγκρέατος. Πηγή: National Cancer Institute, 2026

2.4 Παράγοντες Κινδύνου

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί μια σύνθετη και πολυπαραγοντική νόσο. Παρότι συχνά διαγιγνώσκεται σε ασθενείς χωρίς εμφανή προδιαθεσικό παράγοντα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει παράγοντες του τρόπου ζωής και συγκεκριμένες δημογραφικές ομάδες συνδέονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου μπορούν να ταξινομηθούν σε παράγοντες που σχετίζονται με τον **τρόπο ζωής, τη γενετική προδιάθεση, την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και συννοσηρότητες** (Rawla et al., 2019; Hu et al., 2021).

Κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ

Το κάπνισμα αποτελεί αναμφισβήτητα το σημαντικότερο και καλύτερα τεκμηριωμένο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του παγκρέατος. Οι ενεργοί καπνιστές έχουν **περίπου διπλάσιο κίνδυνο** εμφάνισης της νόσου σε σχέση με όσους δεν έχουν καπνίσει ποτέ, ενώ εκτιμάται ότι το κάπνισμα ευθύνεται για το **20 έως 25%** όλων των περιστατικών καρκίνου του παγκρέατος (Rawla et al., 2019). Ο κίνδυνος σχετίζεται άμεσα με την συχνότητα και την διάρκεια της καπνιστικής συνήθειας, ωστόσο η διακοπή του καπνίσματος μειώνει σταδιακά τον κίνδυνο ο οποίος

επανέρχεται στα επίπεδα των μη καπνιστών μετά από περίπου 10 έως 15 έτη. Η εισπνοή καρκινογόνων ουσιών του καπνού όπως οι νιτροζαμίνες (N-nitrosamines), οι οποίες φτάνουν στο πάγκρεας μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή των χοληφόρων οδών, συμβάλλει στην εμφάνιση κακοήθειας (Hu et al., 2021). Επιπλέον, η χρόνια και υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται έντονα με αυξημένο κίνδυνο κυρίως επειδή αποτελεί σημαντική αιτία **χρόνιας παγκρεατίτιδας**, μιας επιβεβαιωμένης **προκαρκινικής** κατάστασης (McGuigan et al., 2018).

Γενετική προδιάθεση

Οι περιπτώσεις καρκίνου του παγκρέατος εμφανίζουν ισχυρό κληρονομικό υπόβαθρο σε ποσοστό περίπου **5%** έως **10%**. Τα άτομα που έχουν **συγγενή πρώτου βαθμού** (γονέα, αδελφό ή παιδί) με διάγνωση καρκίνου του παγκρέατος παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ο οποίος ενισχύεται όταν δύο ή περισσότεροι συγγενείς πρώτου βαθμού έχουν προσβληθεί από τη νόσο (Hu et al., 2021). Επιπλέον, συγκεκριμένα κληρονομικά γενετικά σύνδρομα αυξάνουν σημαντικά την προδιάθεση για ανάπτυξη της νόσου. **Μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2**, που συνδέονται συχνότερα με τον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο συχνών κληρονομικών γενετικών αλλοιώσεων στον οικογενή καρκίνο του παγκρέατος. Άλλες περιπτώσεις γενετικής προδιάθεσης αποτελούν το σύνδρομο Peutz-Jeghers (μετάλλαξη του γονιδίου STK11), το σύνδρομο Lynch και το σύνδρομο Οικογενούς Άτυπου Μελανώματος πολλαπλών σπίλων (FAMMM, μετάλλαξη του γονιδίου CDKN2A) (Okusaka et al., 2023).

Περιβαλλοντική έκθεση και τρόπος ζωής

Εκτός από το κάπνισμα, παράγοντες που σχετίζονται με τον σύγχρονο τρόπο ζωής και τη διατροφή επηρεάζουν σημαντικά την επιδημιολογία του καρκίνου του παγκρέατος. Η **παχυσαρκία** (Δείκτης Μάζας σώματος $> 30\text{kg/m}^2$) αποτελεί καλά τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου καθώς συμβάλλει στη χρόνια φλεγμονή και σε μεταβολικές διαταραχές που ευνοούν την καρκινογένεση (Rawla et al., 2019). Διατροφή πλούσια σε κόκκινο επεξεργασμένο κρέας κορεσμένα λιπαρά και επεξεργασμένους υδατάνθρακες σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου ενώ η κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση. Επιπλέον, ορισμένα **επαγγελματικά περιβάλλοντα** που περιλαμβάνουν έκθεση σε χλωριωμένους υδρογονάνθρακες, βαρέα μέταλλα και γεωργικά φυτοφάρμακα έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο αν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την οριστική επιβεβαίωση αυτής της συσχέτισης (Hu et al., 2021).

Συννοσηρότητες

Η παρουσία συγκεκριμένων υποκείμενων νοσημάτων λειτουργεί τόσο ως παράγοντας κινδύνου όσο και ως πιθανό πρώιμο προειδοποιητικό σημάδι. Η χρόνια παγκρεατίτιδα - μια παρατεταμένη φλεγμονή του παγκρέατος που συνήθως οφείλεται σε χρόνια κατανάλωση αλκοόλ ή σε γενετικές μεταλλάξεις - αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος **10 έως 20 φορές** σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό εξαιτίας της συνεχούς βλάβης και αναγέννησης των ιστών (Rawla et al., 2019). Επιπρόσθετα, ο σακχαρώδης διαβήτης παρουσιάζει μια σύνθετη αμφίδρομη σχέση με τον καρκίνο του παγκρέατος. Ο μακροχρόνιος **διαβήτης τύπου 2** αποτελεί ανεξάρτητο αλλά μέτριο παράγοντα κινδύνου, ενώ νεοεμφανιζόμενη μορφή διαβήτη σε ηλικιωμένο άτομο

χωρίς προηγούμενο ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να αποτελεί άμεση κλινική εκδήλωση ενός υποκείμενου μη διαγνωσμένου παγκρεατικού όγκου (McGuigan et al., 2018). Τέλος **ορισμένες συστηματικές λοιμώξεις** συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από *Helicobacter pylori*, που προκαλεί γαστρικά έλκη, και της ηπατίτιδας Β, έχουν συσχετισθεί στατιστικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, πιθανώς μέσω μεταβολών στην έκκριση γαστρικού οξέος και της ενεργοποίησης χρόνιων φλεγμονωδών μηχανισμών (Hu et al., 2021).

2.5 Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση του καρκίνου του παγκρέατος είναι αποτελεί τη βάση για τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής. Η συντριπτική πλειονότητα των κακοηθειών του παγκρέατος—περίπου **90% έως 95%**—προέρχεται από το εξωκρινές τμήμα του οργάνου. Αυτός ο ιστολογικός τύπος ορίζεται ως **παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (PDAC)** και ταυτίζεται με την κλινική διάγνωση του «καρκίνου του παγκρέατος» στη βιβλιογραφία. Το υπολειπόμενο μικρό ποσοστό περιλαμβάνει τους **παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους (PanNETs)** και άλλες σπάνιες εξωκρινείς παραλλαγές, όπως τα **αδενοκαρκινώματα των κυψελιδικών κυττάρων**. Παρ' όλα αυτά, το σημαντικότερο σύστημα ταξινόμησης στην κλινική ογκολογία για το PDAC βασίζεται στην ανατομική έκταση της νόσου και στη σχέση του όγκου με τα μεγάλα μεσεντέρια αγγεία. Η ανατομική αυτή ταξινόμηση καθορίζει τη δυνατότητα χειρουργικής επέμβασης επί του όγκου η οποία αποτελεί τον βασικότερο παράγοντα που επηρεάζει τη πιθανότητα ίασης (Okusaka et al., 2023).

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) και του Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου για τον Καρκίνο (NCCN), το παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα ταξινομείται κλινικά σε τέσσερις διακριτές κατηγορίες κατά τη στιγμή της διάγνωσης:

Εξαιρέσιμη νόσος (Resectable Disease)

Ο όγκος περιορίζεται στο πάγκρεας χωρίς καμία ένδειξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Το σημαντικότερο στοιχείο είναι ότι οι απεικονιστικές εξετάσεις υψηλής ευκρίνειας (πολυφασική αξονική τομογραφία παγκρέατος, MD-CT) καταδεικνύουν σαφή διαχωρισμό μεταξύ του όγκου και των σημαντικών αρτηριών, όπως ο κοιλιακός άξονας (CA), η άνω μεσεντέρια αρτηρία (SMA), και η κοινή ηπατική αρτηρία (CHA). Επιπλέον, δεν υπάρχει επαφή ή υπάρχει επαφή μικρότερη των 180 μοιρών με την άνω μεσεντέρια φλέβα SMV ή την πυλαία φλέβα PV χωρίς παραμόρφωση του φλεβικού τοιχώματος. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν άμεσους υποψηφίους για πρωτογενή χειρουργική εκτομή (Springfeld et al., 2024).

Οριακά εξαιρέσιμη νόσος

Δεν παρατηρούνται απομακρυσμένες μεταστάσεις, αλλά ο όγκος παρουσιάζει περιορισμένη τοπική διήθηση των προαναφερθέντων μεγάλων αγγείων. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει επαφή του όγκου με την άνω μεσεντέρια αρτηρία ή τον κοιλιακό

άξονα σε έκταση μικρότερη των 180 μοιρών ή διήθηση της άνω μεσεντέριας ή της πυλαίας φλέβας, που επιδέχεται χειρουργική αποκατάσταση. Αν και οι όγκοι αυτοί μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά, η άμεση χειρουργική επέμβαση συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο θετικών χειρουργικών ορίων (R1 εκτομή). Για το λόγο αυτό συνιστάται η χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ή χημειοακτινοθεραπείας πριν από το χειρουργείο, με στόχο τη συρρίκνωση του (Springfeld et al., 2024).

Τοπικά προχωρημένη, μη εξαιρεσιμη νόσος

Ο όγκος δεν έχει δώσει απομακρυσμένες μεταστάσεις αλλά εμφανίζει εκτεταμένο περιβρογχισμό ή περισφιξη των μεγάλων αγγείων (άνω των 180 μοιρών της άνω μεσεντέριας αρτηρίας ή του κοιλιακού άξονα) ή μη ανακατασκευάσιμη απόφραξη της άνω μεσεντέριας ή της πυλαίας φλέβας. Σε αυτό το στάδιο η ασφαλής και ογκολογικά επαρκής χειρουργική αφαίρεση δεν είναι εφικτή, η θεραπεία βασίζεται στη συστηματική χημειοθεραπεία η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ακολουθείται από ακτινοθεραπεία, με στόχο τη σμίκρυνση του όγκου και τη μετατροπή του σε οριακά εξαιρεσιμο (Okusaka et al., 2023).

Μεταστατική νόσος

Ο καρκίνος έχει επεκταθεί πέρα από το πάγκρεας και τους τοπικούς λεμφαδένες σε απομακρυσμένα όργανα, συχνότερα στο ήπαρ, το περιτόναιο και τους πνεύμονες. Σε αυτό το στάδιο η θεραπεία έχει αποκλειστικά ανακουφιστικό χαρακτήρα και βασίζεται στη συστηματική χημειοθεραπεία για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την παράταση της επιβίωσης (McGuigan et al., 2018).

2.6 Πρόγνωση και επιβίωση

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες στην κατανόηση της ογκολογικής βιολογίας και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των συμπαγών όγκων η συνολική πρόγνωση των ασθενών που διαγιγνώσκονται με PDAC εξακολουθεί να **παραμένει ιδιαίτερα δυσμενής** (Stoffel et al., 2023; Tonini & Zanni, 2025). Ενώ το συνολικό ποσοστό 5ετούς επιβίωσης ανερχόταν περίπου στο 6% του 2004 τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν μια βελτίωση με την 5ετή επιβίωση σε όλα τα στάδια της νόσου εκτιμάται σήμερα μεταξύ **11 και 12%** (Stoffel et al., 2023; Tonini & Zanni, 2025). Το PDAC εξακολουθεί να παρουσιάζει ένα από τα μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας/περιστατικό για περιπτώσεις συμπαγούς όγκου. Η διαχρονικά χαμηλή επιβίωση αποδίδεται στην εξαιρετικά επιθετική βιολογική συμπεριφορά της νόσου, στην ανάπτυξη εκτεταμένου δεσμοπλαστικού στρώματος που προσφέρει αντοχή στη χημειοθεραπεία καθώς και στο γεγονός ότι η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών άνω του 80% διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο ή μεταστατικό στάδιο (Stoffel et al., 2023; Tonini & Zanni, 2025). Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια και συνδέεται άμεσα με το κλινικό στάδιο και την ατομική έκταση της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης (Tonini & Zanni, 2025).

Σαφώς εντοπισμένη και χειρουργικά εξαιρέσιμη νόσος

Μόνο το 14 έως 20% των ασθενών διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο κατά το οποίο όγκος είναι πλήρως χειρουργικά εξαιρέσιμος (Stoffel et al., 2023; Tonini & Zanni, 2025). Για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών η πρόγνωση είναι σημαντικά ευνοϊκότερη καθώς το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης έχει αυξηθεί σε **44%-46%**. Η βελτίωση αυτή αποδίδεται κυρίως στην καθιέρωση της επικουρικής χημειοθεραπείας μετά τη χειρουργική επέμβαση. Ενδεικτικά η κλινική μελέτη PRODIGE-24 έδειξε ότι η επικουρική χορήγηση τροποποιημένου σχήματος FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) επιτυγχάνει μέση συνολική επιβίωση 54,4 μηνών σε σύγκριση με τους 35 μήνες που παρατηρούνται με τη μονοθεραπεία με gemcitabine η οποία αποτελούσε το προηγούμενο θεραπευτικό πρωτόκολλο (Tonini & Zanni, 2025).

Οριακά εξαιρέσιμη και τοπικά προχωρημένη νόσος

Στους ασθενείς με τοπική επέκταση του όγκου και διήθηση μεγάλων αγγειακών δομών χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης κυμαίνεται μεταξύ **10 και 15%** (Tonini & Zanni, 2025).

Μεταστατική Νόσος

Η μεταστατική νόσος αντιπροσωπεύει το **50% έως 60% των περιπτώσεων** κατά την αρχική διάγνωση για τους ασθενείς αυτούς η πρόγνωση παραμένει ιδιαίτερα δυσμενής με το **ποσοστό 5ετούς επιβίωσης** να περιορίζεται μόλις στο **3%** ακόμα και με τη χορήγηση σύγχρονων εντατικών σχημάτων πρώτης γραμμής συνδυασμένης χημειοθεραπείας όπως FOLFIRINOX και NALIRIFOX η μέση συνολική επιβίωση κυμαίνεται από 11,1 έως 14,5 μήνες. Ωστόσο καταγράφεται βελτίωση στα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα καθώς το ποσοστό μονοετούς επιβίωσης αυξήθηκε από 14% σε 22% κατά την περίοδο 2004 έως 2019 (Tonini & Zanni, 2025).

Η καθοριστική σημασία της έγκαιρης διάγνωσης

Ο χρόνος της διάγνωσης αποτελεί το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της νόσου. Όταν το PDAC ανιχνεύεται σε πολύ πρώιμο στάδιο (στάδιο IA) δηλαδή όταν πρόκειται για μικρούς εντοπισμένους όγκους διαμέτρου $\leq 2\text{CM}$ χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης αυξάνεται εντυπωσιακά και φτάνει το 80% έως 84% (Stoffel et al., 2023; Tonini & Zanni, 2025). Επιπλέον δεδομένα από το πρόγραμμα CAPS (Cancer of the Pancreas Screening Consortium) καταδεικνύουν ότι η εφαρμογή στοχευμένων προγραμμάτων επιτήρησης σε άτομα υψηλού κληρονομικού γενετικού κινδύνου μεταβάλλει ουσιαστικά τα δεδομένα επιβίωσης. Οι ασθενείς των οποίων ο καρκίνος διαγιγνώσκεται στο πλαίσιο **προληπτικού ελέγχου** εμφανίζουν μέση συνολική επιβίωση **9,8 ετών έναντι μόλις 1,5 έτους** για τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων εκτός προγραμμάτων παρακολούθησης (Stoffel et al., 2023).

Πέρα από το στάδιο της νόσου η βιβλιογραφία αναδεικνύει και άλλους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες που επηρεάζουν καθοριστικά την επιβίωση. Η απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και η επίτευξη αρνητικών χειρουργικών ορίων εκτομής R0 αποτελούν σε ισχυρότερους δείκτες μακροχρόνιας επιβίωσης και μειωμένου κινδύνου υποτροπής (Stoffel et al., 2023). Αντιθέτως η παρουσία λεμφαγγειακής

διήθησης, υψηλή ιστολογική κακοήθεια σταδίου 3 και η παραμονή αυξημένων επιπέδων του καρκινικού δείκτη CA 19-9 μετά τη χειρουργική επέμβαση, συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση και αυξημένη πιθανότητα πρώιμης συστηματικής υποτροπής της νόσου (Tonini & Zanni, 2025).

Τεχνητή Νοημοσύνη και Διαγνωστική

Η ενσωμάτωση της τεχνικής τεχνητής νοημοσύνης αποτελεί ένα από τα πλέον υποσχόμενα εργαλεία στον τομέα της διαγνωστικής ιατρικής οι αλγόριθμοι deep learning όπως το μοντέλο PANDA έχουν εκπαιδευτεί ώστε να ανιχνεύουν και να ταξινομούν παγκρεατικές βλάβες χρησιμοποιώντας συμβατικές αξονικές τομογραφίες χωρίς σκιαγραφικό. Σε ομάδες επικύρωσης το PANDA πέτυχε Area Under the Curve (AUC) 0.986–0.996, υπερτερώντας της μέσης διαγνωστικής απόδοσης των ακτινολόγων κατά 34% ως προς την ευαισθησία και 6% ως προς την ειδικότητα (Tonini & Zanni, 2025). Συμπληρωματικά προς τις αλγοριθμικές εξελίξεις, οι «υγρές βιοψίες» (liquid biopsies), που αξιολογούν το ελεύθερο DNA (cell-free DNA, cfDNA), καθώς και η μοριακή ανάλυση παγκρεατικού υγρού μετά διέγερση με σεκρετίνη για ανίχνευση μεταλλάξεων KRAS, παρέχουν εξαιρετικά ευαίσθητες μεθοδολογίες για την ανίχνευση πρώιμου σταδίου PDAC πριν αυτό καταστεί ορατό στις συμβατικές απεικονιστικές εξετάσεις (Tonini & Zanni, 2025).

2.7 Σταδιοποίηση (Staging)

Η ακριβής **σταδιοποίηση** του καρκίνου του παγκρέατος αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της αποτελεσματικής ογκολογικής προσέγγισης και αντιμετώπισης καθώς καθορίζει άμεσα τη θεραπευτική στρατηγική και επιτρέπει την εκτίμηση της πρόγνωσης του ασθενούς. Στην κλινική πρακτική, η σταδιοποίηση βασίζεται κυρίως στον συνδυασμό πολυφασικής αξονικής τομογραφίας CT θώρακος, κοιλίας και πυέλου με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό υψηλής ευκρίνειας η οποία συχνά συμπληρώνεται από μαγνητική τομογραφία MRI και ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) για λεπτομερέστερη τοπική εκτίμηση και λήψη ιστολογικού υλικού (McGuigan et al., 2018).

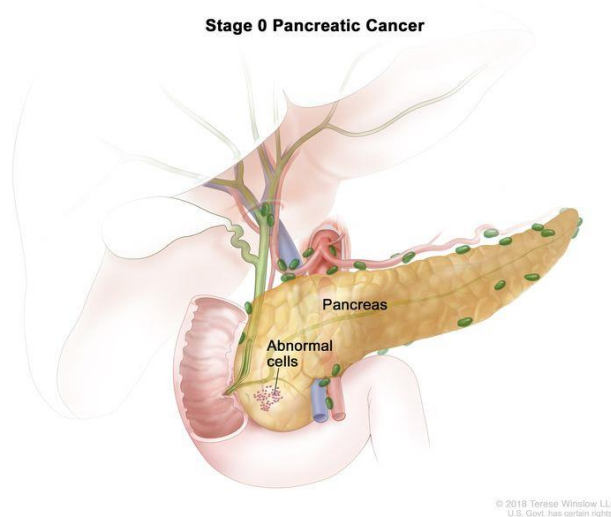
Το πλέον καθιερωμένο σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του παγκρέατος είναι το σύστημα TNM, όπως ορίζεται από την Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο (AJCC) και την Ένωση για τον Διεθνή Έλεγχο του Καρκίνου (UICC). Το σύστημα αυτό κατηγοριοποιεί τη νόσο με βάση τον πρωτοπαθή όγκο (T), τη συμμετοχή των επιχώριων λεμφαδένων (N) και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (M). Σε περιπτώσεις όπου τα κλινικά στοιχεία δεν επαρκούν, χρησιμοποιούνται οι κατηγορίες TX (αδυναμία εκτίμησης πρωτοπαθούς όγκου) και NX (αδυναμία εκτίμησης λεμφαδένων), ενώ η κατηγορία T0 υποδηλώνει απουσία ενδείξεων πρωτοπαθούς όγκου. Ο συνδυασμός των παραμέτρων TNM οδηγεί στα ακόλουθα κλινικά στάδια:

1. **Παράμετρος T (Πρωτοπαθής Όγκος):** Αξιολογεί τις μέγιστες διαστάσεις του νεοπλασματος εντός του παγκρέατος, καθώς και την ενδεχόμενη διήθηση μείζονων αγγειακών στελεχών (όπως η άνω μεσεντέρια αρτηρία, ο κοιλιακός άξονας και η κοινή ηπατική αρτηρία). Η κλίμακα εκτείνεται από το T0 (απουσία ένδειξης πρωτοπαθούς όγκου) έως το T4 (αγγειακή διήθηση).

2. **Παράμετρος N (Επιχώριοι Λεμφαδένες):** Προσδιορίζει τον αριθμό των μεταστατικά διηθημένων περιπαγκρεατικών λεμφαδένων. Διακρίνεται σε N0 (απουσία διήθησης), N1 (θετική νόσος σε 1 έως 3 λεμφαδένες) και N2 (εκτεταμένη συμμετοχή σε 4 ή περισσότερους λεμφαδένες).
3. **Παράμετρος M (Απομακρυσμένη Μετάσταση):** Υποδεικνύει την απουσία (M0) ή την παρουσία (M1) δευτεροπαθών εντοπίσεων σε απομακρυσμένα όργανα, με συνηθέστερες θέσεις διασποράς το ήπαρ, το περιτόναιο και τους πνεύμονες (AMC,2026)

Η σύνθεση των παραπάνω ανατομικών δεδομένων κατατάσσει τους ασθενείς σε πέντε διακριτά προγνωστικά στάδια (από 0 έως IV):

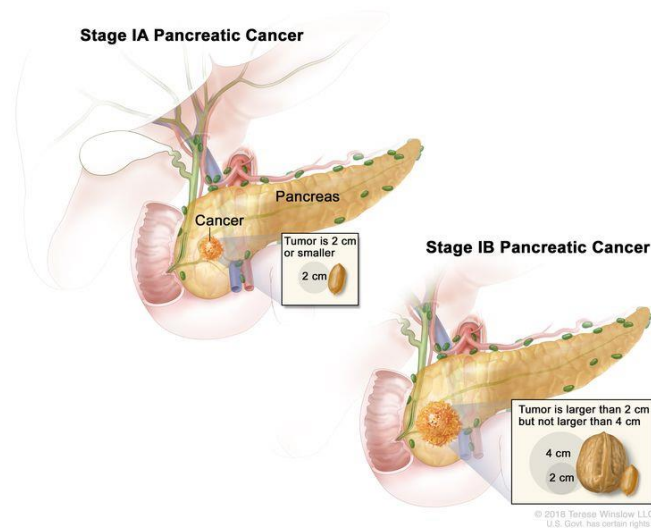
Στάδιο 0 (Tis, N0, M0)



Εικόνα 4: Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο 0. Πηγή: National Cancer Institute, 2026

Γνωστό και ως καρκίνωμα *in situ*, σε αυτό το στάδιο το νεόπλασμα περιορίζεται αποκλειστικά στις ανώτερες στοιβάδες των κυττάρων του παγκρεατικού πόρου, χωρίς να έχει διηθήσει τους υποκείμενους ιστούς, τους λεμφαδένες ή άλλα όργανα. Περιλαμβάνει προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις, όπως η υψηλόβαθμη παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PanIN-3), το ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα με υψηλόβαθμη δυσπλασία, το ενδοπορικό σωληνοθηλώδες νεόπλασμα με υψηλόβαθμη δυσπλασία και το βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα με υψηλόβαθμη δυσπλασία.

Στάδιο I

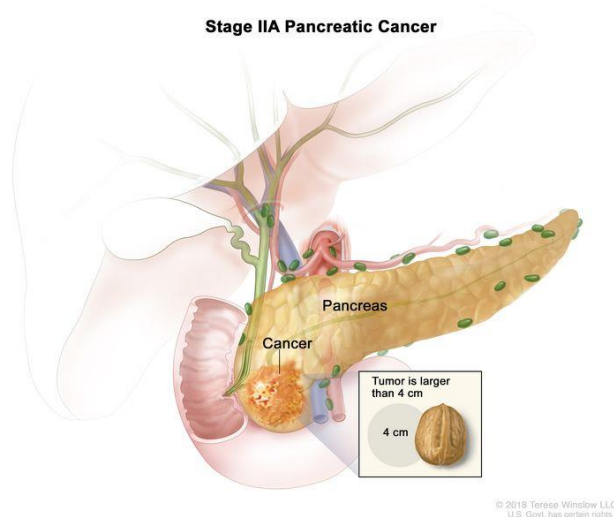


Εικόνα 5: : Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο IA και IB. Πηγή: National Cancer Institute, 2026

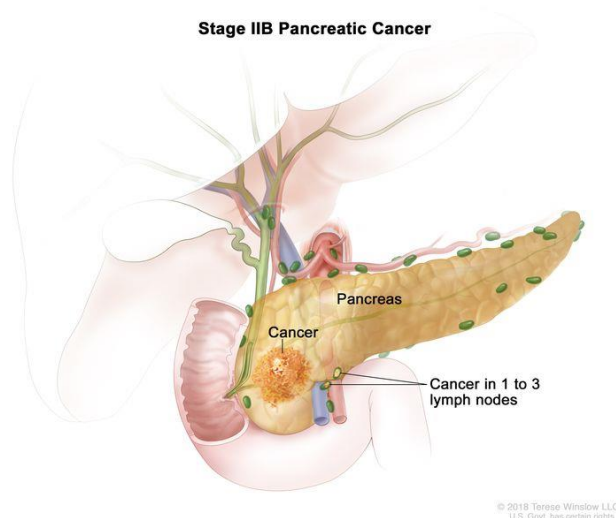
Ο καρκίνος παραμένει αυστηρά περιορισμένος εντός του παγκρέατος, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή (N0) ή μακρινές μεταστάσεις (M0). Υποδιαιρείται περαιτέρω σε:

- **Στάδιο IA (T1, N0, M0):** Η μέγιστη διάμετρος του όγκου δεν υπερβαίνει τα 2 cm.
- **Στάδιο IB (T2, N0, M0):** Το μέγεθος του όγκου είναι μεγαλύτερο από 2 cm, αλλά δεν υπερβαίνει τα 4 cm.

Στάδιο II



Εικόνα 6: Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο IIA. Πηγή: National Cancer Institute, 2026

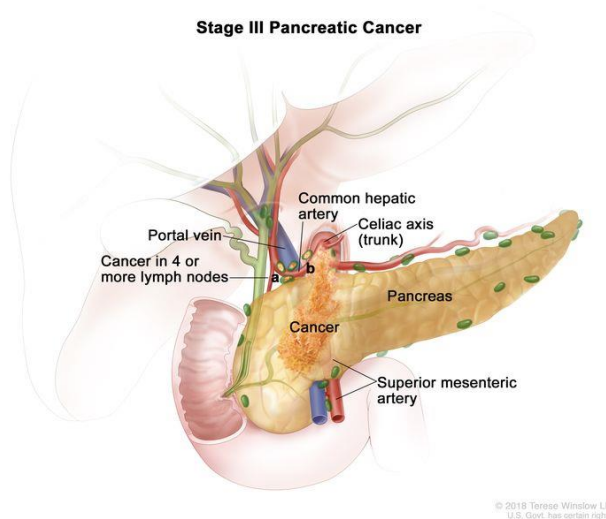


Εικόνα 7: Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο IIB. Πηγή: National Cancer Institute, 2026

Αυτό το στάδιο χωρίζεται σε δύο διακριτές υποκατηγορίες, οι οποίες διαφέρουν ως προς το μέγεθος του όγκου και τη συμμετοχή των λεμφαδένων:

- **Στάδιο IIA (T3, N0, M0):** Ο όγκος περιορίζεται στο πάγκρεας και ξεπερνά τα 4 cm σε διάμετρο, χωρίς ωστόσο να έχει επεκταθεί σε λεμφαδένες ή άλλα όργανα.
- **Στάδιο IIB:** Ο καρκίνος εντοπίζεται στο πάγκρεας, αλλά έχει κάνει μετάσταση σε 1 έως 3 γειτονικούς λεμφαδένες (N1), χωρίς μακρινές μεταστάσεις (M0). Ανάλογα με το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου, το στάδιο αυτό περιλαμβάνει τους εξής συνδυασμούς: T1N1M0 (έως 2 cm), T2N1M0 (μεταξύ 2 cm και 4 cm) ή T3N1M0 (μεγαλύτερος από 4 cm).

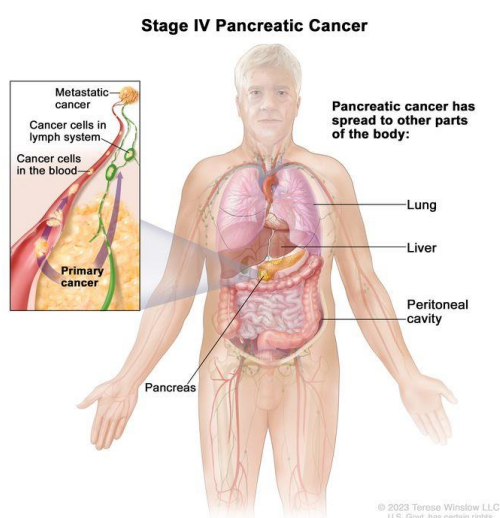
Στάδιο III



Εικόνα 8: Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο III. Πηγή: National Cancer Institute, 2026

Το στάδιο αυτό περιγράφει την τοπικά προχωρημένη νόσο και καλύπτει δύο διαφορετικές κλινικές περιπτώσεις. Η πρώτη αφορά όγκο που περιορίζεται στο πάγκρεας, ανεξαρτήτως μεγέθους, ο οποίος έχει εξαπλωθεί εκτεταμένα σε 4 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες (N2). Οι σχετικοί συνδυασμοί είναι: T1N2M0, T2N2M0 και T3N2M0. Η δεύτερη περίπτωση (T4, Οποιοδήποτε N, M0) ορίζεται από την επέκταση του όγκου εκτός του παγκρέατος, με άμεση διήθηση των παρακείμενων μειζόνων αιμοφόρων αγγείων. Σε αυτή τη συνθήκη, η κατάσταση των λεμφαδένων δεν μεταβάλλει τη σταδιοποίηση. Και στις δύο περιπτώσεις απουσιάζουν οι απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Στάδιο IV (Οποιοδήποτε T, Οποιοδήποτε N, M1):



Εικόνα 9: Πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος Στάδιο IV. Πηγή: National Cancer Institute, 2026

Αντιπροσωπεύει τον μεταστατικό καρκίνο. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες ανατομικές θέσεις, όπως το ήπαρ, το περιτόναιο (η μεμβράνη που επενδύει την κοιλιακή κοιλότητα), οι πνεύμονες ή τα οστά (M1). Το στάδιο αυτό υφίσταται ανεξάρτητα από το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου ή την έκταση της λεμφαδενικής διήθησης.

2.8 Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του PDAC είναι ιδιαίτερα σύνθετη και απαιτεί αξιολόγηση από διαφορετικές ειδικότητες όπως χειρουργοί ογκολόγοι, παθολόγοι ογκολόγοι, ακτινοθεραπευτές ογκολόγοι και γαστρεντερολόγοι. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του National Comprehensive Cancer Network (NCCN), της European Society for Medical Oncology (ESMO) και της American Society of Clinical Oncology (ASCO) — Η θεραπευτική προσέγγιση καθορίζεται αυστηρά από το **στάδιο** του όγκου, τη **λειτουργική κατάσταση του ασθενούς** σύμφωνα με την κλίμακα Eastern Cooperative Oncology

Group (ECOG) και, ολοένα περισσότερο, από το **μοριακό και γενετικό προφίλ** του όγκου (NCCN, 2024· ESMO, 2024).

Αντιμετώπιση της εξαιρέσεως νόσου

Για το 15% έως 20% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με εξαιρεσίμη νόσο η **χειρουργική αφαίρεση** παραμένει η μοναδική θεραπευτική παρέμβαση με δυνητικά ιάσιμο χαρακτήρα. Η καθιερωμένη χειρουργική επέμβαση για όγκους της κεφαλής του παγκρέατος είναι η κλασική, διατηρούσα τον πυλωρό παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (επέμβαση Whipple), ενώ για όγκους που εντοπίζονται στο σώμα ή στην ουρά του παγκρέατος εφαρμόζεται περιφερική παγκρεατεκτομή, συνήθως σε συνδυασμό με σπληνεκτομή (NCCN, 2024). Ωστόσο, η χειρουργική αφαίρεση θεωρείται ανεπαρκής ως μονοθεραπεία, λόγω της σχεδόν βέβαιης παρουσίας μικρομεταστατικής νόσου κατά τη διάγνωση. Σύμφωνα με τις οδηγίες των NCCN και ESMO η συστηματική **επικουρική χημειοθεραπεία** συνιστάται ανεπιφύλακτα σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή R0 ή R1. Με βάση τα αποτελέσματα της της κλινικής μελέτης PRODIGE 24, το προτιμώμενο θεραπευτικό σχήμα για ασθενείς με καλή λειτουργική κατάσταση (ECOG 0-1) είναι η εξάμηνη χορήγηση τροποποιημένου FOLFIRINOX (M-FOLFIRINOX) σε σύγκριση με παλαιότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις (Conroy et al., 2018). Για ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν το M-FOLFIRINOX, η μελέτη ESPAC-4 καθιέρωσε το συνδυασμό gemcitabine και capecitabine ως προτιμώμενη εναλλακτική επιλογή, ενώ η μονοθεραπεία με gemcitabine ή fluorouracil (5-FU) προορίζεται για ασθενείς με ιδιαίτερα επιβαρυνμένη γενική κατάσταση (ESMO, 2024). Ο ρόλος της επικουρικής ακτινοθεραπείας παραμένει αμφιλεγόμενος. Η ESMO γενικά δεν συνιστά τη συστηματική χρήση της ενώ οι οδηγίες NCCN τη θεωρούν πιθανή επιλογή μόνο για αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς με λεμφαδενική προσβολή ή θετικά χειρουργικά όρια R1.

Αντιμετώπιση της οριακά εξαιρέσιμης και τοπικά προχωρημένης νόσου

Όσον αφορά τους όγκους που ταξινομούνται ως οριακά εξαιρέσιμοι, όπου η άμεση χειρουργική επέμβαση συνοδεύεται από υψηλό κίνδυνο θετικών μικροσκοπικών χειρουργικών ορίων, ή ως τοπικά προχωρημένη, μια εξαίρεση λόγω εκτεταμένης διήθησης μεγάλων αγγείων η διεθνής πρακτική έχει στραφεί προς **την νεοεπικουρική προεγχειρητική θεραπεία** (neoadjuvant preoperative therapy). Οι κατευθυντήριες οδηγίες NCCN και ASCO συνιστούν την εφαρμογή αρχικής χημειοθεραπείας (induction chemotherapy) με σχήματα FOLFIRINOX ή συνδυασμό gemcitabine και nab-paclitaxel για χρονικό διάστημα 2 έως 6 μηνών (NCCN, 2024; ASCO, 2020). Οι κύριοι στόχοι της νέο-επικουρικής θεραπείας είναι η συρρίκνωση του όγκου, η αύξηση της πιθανότητας επίτευξης πλήρους εκτομής με αρνητικά όρια R0 και η έγκαιρη αντιμετώπιση πιθανών μικρών μεταστάσεων. Μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας οι ασθενείς επανεκτιμώνται με πολυφασική αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Εφόσον δεν διαπιστωθεί εξέλιξη της νόσου και ο ασθενής παραμένει κατάλληλος για χειρουργική επέμβαση, προγραμματίζεται χειρουργική διερεύνηση για πιθανή αφαίρεση. Σε περιπτώσεις τοπικά προχωρημένης νόσου στις οποίες ο όγκος δεν καθίσταται εξαιρέσιμος μετά τη χημειοθεραπεία, μπορεί να εφαρμοστεί συμπληρωματική χημειοακτινοθεραπεία ή στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT) για τη βελτίωση ελέγχου τοπικά της νόσου και καθυστέρηση της εξέλιξής της. Ωστόσο η επίδραση αυτών των

μεθόδων στη συνολική επιβίωση εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο επιστημονικής συζήτησης (ESMO, 2024).

Αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου και ογκολογία ακριβείας

Για τους ασθενείς μεταστατική νόσο Στάδιου 4, ο θεραπευτικός στόχος είναι αποκλειστικά **ανακουφιστικός**, με έμφαση στην παράταση της επιβίωσης και τη διατήρηση της ποιότητας ζωής. Η επιλογή της θεραπείας πρώτης γραμμής εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς. Για ασθενείς με ECOG 0-1 και περιορισμένες συνοδές παθήσεις, η θεραπεία εκλογής είναι είτε FOLFIRINOX είτε gemcitabine και nab-paclitaxel. Για ασθενείς με ECOG ≥ 2 συνιστάται μόνο θεραπεία με gemcitabine ή αποκλειστικά υποστηρικτική και ανακουφιστική φροντίδα (ASCO, 2020).

Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες τον NCCN και ASCO υπογραμμίζουν τη σημασία της ολοκληρωμένης γονιδιωματικής και μοριακής ανάλυσης σε όλους τους ασθενείς με προχωρημένο ή/και μεταστατικό PDAC σηματοδοτώντας την είσοδο στην εποχή της ογκολογίας ακριβείας.

- **Μεταλλάξεις BRCA1/BRCA2 and PALB2:** περίπου το 4 έως 7% των ασθενών φέρουν κληρονομικές μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA . Σύμφωνα με τη μελέτη POLO οι ασθενείς αυτοί εφόσον δεν εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου μετά από τουλάχιστον 16 εβδομάδες χημειοθεραπείας με παράγοντες πλατίνας όπως το FOLFIRINOX συνιστάται να λαμβάνουν θεραπείες συντήρησης με OLAPARIB. Η θεραπεία αυτή παρατείνει σημαντικά το χρόνο ελεύθερο εξέλιξη της νόσου progression-free survival (Golan et al., 2019; NCCN, 2024).
- **MSI-H / dMMR όγκοι:** Για το μικρό ποσοστό των ασθενών (περίπου 1%) που παρουσιάζουν υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια MSI-H ή ανεπάρκεια του συστήματος επιδιόρθωσης λαθών αντιστοίχισης του DNA (dMMR) η χρήση αναστολέων ανοσολογικών σημείων ελέγχου pembrolizumab είναι αποτελεί επίσημα την επίσημα συνιστώμενη θεραπεία προσφέροντας ικανοποιητική απόκριση (ESMO, 2024).
- **NTRK συντήξεις γονιδίων:** Όγκοι που φέρουν συντήξεις γονιδίων NTKR θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ειδικούς αναστολείς της τυροσινικής κινάσης Entrectinib or Larotrectinib (NCCN, 2024).

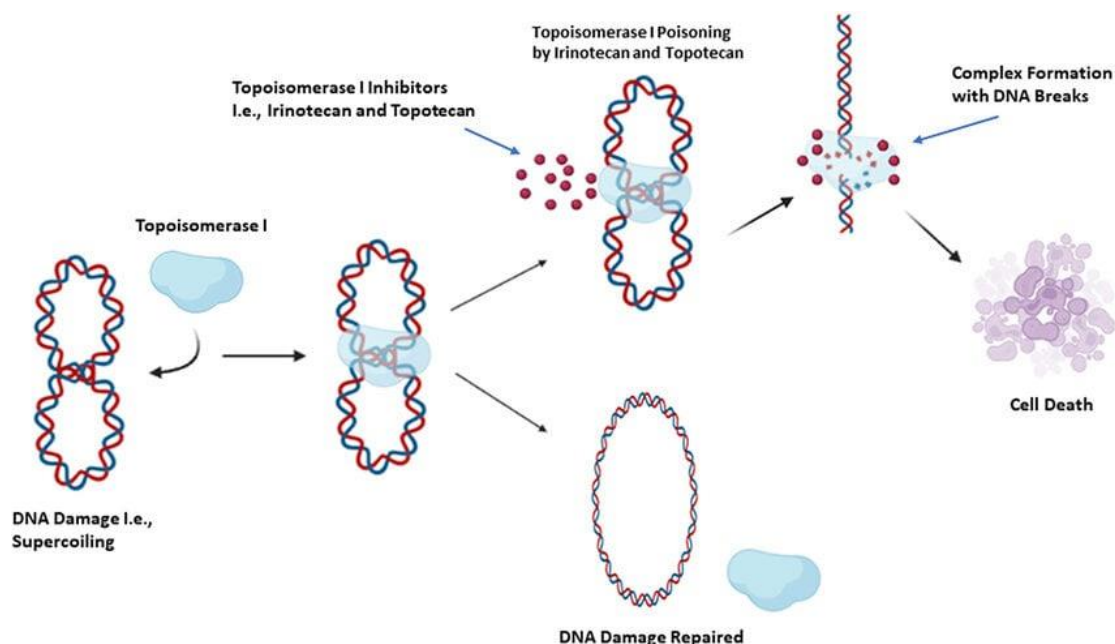
Τέλος όλες οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες δίνουν έμφαση **στην έγκαιρη ενσωμάτωση ανακουφιστικής φροντίδας** σε όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής πορείας. Η προσέγγιση αυτή περιλαμβάνει επιθετική αντιμετώπιση του πόνου, όπως μέσω νευρόλυσης του κοιλιακού πλέγματος καθώς και ενδοσκοπικές παρεμβάσεις όπως η τοποθέτηση χολικών ενδοπροσθέσεων (biliary stenting) για την ανακούφιση του αποφρακτικού ίκτερου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. (ASCO, 2020).

2.9 NALIRIFOX

Η λιποσωμική ιρινοτεκάνη είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας που έχει σχεδιαστεί με τη χρήση προηγμένης νανοτεχνολογίας για τη στοχευμένη αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος. Στο πλαίσιο της θεραπείας πρώτης γραμμής, χορηγείται ως συνδυαστικό σχήμα πολυχημειοθεραπείας με το όνομα NALIRIFOX, το οποίο αποτελείται από τη **λιποσωμική ιρινοτεκάνη** (liposomal irinotecan), την **οξαλιπλατίνη** (oxaliplatin), την **5-φθοριοουρακίλη** (5-fluorouracil / 5-FU) και τη **λευκοβορίνη** (leucovorin) (FDA).

2.9.1 Μηχανισμός δράσης

Η **ιρινοτεκάνη** είναι ένας αναστολέας του ενζύμου της τοποϊσομεράσης I, το οποίο είναι απαραίτητο για το μετριασμό της στρεπτικής τάσης του DNA (DNA torsional stress) κατά τη διαδικασία της αντιγραφής και της μεταγραφής στα κύτταρα. Η ιρινοτεκάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, SN-38, συνδέονται σταθερά με το σύμπλοκο τοποϊσομεράσης I-DNA, εμποδίζοντας την επανασύνδεση των μονόκλωνων θραυσμάτων. Κατά τη φάση της αντιγραφής, η σύγκρουση της διχάλας αντιγραφής με αυτό το σταθεροποιημένο σύμπλοκο προκαλεί μη αναστρέψιμα δίκλωνα θραύσματα στο DNA, οδηγώντας τελικά τα καρκινικά κύτταρα σε κυτταρικό θάνατο (απόπτωση).



Εικόνα 10: Μηχανισμός δράσης αναστολέων τοποϊσομεράσης I. Πηγή: Elshazly et al.,2022

Η καινοτομία του συγκεκριμένου σχήματος βασίζεται στον εγκλεισμό της ιρινοτεκάνης σε **πεγκυλιωμένα λιποσωμικά νανοσωματίδια** (pegylated liposomal formulation). Αυτή η νανοτεχνολογική δομή προστατεύει τη δραστική ουσία από την πρόωρη ενζυμική αποδόμηση στην κυκλοφορία του αίματος και παρατείνει σημαντικά τον χρόνο ημιζωής της. Λόγω του φαινομένου της αυξημένης διαπερατότητας και συγκράτησης (Enhanced Permeability and Retention - EPR effect), τα λιποσωμικά

νανοσωματίδια διεισδύουν και συσσωρεύονται εκλεκτικά στο εξαιρετικά πυκνό, ινοδεσμοπλαστικό στρώμα που περιβάλλει το PDAC, το οποίο υπό κανονικές συνθήκες παρεμποδίζει τη δράση της συμβατικής χημειοθεραπείας. Στη συνέχεια, τα τοπικά μακροφάγα του όγκου εγκολπώνουν τα λιποσώματα, απελευθερώνοντας σταδιακά και ελεγχόμενα το φάρμακο απευθείας στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Η κυτταροτοξική αυτή δράση ενισχύεται συνεργιστικά στο σχήμα NALIRIFOX, καθώς η οξαλιπλατίνη προκαλεί δομικές διασταυρούμενες συνδέσεις (cross-links) στο DNA, ενώ η 5-FU αναστέλλει τη θυμιδυλική συνθάση, εμποδίζοντας τη σύνθεση νουκλεοτιδίων, με τη λευκοβορίνη να σταθεροποιεί αυτόν τον ανασταλτικό δεσμό (EMA).

2.9.2 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (Θεραπεία πρώτης γραμμής)

Το χημειοθεραπευτικό σχήμα NALIRIFOX ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, οι οποίοι παρουσιάζουν καλό δείκτη γενικής κατάστασης (ECOG 0-1). Το σχήμα αυτό, αυξάνει την επιβίωση των ασθενών με PDAC των οποίων ο καρκινικός όγκος δεν είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία. Επιπλέον, αυξάνει την επιβίωση ασθενών των οποίων η νόσος επιδεινώθηκε παρά τη θεραπεία με gemcitabine (EMA).

Μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (Θεραπεία δεύτερης γραμμής)

Το NALIRIFOX ενδείκνυται για τη θεραπεία του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη θεραπεία με βάση τη γεμισιταβίνη. Η ένδειξη αυτή βασίστηκε στην προγενέστερη κλινική δοκιμή φάσης III, NAPOLI-1.

2.9.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η χορήγηση της λιποσωμικής ιρινοτεκάνης ως μέρος του κυτταροτοξικού σχήματος NALIRIFOX συνδέεται με ένα σαφώς καθορισμένο προφίλ ασφάλειας. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών, θεωρούνται αναμενόμενες και διαχειρίσιμες μέσω της κατάλληλης υποστηρικτικής ιατρικής φροντίδας (π.χ. χορήγηση αντιδιαρροϊκών ή κορτικοστεροειδών) ή μέσω προσωρινής διακοπής και τροποποίησης της δόσης του φαρμάκου. Η ασφάλεια του σχήματος NALIRIFOX ως θεραπεία πρώτης γραμμής αξιολογήθηκε στη μελέτη NAPOLI-3 σε 370 ασθενείς. Βάσει των δεδομένων της μελέτης, οι συχνότερες και σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες υψηλού βαθμού (Βαθμού 3-4) που καταγράφηκαν ήταν οι εξής:

- **Διάρροια:** Εμφανίστηκε σε ποσοστό **20%** των ασθενών, αποτελώντας την κυριότερη μη αιματολογική τοξικότητα της λιποσωμικής ιρινοτεκάνης, η οποία απαιτεί άμεση αντιμετώπιση για την αποφυγή αφυδάτωσης.
- **Υποκαλιαιμία:** Αναφέρθηκε στο **15%** των ασθενών, ως άμεση απόρροια των γαστρεντερικών απωλειών, καθιστώντας αναγκαία τη στενή παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών.
- **Ουδετεροπενία:** Καταγράφηκε στο **14%** των ασθενών, αντανακλώντας τη μυελοκατασταλτική δράση του σχήματος, η οποία απαιτεί τακτικό έλεγχο της γενικής αίματος.
- **Ναυτία:** Παρατηρήθηκε σε σοβαρό βαθμό στο **12%** των ασθενών της συγκεκριμένης ομάδας.

Οι θάνατοι που σχετίζονταν άμεσα με τη θεραπευτική τοξικότητα ανήλθαν στο 2% των ασθενών, ποσοστό αντίστοιχο με εκείνο της ομάδας ελέγχου της gemcitabine/nab-paclitaxel, επιβεβαιώνοντας ότι το σχήμα διαθέτει ελεγχόμενο προφίλ ασφάλειας. Όσον αφορά την έγκριση του φαρμάκου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κρίθηκαν πλήρως αντιμετωπίσιμες εντός εξειδικευμένων ογκολογικών μονάδων. Ως εκ τούτου, ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) χορήγησε επίσημη έγκριση για το σχήμα NALIRIFOX στην πρώτη γραμμή στις 13 Φεβρουαρίου 2024. Αντίστοιχα, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έκρινε ότι τα κλινικά οφέλη της λιποσωμικής ιρινοτεκάνης όσον αφορά την παράταση της επιβίωσης υπερτερούν σημαντικά των κινδύνων τοξικότητας, εισηγούμενος την έγκριση και την ενσωμάτωσή της στα επίσημα θεραπευτικά πρωτόκολλα της Ευρωπαϊκής Ένωσης στις 21 Ιουλίου 2016.

Β. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας

3.1 Σκοπός της μελέτης

Το **παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (PDAC)**, το οποίο συνιστά τη συντριπτική πλειονότητα των νεοπλασιών του παγκρέατος (άνω του 90%), αντιπροσωπεύει μία από τις πλέον θανατηφόρες κακοήθειες σε διεθνές επίπεδο, με εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση και χαμηλά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης. Σύμφωνα με τα νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα GLOBOCAN 2022, ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί την **έκτη κύρια αιτία θανάτου** από νεοπλασματικές νόσους παγκοσμίως. Η αυξανόμενη συχνότητά του, σε συνδυασμό με την εγγενή ανθεκτικότητα του όγκου στις συμβατικές θεραπείες, καθιστά επιτακτική την ένταξη νέων, στοχευμένων προσεγγίσεων στην θεραπευτική πρακτική.

Επιπρόσθετα, η κλινική διαχείριση του PDAC χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα υψηλή κατανάλωση υγειονομικών πόρων, γεγονός που εγείρει σημαντικές προκλήσεις όχι μόνο για τους προϋπολογισμούς των εθνικών συστημάτων υγείας, αλλά και για τους ίδιους τους ασθενείς. Η δαπανηρή φύση της νόσου οδηγεί σχεδόν το ένα τέταρτο των ασθενών (**23%**) στην εκδήλωση της λεγόμενης **«οικονομικής τοξικότητας»** (Schleimer et al., 2025). Το φαινόμενο αυτό υπερβαίνει τη στενή έννοια της ατομικής οικονομικής επιβάρυνσης, καθώς επιφέρει δραματική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των πασχόντων, ενώ παράλληλα εξωθεί σημαντικό ποσοστό εξ αυτών (**37%**) σε **αναγκαστική μη συμμόρφωση** ή ακόμη και σε **πλήρη διακοπή** της ενδεδειγμένης θεραπείας, αποκλειστικά εξαιτίας οικονομικής αδυναμίας (Schleimer et al., 2025). Υπό αυτό το πρίσμα, η αξιολόγηση του κόστους-αποτελεσματικότητας καθίσταται το απαραίτητο εργαλείο για την εξέταση της αποδοτικής κατανομή κρίσιμων δημόσιων πόρων στη διαχείριση του PDAC.

Στο πλαίσιο αυτής της διαπιστωμένης κλινικής ανάγκης, το κύριο ερευνητικό αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση κλινικής και οικονομικής αποτελεσματικότητας, μέσω μιας ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, του καινοτόμου σκευάσματος **NALIRIFOX** ως θεραπευτική επιλογή **πρώτης γραμμής στο mPDAC** σε ενήλικες ασθενείς. Η εν λόγω παρέμβαση συγκρίνεται ως προς τα κλινικά οφέλη και τη χρήση πόρων με την καθιερωμένη κλινική πρακτική (standard of care), δηλαδή το σχήμα **Gemcitabine + Nab-Paclitaxel**, υιοθετώντας ως χρονικό ορίζοντα ανάλυσης το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών (lifetime horizon).

3.2 Δεδομένα

Τα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας που χρησιμοποιούνται στην παρούσα ανάλυση προέρχονται αποκλειστικά από **δευτερογενείς πηγές**. Ειδικότερα, τα συγκριτικά στοιχεία μεταξύ του σχήματος NALIRIFOX και του συνδυασμού nab-paclitaxel με gemcitabine, για την πρώτη γραμμή θεραπείας του mPDAC, αντλήθηκαν από την τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 3, **NAPOLI 3**, η οποία εξετάζεται αναλυτικά στη συνέχεια (Wainberg, et al., 2023). Παράλληλα, οι παράμετροι κόστους προσδιορίστηκαν μέσω ανασκόπησης της διαθέσιμης βιβλιογραφίας.

3.3 Στοιχεία μελέτης

3.3.1 Μέθοδος

Σκοπός της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης φάσης 3, NAPOLI 3 ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του σχήματος NALIRIFOX έναντι του σχήματος nab-paclitaxel και γεμισιταβίνης (nab-paclitaxel-gemcitabine) ως θεραπείας πρώτης γραμμής για το μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (mPDAC).

Η μελέτη διεξήχθη σε 187 ακαδημαϊκά και κοινοτικά κέντρα, σε 18 χώρες της Ευρώπης, της Βόρειας και Νότιας Αμερικής, της Ασίας και της Αυστραλίας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1. Η ομάδα του NALIRIFOX έλαβε λιποσωματική ιρινοτεκάνη (liposomal irinotecan) 50mg/m², οξαλιπλατίνη (oxaliplatin) 60 mg/m², λευκοβορίνη (leucovorin) 400mg/m² και φθοριοουρακίλη (fluorouracil) 2400 mg/m², τα οποία χορηγήθηκαν διαδοχικά ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 46 ωρών τις ημέρες 1 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών. Η ομάδα ελέγχου έλαβε nab-paclitaxel 125mg/m² και gemcitabine 1000mg/m² ενδοφλέβια τις ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τη γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική, Ανατολική Ασία, υπόλοιπος κόσμος), την λειτουργική κατάσταση (ECOG 0 vs 1) και την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων (ναι / όχι). Η θεραπεία συνεχιζόταν έως την ακτινολογικά καθορισμένη εξέλιξη της νόσου βάσει κριτηρίων RECIST 1.1 ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η **μέση διάρκεια της θεραπείας** ανήλθε σε **24,3 εβδομάδες** για το γκρουπ του NALIRIFOX (μέσος αριθμός 5,0 κύκλοι θεραπείας) και **17,6 εβδομάδες** για το γκρουπ nab-paclitaxel-gemcitabine (μέσος αριθμός 4,0 κύκλοι θεραπείας). Ο σχεδιασμός της μελέτης παρουσιάζεται στην επόμενη εικόνα.

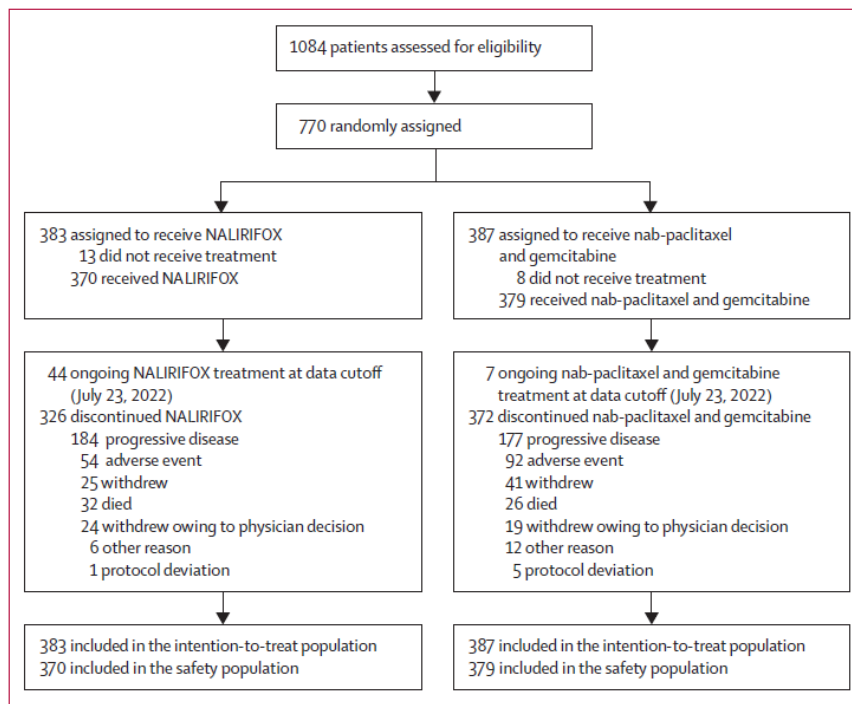


Figure 1: Trial profile

NALIRIFOX=liposomal irinotecan in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin.

Εικόνα 11: Σχεδιασμός μελέτης NAPOLI-3. Πηγή: Waiberg et al.,2023

3.3.2 Συμμετέχοντες

Στη μελέτη εντάχθηκαν ενήλικοι ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) με ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένο mPDAC. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον έναν μετρήσιμο μεταστατικό όγκο βάσει των κριτηρίων RECIST 1.1, σκορ απόδοσης ECOG 0 ή 1 και η αρχική διάγνωση της μεταστατικής νόσου να έχει γίνει εντός 6 εβδομάδων πριν από τον έλεγχο επιλεξιμότητας. Μεταξύ 19 Φεβρουαρίου 2020 και 17 Αυγούστου 2021, **770** ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία (383 στην ομάδα NALIRIFOX και 387 στην ομάδα nab-paclitaxel-gemcitabine).

Βασικά κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν τα εξής:

- Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο στο μεταστατικό στάδιο.
- Ασθενείς που είχαν λάβει επικουρική (αντικαρκινική) θεραπεία εντός των τελευταίων 12 μηνών πριν την ένταξή τους στη μελέτη, ή που εμφάνιζαν εμμένουσα τοξικότητα σχετιζόμενη με παλαιότερη θεραπεία

3.3.3 Κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η **συνολική επιβίωση (Overall Survival - OS)**, οριζόμενη ως ο αριθμός των μηνών από την τυχαιοποίηση έως την ημερομηνία θανάτου από οποιαδήποτε αιτία.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η **επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression-Free Survival - PFS)**, που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου βάσει RECIST 1.1 ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, καθώς και **το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (Overall Response Rate - ORR)**, δηλαδή το ποσοστό των ασθενών με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση χαρακτηριζόμενη ως μερική ή πλήρη, κατηγοριοποιημένη επίσης βάσει RECIST 1.1.

3.3.4 Ανάλυση δεδομένων και αποτελεσματικότητα

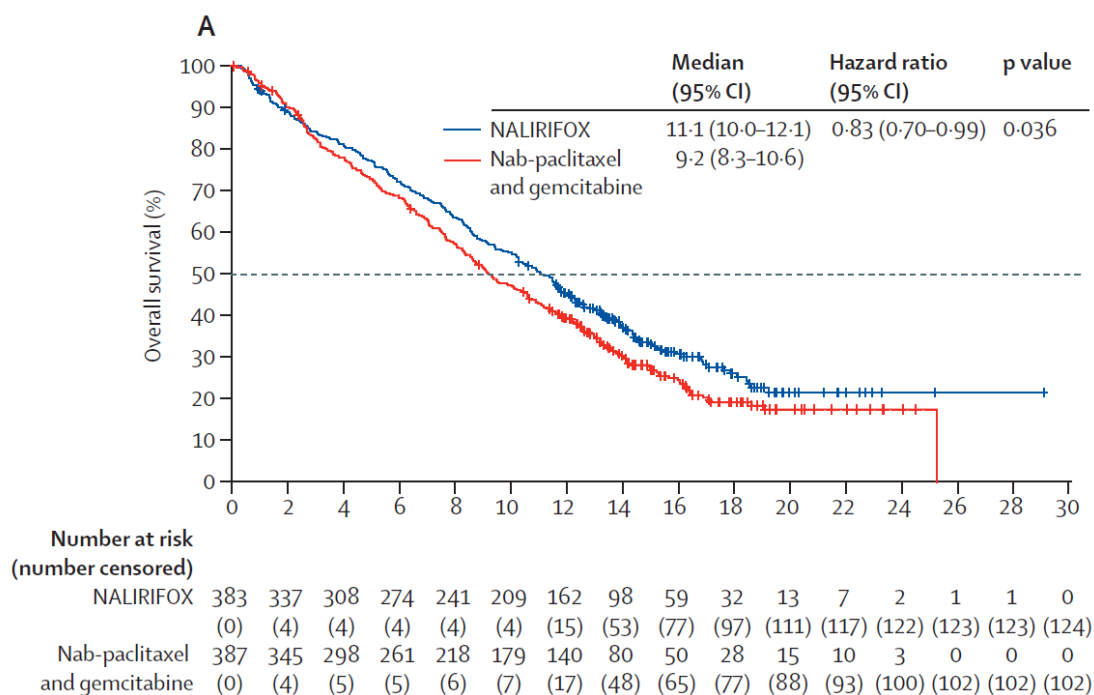
Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας βασίστηκε αποκλειστικά στον πληθυσμό πρόθεσης θεραπείας (Intention-To-Treat - ITT), ο οποίος περιελάμβανε και τους 770 τυχαιοποιημένους ασθενείς. Για τον έλεγχο των τελικών σημείων χρόνου έως το συμβάν (time-to-event), όπως η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), χρησιμοποιήθηκε ο **διαστρωματωμένος έλεγχος log-rank (stratified log-rank test)**, ενώ οι διάμεσοι χρόνοι επιβίωσης εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο **Kaplan-Meier**. Η ανάλυση ασφάλειας συμπεριέλαβε 749 ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης. Η μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να έχει 90% στατιστική ισχύ για την ανίχνευση Σχετικού Κινδύνου (Hazard Ratio - HR) 0,75, απαιτώντας την καταγραφή 543 συμβάντων (θανάτων).

Τα αποτελέσματα της μελέτης NAPOLI-3 αναλύθηκαν στατιστικά με βάση συγκεκριμένες μεθόδους. Στη μελέτη εντάχθηκαν 770 ασθενείς, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για ένα διάμεσο διάστημα **16,1** μηνών, με την παραδοχή κατά τον σχεδιασμό ότι η διάμεση συνολική επιβίωση για όσους ελάμβαναν nab-paclitaxel και gemcitabine θα ανερχόταν στους **9** μήνες. Παράλληλα, υιοθετήθηκε η υπόθεση ενός **σταθερού αναλογικού κινδύνου**, θέτοντας τον εκτιμώμενο λόγο κινδύνου (HR) στο **0,75** για την αξιολόγηση του NALIRIFOX συγκριτικά με το σχήμα ελέγχου.

Για την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων όσον αφορά τα κύρια τελικά σημεία, τη συνολική επιβίωση (OS) και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), η μελέτη NAPOLI 3 εφάρμοσε το διαστρωματομένο έλεγχο log-rank. Οι εκτιμήσεις των λόγων κινδύνου (HR) μαζί με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) εξήχθησαν μέσω της χρήσης μοντέλου παλινδρόμησης Cox (Cox proportional hazards). Παράλληλα, οι μεσοί χρόνοι επιβίωσης αποτυπώθηκαν και υπολογίστηκαν με τη χρήση των καμπυλών Kaplan-Meier.

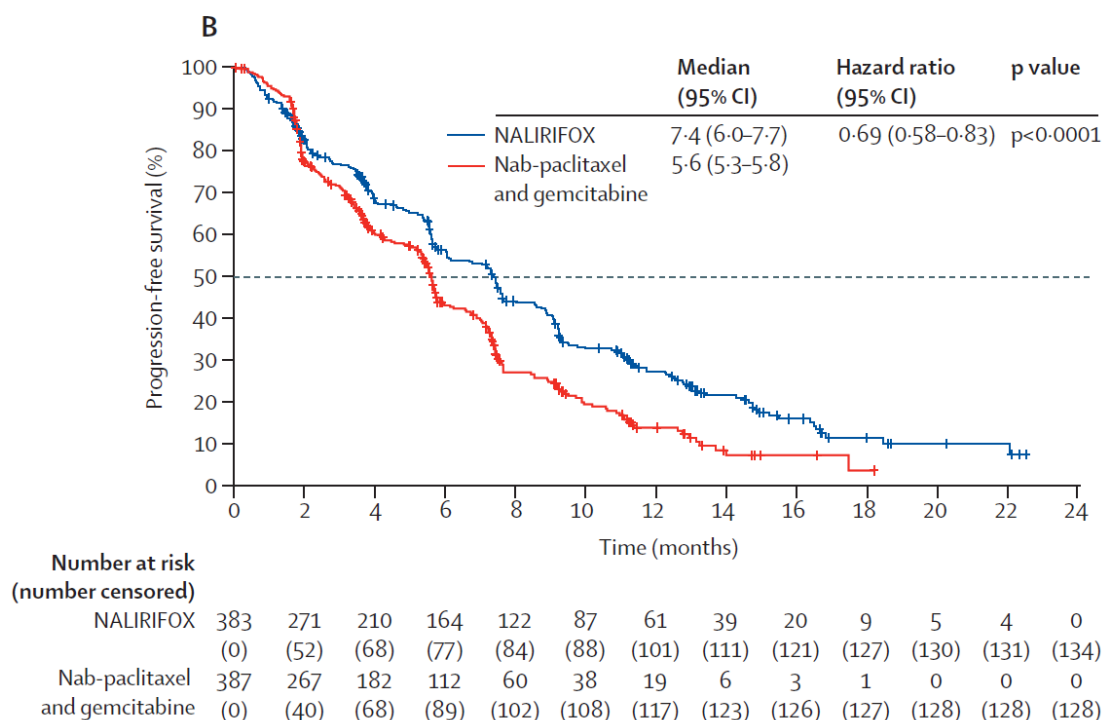
Όσον αφορά τη διαχείριση των στατιστικών δεδομένων, οι ασθενείς για τους οποίους δεν καταγράφηκε κάποιο συμβάν θανάτου ή επιδείνωσης της νόσου (ή χάθηκαν από την παρακολούθηση), λογοκρίθηκαν χρονικά (censored) με βάση την τελευταία ημερομηνία που ήταν γνωστό ότι βρίσκονταν εν ζωή ή κατά την ημερομηνία της

τελευταίας διαθέσιμης απεικονιστικής αξιολόγησης του όγκου. Τέλος, το ποσοστό της συνολικής ανταπόκρισης συγκρίθηκε μεταξύ των σκελών κάνοντας χρήση της δοκιμασίας Cochran-Mantel-Haenszel. Η ανάλυση αυτή προσαρμόστηκε λαμβάνοντας υπόψη τους αρχικούς παράγοντες στρωματοποίησης της τυχαιοποίησης (γεωγραφική περιοχή, κατάσταση απόδοσης ECOG και παρουσία ηπατικών μεταστάσεων).



Διάγραμμα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση του πληθυσμού με mPDAC. Πηγή: Wainberg et al., 2023

Αναλύοντας τον συνολικό αριθμό των 770 ασθενών της μελέτης, τα άτομα που υποβλήθηκαν στο θεραπευτικό σχήμα NALIRIFOX σημείωσαν βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα συγκριτικά με τους συμμετέχοντες που έλαβαν nab-paclitaxel και gemcitabine. Ειδικότερα, **ο διάμεσος χρόνος συνολικής επιβίωσης** άγγιξε τους **11,1 μήνες** (95% CI: 10,0–12,1) για την ομάδα του NALIRIFOX, την ώρα που στο σκέλος της συμβατικής θεραπείας ο αντίστοιχος χρόνος περιορίστηκε στους **9,2 μήνες** (95% CI: 8,3–10,6). Το πλεονέκτημα αυτό αποτυπώνεται στατιστικά μέσω του λόγου κινδύνου (**HR**) **0,83** (95% CI: 0,70–0,99, $p=0,036$), γεγονός που επιβεβαιώνεται οπτικά και στο σχετικό διάγραμμα των καμπυλών. Συμπληρωματικά, το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης στο χρονικό ορόσημο των 18 μηνών υπολογίστηκε στο 26,2% για όσους έλαβαν NALIRIFOX, σε αντιδιαστολή με το 19,3% που καταγράφηκε για όσους βρίσκονταν στην ομάδα ελέγχου.



Διάγραμμα 9: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου του πληθυσμού με mPDAC.
Πηγή: Wainberg et al., 2023

Παράλληλα, οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην ομάδα του NALIRIFOX παρουσίασαν παράταση στον χρόνο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου συγκριτικά με αυτούς στην ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, η πειραματική θεραπεία εξασφάλισε **διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου (PFS)** της τάξης των **7,4 μηνών** (95% CI: 6,0–7,7), έναντι **5,6 μηνών** (95% CI: 5,3–5,8) για το σχήμα ελέγχου. Η διαφορά αυτή αντιστοιχεί σε λόγο κινδύνου (HR) **0,69** 95% CI: 0,58–0,83, $p<0,0001$). Τέλος, το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη στο ορόσημο των 12 μηνών ανήλθε στο 27,4% για όσους έλαβαν NALIRIFOX, σε αντίθεση με το 13,9% που σημειώθηκε στην ομάδα της ελέγχου.

Όσον αφορά τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης, το ποσοστό της συνολικής ανταπόκρισης (όπως αξιολογήθηκε από τους ερευνητές της μελέτης) ανήλθε στο 41,8% για την ομάδα που έλαβε NALIRIFOX, έναντι 36,2% για τα άτομα που υποβλήθηκαν στον συνδυασμό nab-paclitaxel και gemcitabine. Επιπρόσθετα, ο διάμεσος χρόνος κατά τον οποίο διατηρήθηκε αυτή η ανταπόκριση ήταν παρατεταμένος με το πειραματικό σχήμα, φτάνοντας τους 7,3 μήνες (95% CI: 5,8–7,6), ξεπερνώντας τους 5,0 μήνες (95% CI: 3,8–5,6) που καταγράφηκαν στην ομάδα ελέγχου. Σε επίπεδο προφίλ ασφαλείας, τα **ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3 και άνω** που συνδέονταν με τη χορηγούμενη αγωγή καταγράφηκαν στο **87%** των ασθενών υπό NALIRIFOX, ποσοστό αντίστοιχο με το **86%** όσων έλαβαν τη συμβατική διπλή χημειοθεραπεία.

3.3.5 Προφίλ Ασφάλειας και Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Σε επίπεδο ασφάλειας, σχεδόν το σύνολο των ασθενών (99% και στις δύο ομάδες) εμφάνισε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια που προέκυψε κατά τη θεραπεία (Treatment-Emergent Adverse Events - TEAEs).

Η συχνότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3-4 (Grade 3-4) ήταν απολύτως συγκρίσιμη. Εμφανίστηκαν στο **87%** των ασθενών (322 από τους 370) στην ομάδα NALIRIFOX και στο **86%** (326 από τους 379) στην ομάδα nab-paclitaxel-gemcitabine. Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 για το NALIRIFOX ήταν η **ουδετεροπενία (25%)**, η **διάρροια (20%)** και η **υποκαλιαμία (15%)**. Αντίστοιχα, για το nab-paclitaxel-gemcitabine ήταν η **αναιμία (17%)**, η **ουδετεροπενία (14%)** και η **περιφερική νευροπάθεια (6%)**.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ποσοστά σοβαρής περιφερικής νευροπάθειας βαθμού 3-4 ήταν χαμηλότερα στην ομάδα του NALIRIFOX (3,2%) έναντι της ομάδας ελέγχου (5,8%). Για τη διαχείριση της τοξικότητας, μειώσεις στη δόση απαιτήθηκαν στο 60% της ομάδας NALIRIFOX και στο 54% της ομάδας nab-paclitaxel-gemcitabine. Τέλος, οι θανατηφόρες εκβάσεις που θεωρήθηκε από τους ερευνητές ότι σχετίζονταν άμεσα με τη θεραπεία αφορούσαν ένα εξαιρετικά μικρό ποσοστό (2%) και στα δύο γκρουπ (6 ασθενείς στο NALIRIFOX έναντι 8 στο σχήμα ελέγχου).

Συμπερασματικά, τα συνολικά δεδομένα της κλινικής δοκιμής NAPOLI 3 αποδεικνύουν ότι **το σχήμα NALIRIFOX επέφερε στατιστικά σημαντικές και κλινικά ουσιαστικές βελτιώσεις τόσο στον χρόνο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου όσο και στη συνολική επιβίωση των συμμετεχόντων**. Τα ευρήματα αυτά καθιστούν τη συγκεκριμένη παρέμβαση μια ελπιδοφόρα νέα επιλογή και ένα πιθανό νέο πρότυπο αναφοράς για την πρώτη γραμμή θεραπείας του μεταστατικού καρκίνου του παγκρέατος.

3.4 Μεθοδολογία μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει στόχο τη αξιολόγηση του καινοτόμου σχήματος NALIRIFOX, σε αντιπαράβολή με την καθιερωμένη διπλή χημειοθεραπεία (nab-paclitaxel και gemcitabine), ως επιλογή πρώτης γραμμής για ασθενείς που πάσχουν από mPDAC.

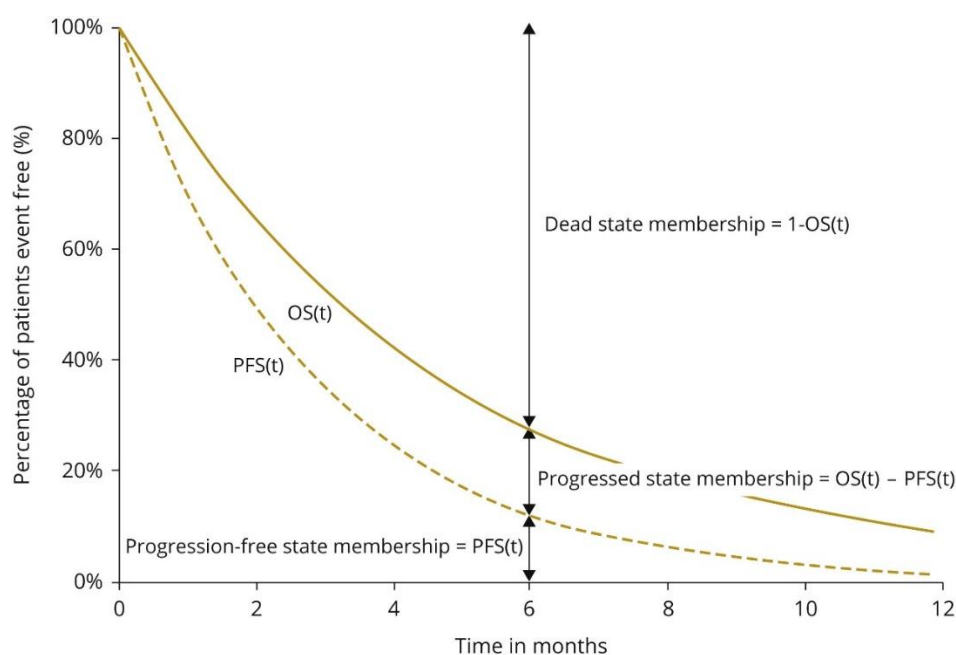
Αναπτύχθηκε ένα **Διαχωρισμένο Μοντέλο Επιβίωσης (Partitioned Survival Model)**, μέσω του οποίου, διεξήχθη ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας ώστε να προσδιοριστεί το πρόσθετο κόστος ανά μονάδα QALY από τη χορήγηση του NALIRIFOX έναντι της ως μέχρι τώρα συμβατικής θεραπευτικής προσέγγισης.

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε υπό την οπτική του **Εθνικού Συστήματος Υγείας (ΕΣΥ)**. Κατά συνέπεια, ενσωματώθηκαν αποκλειστικά οι άμεσες ιατρικές δαπάνες, βασισμένες στις επίσημες τιμές αποζημίωσης από τα σχετικά Φύλλα Εφημερίδας της Κυβερνήσεως (ΦΕΚ), με την παραδοχή ότι η συνολική διαχείριση της νόσου πραγματοποιείται σε δημόσιες νοσοκομειακές δομές. Τέλος, επιλέχθηκε ένας χρονικός

ορίζοντας εφ' όρου ζωής (lifetime horizon), προκειμένου να αποτυπωθεί πλήρως η συνολική συσσώρευση του κόστους και των κλινικών αποτελεσμάτων καθ' όλη τη διάρκεια του υπολειπόμενου προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών.

3.5 Μοντέλο ανάλυσης

Η μεθοδολογία της παρούσας οικονομικής αξιολόγησης στηρίχθηκε στα δημοσιευμένα δεδομένα της κλινικής δοκιμής NAPOLI 3 (Wainberg et al., 2023). Το υπό μελέτη δείγμα απαρτίζεται από ενήλικα άτομα τα οποία έχουν διαγνωστεί με mPDAC και λαμβάνουν πρώτη θεραπεία στο μεταστατικό στάδιο. Ο πληθυσμός αυτός κατηγοριοποιήθηκε σε δύο διακριτά σκέλη: στο πειραματικό σκέλος, το οποίο έλαβε τη θεραπευτική παρέμβαση NALIRIFOX, και στο σκέλος ελέγχου, το οποίο αντιμετωπίστηκε με τον καθιερωμένο συνδυασμό nab-paclitaxel και gemcitabine. Προκειμένου να προσομοιωθεί η μακροχρόνια εξέλιξη της υγείας μιας υποθετικής κοόρτης 1.000 τέτοιων ασθενών, εφαρμόστηκε ένα Διαχωρισμένο Μοντέλο Επιβίωσης (Partitioned Survival Model - PSM), μια μέθοδος που χρησιμοποιείται διεθνώς την αξιολόγηση ογκολογικών θεραπειών σε προχωρημένο ή μεταστατικό επίπεδο. Εντός αυτού του αναλυτικού πλαισίου, η φυσική πορεία της νόσου κατατμήθηκε αυστηρά σε τρεις αμοιβαία αποκλειόμενες καταστάσεις υγείας: την «**απουσία εξέλιξης της νόσου**» (PFS), την «**πρόοδο της νόσου**» (PD) και τον «**θάνατο**» (Death). Η κατανομή των ατόμων σε κάθε ένα από αυτά τα στάδια σε κάθε χρονική στιγμή προσδιορίστηκε απευθείας από δύο αυτόνομες καμπύλες επιβίωσης (τη Συνολική Επιβίωση - OS και την Επιβίωση Χωρίς Πρόοδο - PFS), οι οποίες πρακτικά υποδιαιρούν τον συνολικό πληθυσμό. Με τον τρόπο αυτό, η συσχέτιση μεταξύ του χρόνου που διανύει ένας ασθενής σε μια κατάσταση υγείας και της πιθανότητας να μεταβεί στην επόμενη, ενσωματώνεται και αποτυπώνεται έμμεσα μέσα από τη λειτουργία του μοντέλου. Η οπτική αναπαράσταση της αρχιτεκτονικής αυτού του μοντέλου παρατίθεται στο σχήμα που ακολουθεί.



Διάγραμμα 10: Δομή Διαχωρισμένου Μοντέλου Επιβίωσης (PSM). Πηγή: Woods B. et al, 2020

Κατά την έναρξη της προσομοίωσης, το σύνολο των ασθενών εντάσσεται στην αρχική κατάσταση της “Progression Free”, στην οποία και παραμένουν όσο η κλινική τους εικόνα είναι σταθερή ή όσο ανταποκρίνονται επιτυχώς στη χορηγούμενη θεραπεία. Με την πάροδο του χρόνου, οι συμμετέχοντες μετακινούνται νομοτελειακά προς την τερματική κατάσταση του θανάτου, είτε άμεσα, είτε περνώντας πρώτα από το στάδιο της “Progressed Disease”. Η δυναμική αυτής της μετάβασης και το ακριβές ποσοστό του πληθυσμού που βρίσκεται σε κάθε φάση ανά πάσα στιγμή, υπολογίζονται μαθηματικά μέσα από τις αντίστοιχες καμπύλες επιβίωσης, οι οποίες δομήθηκαν αντλώντας πρωτογενή δεδομένα από την κλινική δοκιμή NAPOLI 3.

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα επιβίωσης του μεταστατικού καρκίνου του παγκρέατος που προέκυψαν από τη δοκιμή NAPOLI 3, ο χρονικός ορίζοντας του μοντέλου ρυθμίστηκε ώστε να αντανakλά το συνολικό προσδόκιμο ζωής της κοόρτης, με τη διαδικασία της προσομοίωσης να εκτελείται σε διαδοχικούς κύκλους διάρκειας ενός μήνα. Στο πλαίσιο κάθε μηνιαίου κύκλου, ενσωματώθηκε η φαρμακευτική αγωγή και υπολογίστηκε η αθροιστική δια βίου δαπάνη, συνυπολογίζοντας τα επιμέρους κόστη για την αγορά των φαρμάκων, τις ιατρικές πράξεις χορήγησης, την τακτική παρακολούθηση των ασθενών σε κάθε στάδιο και τη διαχείριση των παρενεργειών. Επιπρόσθετα, για την αναγωγή των μελλοντικών αξιών στο παρόν, εφαρμόστηκε ετήσιο **προεξοφλητικό επιτόκιο ύψους 3,5%** (NICE, 2013) τόσο για τις δαπάνες όσο και για τα κλινικά οφέλη, ένα ποσοστό που υιοθετείται ευρέως ακολουθώντας τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές του βρετανικού οργανισμού NICE, δεδομένης της απουσίας αντίστοιχου αυστηρού εθνικού πλαισίου στην Ελλάδα.

Για την αποτίμηση του τελικού θεραπευτικού οφέλους με γνώμονα την ποιότητα ζωής των πασχόντων, η ανάλυση αξιοποίησε τον δείκτη των Ποιοτικώς Σταθμισμένων Ετών Ζωής (QALYs). Σε πρακτικό επίπεδο, η παραγωγή των QALYs προέκυψε πολλαπλασιάζοντας τον χρόνο που διένυσαν οι ασθενείς σε κάθε επιμέρους κατάσταση υγείας με την αντίστοιχη τιμή χρησιμότητας, με το τελικό άθροισμα αυτών των γινομένων να ορίζει το συνολικό κλινικό κέρδος. Οι τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν αντλήθηκαν από τη βιβλιογραφία και ήταν **0,81** για το **στάδιο PF** και **0,73** για το **στάδιο PFS**.

Τέλος, η συγκριτική αξιολόγηση της οικονομικής αποδοτικότητας ανάμεσα στο καινοτόμο σχήμα NALIRIFOX και την παραδοσιακού χημειοθεραπευτικού σχήματος υλοποιήθηκε μέσω της εξαγωγής του **Λόγου Πρόσθετου Κόστους-Αποτελεσματικότητας (ICER)**. Ο συγκεκριμένος λόγος εκφράζει το πηλίκο της διαφοράς του συνολικού κόστους μεταξύ των δύο παρεμβάσεων (ΔC) προς τη διαφορά των αντίστοιχων κλινικών τους αποτελεσμάτων (ΔE), αποτυπώνοντας με σαφήνεια την επιπλέον δαπάνη που καλείται να επωμιστεί το σύστημα υγείας για κάθε επιπρόσθετο κερδισμένο QALY.

$$\text{ICER} = (\text{C}_{\text{NALIRIFOX}} - \text{C}_{\text{CHEMOTHERAPY}}) / (\text{E}_{\text{NALIRIFOX}} - \text{E}_{\text{CHEMOTHERAPY}})$$

3.6 Κλινική αποτελεσματικότητα και ποιότητα ζωής

Για την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας των θεραπειών αντλήθηκαν δεδομένα από τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης NAPOLI-3. Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για Overall Survival και Progression free αναλύθηκαν με τη χρήση της εφαρμογής **PlotDigitizer** και προσδιορίστηκαν οι αθροιστικές πιθανότητες συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου για κάθε κύκλο-μήνα.

Πίνακας 1: Αθροιστικές πιθανότητες Overall Survival εξαγμένες από την καμπύλη Kaplan Meier OS ανά μήνα παρακολούθησης

Μήνες	Nalirifox	Gem-Nab
0	1	1
1	0,940960463	0,955341442
2	0,882516725	0,898500833
3	0,836815535	0,822791442
4	0,804749365	0,775960834
5	0,765037372	0,72533769
6	0,717052046	0,678994719
7	0,675685386	0,621081395
8	0,63266406	0,566477404
9	0,578286947	0,50856408
10	0,550388418	0,46719742
11	0,503600081	0,429140093
12	0,453957147	0,392737432
13	0,412593429	0,346406773
14	0,374536102	0,303385447
15	0,331514775	0,271946785
16	0,310633582	0,247126789
17	0,283132742	0,197486797
18	0,258709454	0,192522798
19	0,228925459	0,184249466
20	0,215688127	0,175976134
21	0,215688127	0,175976134
22	0,217972263	0,175976134
23	0,215688127	N/A

Πίνακας 2: Αθροιστικές πιθανότητες Progression free survival εξαγμένες από την καμπύλη Kaplan Meier PFS ανά μήνα παρακολούθησης

Μήνες	Nalirifox	Gem-Nab
0	1	1
1	0,925702219	0,938714818
2	0,819242411	0,77171795
3	0,766731254	0,707614326
4	0,682054619	0,600752173
5	0,655522266	0,572616935
6	0,554455801	0,43165739
7	0,532304522	0,394469403
8	0,438086381	0,268828037
9	0,405379558	0,245484682
10	0,32855874	0,194417717
11	0,31384052	0,169624007
12	0,270487314	0,137768561
13	0,235159932	0,112572795
14	0,214066885	0,078158319
15	0,174148816	0,069943736
16	0,157646342	0,067539841
17	0,111014396	0,066900458
18	0,112086558	0,034858124
19	0,097906647	N/A
20	0,097906512	N/A
21	0,097906001	N/A
22	0,094744422	N/A

Ο ακριβής υπολογισμός της κατανομής των ασθενών στις επιμέρους καταστάσεις υγείας του Διαχωρισμένου Μοντέλου Επιβίωσης (Partitioned Survival Model - PSM) πραγματοποιήθηκε σε μηνιαία βάση, ξεχωριστά για καθένα από τα δύο συγκρινόμενα θεραπευτικά σχήματα. Η μεθοδολογική προσέγγιση για την εκτίμηση της πιθανότητας παραμονής σε κάθε κλινικό στάδιο βασίστηκε αυστηρά στις εκτιμώμενες αθροιστικές πιθανότητες της Συνολικής Επιβίωσης (Overall Survival - OS) και της Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (Progression-Free Survival - PFS), όπως αυτές προέκυψαν από την παραμετρική προσομοίωση των κλινικών δεδομένων. Πιο αναλυτικά, το ποσοστό των ασθενών που εκτιμάται ότι ανταποκρίνεται στη θεραπεία και βρίσκεται στην κατάσταση PFS ισούται άμεσα με την αθροιστική πιθανότητα της καμπύλης PFS στο αντίστοιχο χρονικό σημείο. Στη συνέχεια, για τον προσδιορισμό του ποσοστού των ασθενών που έχουν μεταπέσει στο στάδιο της PD, υπολογίζεται η περιοχή που περικλείεται μεταξύ των δύο βασικών καμπυλών επιβίωσης. Επομένως, η πιθανότητα ένας ασθενής να βρίσκεται στο στάδιο PD προκύπτει αφαιρώντας την αθροιστική πιθανότητα της κατάστασης PFS από την αντίστοιχη αθροιστική πιθανότητα της OS (OS - PFS) για τον εκάστοτε μήνα. Τέλος, η πιθανότητα μετάπτωσης στο στάδιο θανάτου (absorbing state) εξάγεται αφαιρώντας την τρέχουσα αθροιστική πιθανότητα της OS από το σύνολο, δηλαδή από τη μονάδα (1 - OS). Η συγκεκριμένη αλγοριθμική προσέγγιση εγγυάται ότι το άθροισμα των πιθανοτήτων κατανεμημένο στις τρεις δεξαμενές υγείας (PFS, PD και Death) ισούται με μαθηματική ακρίβεια με τη μονάδα

(100%) σε κάθε βήμα της ανάλυσης, διασφαλίζοντας τη δομική και λογική συνοχή του μοντέλου.

Για την αξιόπιστη εκτίμηση της μετάπτωσης των ασθενών στις επιμέρους καταστάσεις υγείας καθ' όλη τη διάρκεια του χρονικού ορίζοντα της ανάλυσης, οι καμπύλες Συνολικής Επιβίωσης OS και PFS υπέστησαν παραμετρική προέκταση (**extrapolation**). Η προέκταση αυτή υπερέβη τον χρόνο παρακολούθησης της κλινικής δοκιμής, καλύπτοντας έναν μακροπρόθεσμο ορίζοντα **360 μηνών** (30 ετών), διασφαλίζοντας την προσομοίωση της κοόρτης έως όλοι οι ασθενείς έχουν μεταβεί στην απορροφητική κατάσταση του θανάτου. Αναλυτικότερα, τα πρωτογενή δεδομένα επιβίωσης (καμπύλες Kaplan-Meier) από την τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης III NAPOLI-3 ανακατασκευάστηκαν μέσω της δοκιμής εναλλακτικών παραμετρικών κατανομών (Weibull, Log-Logistic, Log-Normal, Exponential). Η εφαρμογή των εκτιμητών έγινε με τη χρήση της γλώσσας προγραμματισμού **Python 3**. Αρχικά, τα ψηφιοποιημένα σημεία δεδομένων, μορφοποιήθηκαν σε δομές δεδομένων (dataframes) με τη χρήση της βιβλιοθήκης *pandas*. Για την προσαρμογή των στατιστικών μοντέλων (model fitting), αξιοποιήθηκαν συναρτήσεις των βιβλιοθηκών *lifelines* και *scipy.stats*. Η διαδικασία περιελάμβανε την προσαρμογή των πρωτογενών δεδομένων σε τέσσερις τυπικές παραμετρικές κατανομές: Weibull, Log-Logistic, Log-Normal και Exponential. Ο υπολογισμός των εκτιμητών των παραμέτρων για κάθε κατανομή πραγματοποιήθηκε μέσω της μεθόδου **Μέγιστης Πιθανοφάνειας** (Maximum Likelihood Estimation). Επιλέχθηκε η κατανομή **Weibull** για τη επέκταση της καμπύλης PFS και η κατανομή **Log-Logistic** για την καμπύλη της OS.

Η αξιολόγηση της καταλληλότητας του κάθε μοντέλου (goodness-of-fit) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του κριτηρίου **Akaike** (Akaike Information Criterion - AIC). Η τελική προτίμηση προς τις εξεταζόμενες κατανομές στηρίχθηκε επίσης στη βέλτιστη οπτική τους αντιστοίχιση με τα δεδομένα της δοκιμής και στην κλινική αληθοφάνεια των μακροπρόθεσμων εκτιμήσεών τους. Ενδεικτικά, βάσει της εφαρμογής της Log-Logistic κατανομής, η εκτιμώμενη πιθανότητα επιβίωσης στην πενταετία (5-year OS) για το σχήμα ελέγχου (Gem-Nab) εκτιμάται 3,37%, τιμή η οποία εναρμονίζεται με τα αποτελέσματα δημοσιευμένων μελετών για ασθενείς με mPDAC. Συγκεκριμένα, η ορθότητα των παραμετρικών εκτιμήσεων επιβεβαιώνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία και τις επικαιροποιημένες αξιολογήσεις τεχνολογιών υγείας (HTA). Ενδεικτικά, σύμφωνα με το πρόγραμμα στατιστικών στοιχείων επιβίωσης, επιτήρησης, επιδημιολογίας και τελικών αποτελεσμάτων (SEER) του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI), το ποσοστό 5ετούς συνολικής επιβίωσης για τους ασθενείς mPDAC εκτιμάται στο 3,2% (National Cancer Institute, 2024). Επιπρόσθετα, η επιτροπή της ASCO επιβεβαιώνει σταθερά στις ετήσιες κατευθυντήριες οδηγίες της ότι η 5ετής επιβίωση για το μεταστατικό στάδιο παραμένει στο 3%. Αντίστοιχα δεδομένα υιοθετούνται και από τον NICE στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου στις σχετικές αναφορές αξιολόγησης αναγνωρίζεται η εξαιρετικά δυσμενής πρόγνωση του mPDAC (TA476, NICE, 2017).

Μετά την οριστικοποίηση των κατανομών, οι συναρτήσεις επιβίωσης (survival functions) χρησιμοποιήθηκαν μέσω του κώδικα για τον υπολογισμό των ακριβών αθροιστικών πιθανοτήτων επιβίωσης ανά μηνιαίο κύκλο. Στη συνέχεια, παρατίθενται αναλυτικά οι πιθανότητες εύρεσης των ασθενών σε κάθε κλινική κατάσταση υγείας ανά μηνιαίο κύκλο, ξεχωριστά για καθεμία από τις δύο ομάδες θεραπείας. Οι εν λόγω πιθανότητες υπολογίστηκαν με γνώμονα τις αθροιστικές πιθανότητες που προέκυψαν από την κλινική δοκιμή NAPOLI-3, σε συνδυασμό με τη επέκταση για την πλήρη κάλυψη του χρονικού ορίζοντα της ανάλυσης, ο οποίος ανήλθε στους 360 μήνες, σύμφωνα με τη μεθοδολογική προσέγγιση που αναλύθηκε.

Πίνακας 3: Πιθανότητες εύρεσης σε κάθε κατάσταση υγείας για τις δύο ομάδες ανά μήνα

Κύκλοι (Μήνες)	Nalirifox			Gem-Nab		
	PF	PD	Dead	PF	PD	Dead
0	1	0	0	1	0	0
1	0,925702219	0,015258244	0,059039537	0,938714818	0,016626624	0,044658558
2	0,819242411	0,063274313	0,117483275	0,771717195	0,126782883	0,101499167
3	0,766731254	0,070084281	0,163184465	0,707614326	0,115177116	0,177208558
4	0,682054619	0,122694746	0,195250635	0,600752173	0,175208661	0,224039166
5	0,655522266	0,109515105	0,234962628	0,572616935	0,152720755	0,27466231
6	0,554455801	0,162596245	0,282947954	0,43165739	0,247337329	0,321005281
7	0,532304522	0,143380864	0,324314614	0,394469403	0,226611991	0,378918605
8	0,438086381	0,194577679	0,36733594	0,268828037	0,297649366	0,433522596
9	0,405379558	0,172907389	0,421713053	0,245484682	0,263079398	0,49143592
10	0,32855874	0,221829678	0,449611582	0,194417717	0,272779703	0,53280258
11	0,31384052	0,189759561	0,496399919	0,169624007	0,259516085	0,570859907
12	0,270487314	0,183469833	0,546042853	0,137768561	0,254968871	0,607262568
13	0,235159932	0,177433497	0,587406571	0,112572795	0,233833978	0,653593227
14	0,214066885	0,160469216	0,625463898	0,078158319	0,225227127	0,696614553
15	0,174148816	0,157365959	0,668485225	0,069943736	0,202003049	0,728053215
16	0,157646342	0,152987239	0,689366418	0,067539841	0,179586948	0,752873211
17	0,111014396	0,172118345	0,716867258	0,066900458	0,130586339	0,802513203
18	0,112086558	0,146622896	0,741290546	0,034858124	0,157664674	0,807477202
19	0,097906647	0,131018811	0,771074541	0,028739331	0,155510135	0,815750534
20	0,097906512	0,117781616	0,784311873	0,022650246	0,153325888	0,824023866
21	0,097906001	0,117782126	0,784311873	0,017794488	0,158181646	0,824023866
22	0,094744422	0,123227841	0,782027737	0,013936801	0,162039333	0,824023866

23	0,081498637	0,13418949	0,784311873	0,010883049	0,146960693	0,842156258
24	0,070871753	0,139528899	0,789599348	0,008474019	0,139711432	0,851814549
25	0,061565456	0,138355353	0,800079191	0,006579881	0,13280539	0,860614729
26	0,053426762	0,13679878	0,809774458	0,005095328	0,126251653	0,868653019
27	0,046318433	0,134921355	0,818760212	0,003935366	0,120051612	0,876013022
28	0,040117736	0,132779164	0,8271031	0,003031714	0,114200726	0,88276756
29	0,034715211	0,130422395	0,834862394	0,002329757	0,108690016	0,888980227
30	0,030013484	0,127895625	0,842090891	0,001785993	0,103507309	0,894706698
31	0,025926136	0,125238156	0,848835708	0,001365909	0,098638248	0,899995843
32	0,022376635	0,122484399	0,855138966	0,001042224	0,094067105	0,904890671
33	0,019297344	0,119664267	0,861038389	0,000793452	0,089777417	0,909429131
34	0,016628598	0,116803574	0,866567827	0,000602729	0,085752483	0,913644788
35	0,014317859	0,113924432	0,871757709	0,000456864	0,081975729	0,917567407
36	0,012318941	0,111045621	0,876635437	0,000345568	0,078430988	0,921223444
37	0,010591308	0,108182957	0,881225735	0,000260845	0,075102683	0,924636472
38	0,009099433	0,105349621	0,885550946	0,000196495	0,071975965	0,92782754
39	0,007812227	0,10255647	0,889631304	0,000147725	0,069036783	0,930815491
40	0,006702518	0,099812327	0,893485155	0,000110844	0,066271931	0,933617224
41	0,005746592	0,097124239	0,897129169	8,30116E-05	0,063669058	0,93624793
42	0,004923774	0,09449771	0,900578516	6,20508E-05	0,061216657	0,938721292
43	0,004216065	0,091936915	0,90384702	4,62972E-05	0,058904046	0,941049657
44	0,003607808	0,089444889	0,906947303	3,44804E-05	0,056721327	0,943244193
45	0,003085405	0,087023692	0,909890903	2,56339E-05	0,054659352	0,945315014
46	0,002637051	0,084674564	0,912688385	1,90237E-05	0,052709675	0,947271301
47	0,002252515	0,082398047	0,915349438	1,40937E-05	0,050864505	0,949121402
48	0,001922933	0,080194108	0,917882959	1,04235E-05	0,04911666	0,950872917
49	0,001640638	0,078062236	0,920297126	7,69624E-06	0,047459523	0,952532781
50	0,001399	0,076001527	0,922599473	5,67317E-06	0,045886997	0,95410733
51	0,001192294	0,074010761	0,924796945	4,1751E-06	0,044393465	0,95560236
52	0,00101558	0,072088469	0,926895952	3,06769E-06	0,042973746	0,957023187
53	0,000864596	0,070232985	0,928902419	2,25046E-06	0,041623065	0,958374685
54	0,000735673	0,068442496	0,930821831	1,64837E-06	0,040337015	0,959661337
55	0,000625652	0,06671508	0,932659268	1,20551E-06	0,039111526	0,960887268
56	0,000531815	0,065048744	0,934419442	8,80293E-07	0,03794284	0,96205628
57	0,000451826	0,063441445	0,936106729	6,41853E-07	0,036827477	0,963171881

58	0,000383679	0,061891124	0,937725197	4,67307E-07	0,035762221	0,964237312
59	0,000325653	0,060395715	0,939278633	3,39732E-07	0,034744089	0,965255571
60	0,00027627	0,058953169	0,940770561	2,46629E-07	0,033770317	0,966229436
61	0,000234266	0,057561464	0,942204271	1,78787E-07	0,03283834	0,967161481
62	0,000198556	0,056218613	0,943582831	1,29425E-07	0,031945773	0,968054097
63	0,000168212	0,054922679	0,944909109	9,35612E-08	0,031090402	0,968909504
64	0,000142441	0,053671772	0,946185787	6,75427E-08	0,030270163	0,96972977
65	0,000120565	0,05246406	0,947415375	4,86936E-08	0,029483134	0,970516817
66	0,000102004	0,051297773	0,948600223	3,50577E-08	0,028727524	0,971272441
67	8,62627E-05	0,0501712	0,949742537	2,52069E-08	0,028001661	0,971998314
68	7,29196E-05	0,049082695	0,950844386	1,81003E-08	0,027303983	0,972695999
69	6,16143E-05	0,048030674	0,951907712	1,29804E-08	0,026633029	0,973366958
70	5,204E-05	0,047013618	0,952934342	9,29684E-09	0,025987432	0,974012558
71	4,39354E-05	0,04603007	0,953925994	6,65012E-09	0,025365913	0,97463408
72	3,70779E-05	0,045078636	0,954884286	4,75093E-09	0,024767272	0,975232723
73	3,12782E-05	0,044157981	0,955810741	3,3899E-09	0,024190383	0,975809613
74	2,63751E-05	0,043266829	0,956706796	2,4158E-09	0,023634189	0,976365808
75	2,22319E-05	0,042403962	0,957573806	1,71952E-09	0,023097698	0,976902301
76	1,87323E-05	0,041568217	0,958413051	1,22244E-09	0,022579974	0,977420024
77	1,57775E-05	0,040758483	0,959225739	8,68017E-10	0,022080141	0,977919859
78	1,32837E-05	0,039973702	0,960013015	6,15624E-10	0,021597369	0,978402631
79	1,11799E-05	0,039212863	0,960775957	4,36108E-10	0,021130879	0,97886912
80	9,40583E-06	0,038475003	0,961515591	3,0858E-10	0,020679936	0,979320064
81	7,91034E-06	0,037759204	0,962232886	2,18093E-10	0,020243845	0,979756155
82	6,65021E-06	0,03706459	0,96292876	1,53964E-10	0,01982195	0,98017805
83	5,58881E-06	0,036390327	0,963604085	1,08569E-10	0,019413632	0,980586368
84	4,69514E-06	0,035735618	0,964259687	7,6473E-11	0,019018306	0,980981694
85	3,94299E-06	0,035099706	0,964896351	5,38055E-11	0,018635416	0,981364584
86	3,31017E-06	0,034481866	0,965514824	3,78153E-11	0,018264438	0,981735562
87	2,77795E-06	0,033881409	0,966115813	2,65481E-11	0,017904874	0,982095126
88	2,33051E-06	0,033297676	0,966699994	1,86179E-11	0,017556254	0,982443746
89	1,95447E-06	0,032730039	0,967268007	1,30425E-11	0,017218129	0,982781871
90	1,63856E-06	0,032177899	0,967820462	9,12701E-12	0,016890077	0,983109923
91	1,37326E-06	0,031640685	0,968357942	6,38025E-12	0,016571693	0,983428307
92	1,15053E-06	0,031117849	0,968881001	4,45546E-12	0,016262595	0,983737405

93	9,63614E-07	0,03060887	0,969390166	3,10811E-12	0,015962419	0,984037581
94	8,06803E-07	0,030113251	0,969885942	2,16597E-12	0,01567082	0,98432918
95	6,75293E-07	0,029630514	0,970368811	1,50787E-12	0,015387467	0,984612533
96	5,65041E-07	0,029160205	0,97083923	1,04866E-12	0,015112048	0,984887952
97	4,7264E-07	0,028701889	0,971297639	7,28568E-13	0,014844263	0,985155737
98	3,95226E-07	0,028255149	0,971744456	5,05674E-13	0,014583828	0,985416172
99	3,3039E-07	0,027819587	0,972180083	3,50623E-13	0,014330472	0,985669528
100	2,76105E-07	0,027394822	0,972604902	2,42875E-13	0,014083936	0,985916064
101	2,3067E-07	0,026980488	0,973019281	1,68074E-13	0,013843972	0,986156028
102	1,92653E-07	0,026576237	0,97342357	1,16197E-13	0,013610346	0,986389654
103	1,60854E-07	0,026181734	0,973818105	8,02554E-14	0,013382832	0,986617168
104	1,34264E-07	0,025796657	0,974203209	5,5378E-14	0,013161214	0,986838786
105	1,12036E-07	0,025420698	0,97457919	3,81758E-14	0,012945287	0,987054713
106	9,34611E-08	0,025053564	0,974946343	2,62924E-14	0,012734855	0,987265145
107	7,79432E-08	0,02469497	0,975304952	1,80911E-14	0,012529728	0,987470272
108	6,49832E-08	0,024344644	0,975655291	1,24364E-14	0,012329727	0,987670273
109	5,41627E-08	0,024002327	0,975997619	8,54132E-15	0,01213468	0,98786532
110	4,51312E-08	0,023667767	0,976332188	5,8608E-15	0,01194442	0,98805558
111	3,75951E-08	0,023340724	0,976659238	4,01784E-15	0,01175879	0,98824121
112	3,13088E-08	0,023020967	0,976979001	2,75192E-15	0,011577638	0,988422362
113	2,60664E-08	0,022708274	0,9772917	1,88316E-15	0,011400819	0,988599181
114	2,16958E-08	0,02240243	0,977597548	1,28752E-15	0,011228191	0,988771809
115	1,80532E-08	0,02210323	0,977896752	8,79491E-16	0,011059623	0,988940377
116	1,50181E-08	0,021810477	0,978189508	6,00244E-16	0,010894984	0,989105016
117	1,24899E-08	0,02152398	0,978476008	4,09301E-16	0,010734152	0,989265848
118	1,03845E-08	0,021243555	0,978756434	2,78856E-16	0,010577008	0,989422992
119	8,63178E-09	0,020969028	0,979030964	1,8982E-16	0,010423438	0,989576562
120	7,173E-09	0,020700226	0,979299767	1,29101E-16	0,010273332	0,989726668
121	5,9592E-09	0,020436987	0,979563007	8,77299E-17	0,010126584	0,989873416
122	4,94952E-09	0,020179153	0,979820842	5,95656E-17	0,009983094	0,990016906
123	4,10986E-09	0,019926571	0,980073424	4,04089E-17	0,009842764	0,990157236
124	3,41177E-09	0,019679096	0,980320901	2,73901E-17	0,0097055	0,9902945
125	2,83154E-09	0,019436584	0,980563413	1,85502E-17	0,009571211	0,990428789
126	2,3494E-09	0,0191989	0,980801098	1,25529E-17	0,009439811	0,990560189
127	1,94887E-09	0,018965911	0,981034087	8,48749E-18	0,009311215	0,990688785

128	1,61622E-09	0,018737491	0,981262508	5,73402E-18	0,009185344	0,990814656
129	1,34002E-09	0,018513516	0,981486483	3,87067E-18	0,009062118	0,990937882
130	1,11075E-09	0,018293867	0,981706132	2,61072E-18	0,008941463	0,991058537
131	9,20481E-10	0,018078431	0,981921569	1,75948E-18	0,008823307	0,991176693
132	7,62622E-10	0,017867095	0,982132904	1,18484E-18	0,008707579	0,991292421
133	6,31683E-10	0,017659753	0,982340247	7,97243E-19	0,008594213	0,991405787
134	5,23101E-10	0,017456301	0,982543699	5,36014E-19	0,008483143	0,991516857
135	4,33081E-10	0,017256639	0,982743361	3,60098E-19	0,008374306	0,991625694
136	3,58468E-10	0,01706067	0,98293933	2,41726E-19	0,008267641	0,991732359
137	2,9664E-10	0,016868299	0,9831317	1,62139E-19	0,008163091	0,991836909
138	2,45419E-10	0,016679437	0,983320562	1,08672E-19	0,008060599	0,991939401
139	2,02996E-10	0,016493996	0,983506004	7,27795E-20	0,007960109	0,992039891
140	1,67867E-10	0,016311889	0,983688111	4,87044E-20	0,007861569	0,992138431
141	1,38786E-10	0,016133035	0,983866964	3,25684E-20	0,007764928	0,992235072
142	1,14717E-10	0,015957354	0,984042645	2,17618E-20	0,007670136	0,992329864
143	9,48002E-11	0,015784769	0,984215231	1,453E-20	0,007577146	0,992422854
144	7,8324E-11	0,015615204	0,984384796	9,69416E-21	0,007485911	0,992514089
145	6,46969E-11	0,015448587	0,984551413	6,46293E-21	0,007396387	0,992603613
146	5,34289E-11	0,015284848	0,984715152	4,30553E-21	0,007308529	0,992691471
147	4,41136E-11	0,015123917	0,984876083	2,86617E-21	0,007222297	0,992777703
148	3,64145E-11	0,01496573	0,98503427	1,90659E-21	0,00713765	0,99286235
149	3,00525E-11	0,01481022	0,985189779	1,26734E-21	0,007054547	0,992945453
150	2,47967E-11	0,014657328	0,985342672	8,4181E-22	0,006972952	0,993027048
151	2,04557E-11	0,01450699	0,98549301	5,58753E-22	0,006892826	0,993107174
152	1,6871E-11	0,01435915	0,98564085	3,70605E-22	0,006814135	0,993185865
153	1,39115E-11	0,014213749	0,985786251	2,45636E-22	0,006736844	0,993263156
154	1,14688E-11	0,014070733	0,985929267	1,6269E-22	0,006660918	0,993339082
155	9,45294E-12	0,013930047	0,986069953	1,07676E-22	0,006586326	0,993413674
156	7,7898E-12	0,01379164	0,98620836	7,12153E-23	0,006513035	0,993486965
157	6,41794E-12	0,01365546	0,98634454	4,70674E-23	0,006441015	0,993558985
158	5,28658E-12	0,013521459	0,986478541	3,10858E-23	0,006370236	0,993629764
159	4,35376E-12	0,013389588	0,986610412	2,05164E-23	0,006300669	0,993699331
160	3,5848E-12	0,013259801	0,986740199	1,35312E-23	0,006232287	0,993767713
161	2,95105E-12	0,013132052	0,986867948	8,91812E-24	0,006165061	0,993834939
162	2,42885E-12	0,013006297	0,986993703	5,87368E-24	0,006098965	0,993901035

163	1,99865E-12	0,012882494	0,987117506	3,86589E-24	0,006033974	0,993966026
164	1,64432E-12	0,012760601	0,987239399	2,54268E-24	0,005970062	0,994029938
165	1,35253E-12	0,012640577	0,987359423	1,67125E-24	0,005907206	0,994092794
166	1,11231E-12	0,012522382	0,987477618	1,09773E-24	0,005845382	0,994154618
167	9,14565E-13	0,012405979	0,987594021	7,20536E-25	0,005784566	0,994215434
168	7,51829E-13	0,012291331	0,987708669	4,72635E-25	0,005724737	0,994275263
169	6,1793E-13	0,012178399	0,987821601	3,09818E-25	0,005665873	0,994334127
170	5,07778E-13	0,01206715	0,98793285	2,02954E-25	0,005607953	0,994392047
171	4,17182E-13	0,011957548	0,988042452	1,32862E-25	0,005550956	0,994449044
172	3,42683E-13	0,011849561	0,988150439	8,69201E-26	0,005494862	0,994505138
173	2,81434E-13	0,011743155	0,988256845	5,68268E-26	0,005439653	0,994560347
174	2,31088E-13	0,011638298	0,988361702	3,71281E-26	0,005385308	0,994614692
175	1,89713E-13	0,011534959	0,988465041	2,42421E-26	0,005331811	0,994668189
176	1,55716E-13	0,011433109	0,988566891	1,58181E-26	0,005279142	0,994720858
177	1,27787E-13	0,011332717	0,988667283	1,03148E-26	0,005227285	0,994772715
178	1,04848E-13	0,011233755	0,988766245	6,72182E-27	0,005176223	0,994823777
179	8,6011E-14	0,011136195	0,988863805	4,37759E-27	0,005125939	0,994874061
180	7,05449E-14	0,011040009	0,988959991	2,84909E-27	0,005076417	0,994923583
181	5,78492E-14	0,01094517	0,98905483	1,85312E-27	0,005027641	0,994972359
182	4,74296E-14	0,010851653	0,989148347	1,20455E-27	0,004979596	0,995020404
183	3,88796E-14	0,010759433	0,989240567	7,82479E-28	0,004932268	0,995067732
184	3,18651E-14	0,010668484	0,989331516	5,07982E-28	0,004885642	0,995114358
185	2,61114E-14	0,010578783	0,989421217	3,29574E-28	0,004839704	0,995160296
186	2,13928E-14	0,010490305	0,989509695	2,13692E-28	0,004794439	0,995205561
187	1,75237E-14	0,010403028	0,989596972	1,38469E-28	0,004749835	0,995250165
188	1,43518E-14	0,010316929	0,989683071	8,96708E-29	0,004705879	0,995294121
189	1,17519E-14	0,010231987	0,989768013	5,80339E-29	0,004662558	0,995337442
190	9,62136E-15	0,010148179	0,989851821	3,75358E-29	0,004619859	0,995380141
191	7,87565E-15	0,010065486	0,989934514	2,42631E-29	0,004577771	0,995422229
192	6,44555E-15	0,009983886	0,990016114	1,56741E-29	0,004536281	0,995463719
193	5,27421E-15	0,00990336	0,99009664	1,01194E-29	0,004495378	0,995504622
194	4,31499E-15	0,009823889	0,990176111	6,5293E-30	0,00445505	0,99554495
195	3,52961E-15	0,009745452	0,990254548	4,21034E-30	0,004415288	0,995584712
196	2,88668E-15	0,009668032	0,990331968	2,71336E-30	0,004376079	0,995623921
197	2,36046E-15	0,009591611	0,990408389	1,74759E-30	0,004337414	0,995662586

198	1,92983E-15	0,00951617	0,99048383	1,1249E-30	0,004299282	0,995700718
199	1,5775E-15	0,009441693	0,990558307	7,23652E-31	0,004261674	0,995738326
200	1,28927E-15	0,009368162	0,990631838	4,65255E-31	0,004224579	0,995775421
201	1,05353E-15	0,00929556	0,99070444	2,98948E-31	0,004187989	0,995812011
202	8,60745E-16	0,009223873	0,990776127	1,91976E-31	0,004151893	0,995848107
203	7,03122E-16	0,009153083	0,990846917	1,2321E-31	0,004116283	0,995883717
204	5,74268E-16	0,009083175	0,990916825	7,903E-32	0,00408115	0,99591885
205	4,68949E-16	0,009014134	0,990985866	5,06625E-32	0,004046486	0,995953514
206	3,82883E-16	0,008945946	0,991054054	3,24587E-32	0,004012281	0,995987719
207	3,1256E-16	0,008878595	0,991121405	2,07838E-32	0,003978527	0,996021473
208	2,55112E-16	0,008812068	0,991187932	1,33006E-32	0,003945218	0,996054782
209	2,08188E-16	0,00874635	0,99125365	8,50685E-33	0,003912343	0,996087657
210	1,69868E-16	0,008681428	0,991318572	5,43776E-33	0,003879897	0,996120103
211	1,38579E-16	0,00861729	0,99138271	3,47396E-33	0,00384787	0,99615213
212	1,13035E-16	0,00855392	0,99144608	2,21812E-33	0,003816257	0,996183743
213	9,21842E-17	0,008491308	0,991508692	1,41547E-33	0,00378505	0,99621495
214	7,51678E-17	0,00842944	0,99157056	9,02757E-34	0,003754241	0,996245759
215	6,12827E-17	0,008368305	0,991631695	5,7544E-34	0,003723823	0,996276177
216	4,99545E-17	0,00830789	0,99169211	3,66595E-34	0,003693791	0,996306209
217	4,07139E-17	0,008248183	0,991751817	2,33417E-34	0,003664137	0,996335863
218	3,31774E-17	0,008189174	0,991810826	1,48538E-34	0,003634855	0,996365145
219	2,70317E-17	0,008130851	0,991869149	9,44723E-35	0,003605939	0,996394061
220	2,2021E-17	0,008073202	0,991926798	6,00526E-35	0,003577382	0,996422618
221	1,79363E-17	0,008016218	0,991983782	3,81524E-35	0,003549178	0,996450822
222	1,4607E-17	0,007959887	0,992040113	2,42256E-35	0,003521322	0,996478678
223	1,18939E-17	0,007904199	0,992095801	1,53741E-35	0,003493807	0,996506193
224	9,68316E-18	0,007849145	0,992150855	9,75151E-36	0,003466628	0,996533372
225	7,88215E-18	0,007794713	0,992205287	6,18184E-36	0,00343978	0,99656022
226	6,41513E-18	0,007740895	0,992259105	3,91679E-36	0,003413256	0,996586744
227	5,22036E-18	0,007687681	0,992312319	2,48033E-36	0,003387052	0,996612948
228	4,24746E-18	0,007635062	0,992364938	1,56984E-36	0,003361163	0,996638837
229	3,45536E-18	0,007583027	0,992416973	9,9305E-37	0,003335582	0,996664418
230	2,81055E-18	0,007531569	0,992468431	6,27849E-37	0,003310306	0,996689694
231	1,85862E-18	0,007480679	0,992519321	3,96742E-37	0,003285329	0,996714671
232	1,5111E-18	0,007430348	0,992569652	2,50572E-37	0,003260647	0,996739353

233	1,22838E-18	0,007380567	0,992619433	1,58172E-37	0,003236255	0,996763745
234	9,98404E-19	0,007331328	0,992668672	9,97921E-38	0,003212147	0,996787853
235	8,11365E-19	0,007282623	0,992717377	6,29269E-38	0,003188321	0,996811679
236	6,59269E-19	0,007234444	0,992765556	3,96597E-38	0,00316477	0,99683523
237	5,35606E-19	0,007186784	0,992813216	2,49826E-38	0,003141492	0,996858508
238	4,35075E-19	0,007139633	0,992860367	1,5729E-38	0,003118481	0,996881519
239	3,53363E-19	0,007092986	0,992907014	9,89779E-39	0,003095734	0,996904266
240	2,86955E-19	0,007046834	0,992953166	6,22519E-39	0,003073246	0,996926754
241	2,32994E-19	0,00700117	0,99299883	3,9133E-39	0,003051013	0,996948987
242	1,89153E-19	0,006955988	0,993044012	2,45874E-39	0,003029032	0,996970968
243	1,53539E-19	0,006911279	0,993088721	1,54404E-39	0,003007298	0,996992702
244	1,24613E-19	0,006867038	0,993132962	9,69136E-40	0,002985808	0,997014192
245	1,01122E-19	0,006823257	0,993176743	6,07981E-40	0,002964558	0,997035442
246	8,20472E-20	0,00677993	0,99322007	3,8122E-40	0,002943545	0,997056455
247	6,65615E-20	0,006737051	0,993262949	2,38914E-40	0,002922764	0,997077236
248	5,39909E-20	0,006694612	0,993305388	1,49655E-40	0,002902213	0,997097787
249	4,37882E-20	0,006652608	0,993347392	9,36959E-41	0,002881888	0,997118112
250	3,55085E-20	0,006611033	0,993388967	5,86318E-41	0,002861785	0,997138215
251	2,87904E-20	0,00656988	0,99343012	3,66716E-41	0,002841901	0,997158099
252	2,33401E-20	0,006529144	0,993470856	2,29251E-41	0,002822234	0,997177766
253	1,8919E-20	0,006488819	0,993511181	1,43244E-41	0,002802779	0,997197221
254	1,53332E-20	0,006448899	0,993551101	8,94595E-42	0,002783534	0,997216466
255	1,24253E-20	0,006409378	0,993590622	5,58423E-42	0,002764496	0,997235504
256	1,00675E-20	0,006370251	0,993629749	3,48407E-42	0,002745661	0,997254339
257	8,15601E-21	0,006331512	0,993668488	2,17268E-42	0,002727027	0,997272973
258	6,60655E-21	0,006293157	0,993706843	1,35424E-42	0,00270859	0,99729141
259	5,35072E-21	0,00625518	0,99374482	8,43688E-43	0,002690349	0,997309651
260	4,33302E-21	0,006217575	0,993782425	5,2536E-43	0,0026723	0,9973277
261	3,50842E-21	0,006180338	0,993819662	3,26981E-43	0,00265444	0,99734556
262	2,84036E-21	0,006143464	0,993856536	2,03413E-43	0,002636766	0,997363234
263	2,2992E-21	0,006106948	0,993893052	1,26481E-43	0,002619277	0,997380723
264	1,86089E-21	0,006070785	0,993929215	7,86071E-44	0,002601969	0,997398031
265	1,50594E-21	0,00603497	0,99396503	4,88305E-44	0,00258484	0,99741516
266	1,21854E-21	0,005999499	0,994000501	3,03189E-44	0,002567887	0,997432113
267	9,8585E-22	0,005964367	0,994035633	1,88161E-44	0,002551109	0,997448891

268	7,97491E-22	0,00592957	0,99407043	1,16718E-44	0,002534501	0,997465499
269	6,45035E-22	0,005895103	0,994104897	7,23671E-45	0,002518063	0,997481937
270	5,21656E-22	0,005860962	0,994139038	4,48476E-45	0,002501792	0,997498208
271	4,21821E-22	0,005827143	0,994172857	2,778E-45	0,002485685	0,997514315
272	3,41048E-22	0,005793641	0,994206359	1,71997E-45	0,00246974	0,99753026
273	2,75706E-22	0,005760453	0,994239547	1,06441E-45	0,002453955	0,997546045
274	2,22854E-22	0,005727574	0,994272426	6,584E-46	0,002438328	0,997561672
275	1,8011E-22	0,005695	0,994305	4,07071E-46	0,002422857	0,997577143
276	1,45546E-22	0,005662728	0,994337272	2,51564E-46	0,002407539	0,997592461
277	1,176E-22	0,005630753	0,994369247	1,55391E-46	0,002392373	0,997607627
278	9,50078E-23	0,005599072	0,994400928	9,59405E-47	0,002377356	0,997622644
279	7,67458E-23	0,005567681	0,994432319	5,92076E-47	0,002362486	0,997637514
280	6,19862E-23	0,005536577	0,994463423	3,65219E-47	0,002347762	0,997652238
281	5,00588E-23	0,005505755	0,994494245	2,2518E-47	0,002333182	0,997666818
282	4,04213E-23	0,005475213	0,994524787	1,38774E-47	0,002318743	0,997681257
283	3,26352E-23	0,005444946	0,994555054	8,54848E-48	0,002304444	0,997695556
284	2,63455E-23	0,005414952	0,994585048	5,26346E-48	0,002290283	0,997709717
285	2,12654E-23	0,005385226	0,994614774	3,23934E-48	0,002276258	0,997723742
286	1,71627E-23	0,005355766	0,994644234	1,99271E-48	0,002262368	0,997737632
287	1,38498E-23	0,005326569	0,994673431	1,22528E-48	0,00224861	0,99775139
288	1,1175E-23	0,00529763	0,99470237	7,53066E-49	0,002234983	0,997765017
289	9,01566E-24	0,005268947	0,994731053	4,62631E-49	0,002221485	0,997778515
290	7,27268E-24	0,005240517	0,994759483	2,8408E-49	0,002208115	0,997791885
291	5,86594E-24	0,005212337	0,994787663	1,74363E-49	0,002194871	0,997805129
292	4,73072E-24	0,005184403	0,994815597	1,06973E-49	0,002181751	0,997818249
293	3,81473E-24	0,005156713	0,994843287	6,55991E-50	0,002168753	0,997831247
294	3,07572E-24	0,005129264	0,994870736	4,02097E-50	0,002155877	0,997844123
295	2,47957E-24	0,005102052	0,994897948	2,46361E-50	0,002143121	0,997856879
296	1,99873E-24	0,005075076	0,994924924	1,50876E-50	0,002130482	0,997869518
297	1,61094E-24	0,005048332	0,994951668	9,23588E-51	0,00211796	0,99788204
298	1,29823E-24	0,005021817	0,994978183	5,65126E-51	0,002105554	0,997894446
299	1,0461E-24	0,004995529	0,995004471	3,45638E-51	0,002093261	0,997906739
300	8,42833E-25	0,004969465	0,995030535	2,11304E-51	0,00208108	0,99791892
301	6,78981E-25	0,004943622	0,995056378	1,29124E-51	0,002069011	0,997930989
302	5,46918E-25	0,004917998	0,995082002	7,88704E-52	0,00205705	0,99794295

303	4,40488E-25	0,00489259	0,99510741	4,81541E-52	0,002045198	0,997954802
304	3,54728E-25	0,004867396	0,995132604	2,93877E-52	0,002033453	0,997966547
305	2,85631E-25	0,004842413	0,995157587	1,79271E-52	0,002021814	0,997978186
306	2,29966E-25	0,004817639	0,995182361	1,09312E-52	0,002010278	0,997989722
307	1,85127E-25	0,004793071	0,995206929	6,6625E-53	0,001998846	0,998001154
308	1,49014E-25	0,004768707	0,995231293	4,05902E-53	0,001987516	0,998012484
309	1,19931E-25	0,004744545	0,995255455	2,47184E-53	0,001976286	0,998023714
310	9,65131E-26	0,004720582	0,995279418	1,50464E-53	0,001965155	0,998034845
311	7,76587E-26	0,004696816	0,995303184	9,15505E-54	0,001954122	0,998045878
312	6,24803E-26	0,004673245	0,995326755	5,56807E-54	0,001943187	0,998056813
313	5,02628E-26	0,004649867	0,995350133	3,38504E-54	0,001932347	0,998067653
314	4,04296E-26	0,004626679	0,995373321	2,05703E-54	0,001921601	0,998078399
315	3,25164E-26	0,004603679	0,995396321	1,24949E-54	0,00191095	0,99808905
316	2,6149E-26	0,004580866	0,995419134	7,58654E-55	0,00190039	0,99809961
317	2,10261E-26	0,004558237	0,995441763	4,60438E-55	0,001889922	0,998110078
318	1,69048E-26	0,004535789	0,995464211	2,7933E-55	0,001879545	0,998120455
319	1,35899E-26	0,004513522	0,995486478	1,69388E-55	0,001869256	0,998130744
320	1,09237E-26	0,004491432	0,995508568	1,02675E-55	0,001859056	0,998140944
321	8,77959E-27	0,004469519	0,995530481	6,22111E-56	0,001848942	0,998151058
322	7,05554E-27	0,00444778	0,99555222	3,76782E-56	0,001838915	0,998161085
323	5,6694E-27	0,004426213	0,995573787	2,28104E-56	0,001828973	0,998171027
324	4,55507E-27	0,004404816	0,995595184	1,38037E-56	0,001819115	0,998180885
325	3,65936E-27	0,004383588	0,995616412	8,3499E-57	0,001809341	0,998190659
326	2,93945E-27	0,004362526	0,995637474	5,04879E-57	0,001799648	0,998200352
327	2,3609E-27	0,004341629	0,995658371	3,05151E-57	0,001790037	0,998209963
328	1,89601E-27	0,004320895	0,995679105	1,84359E-57	0,001780506	0,998219494
329	1,5225E-27	0,004300322	0,995699678	1,11336E-57	0,001771055	0,998228945
330	1,22243E-27	0,004279909	0,995720091	6,72097E-58	0,001761682	0,998238318
331	9,81394E-28	0,004259654	0,995740346	4,05556E-58	0,001752386	0,998247614
332	7,87797E-28	0,004239555	0,995760445	2,44621E-58	0,001743168	0,998256832
333	6,32322E-28	0,00421961	0,99578039	1,47489E-58	0,001734025	0,998265975
334	5,07474E-28	0,004199818	0,995800182	8,88897E-59	0,001724958	0,998275042
335	4,07233E-28	0,004180178	0,995819822	5,3551E-59	0,001715965	0,998284035
336	3,26756E-28	0,004160686	0,995839314	3,22485E-59	0,001707045	0,998292955
337	2,62154E-28	0,004141343	0,995858657	1,94123E-59	0,001698197	0,998301803

338	2,10302E-28	0,004122147	0,995877853	1,16807E-59	0,001689422	0,998310578
339	1,68687E-28	0,004103095	0,995896905	7,02571E-60	0,001680718	0,998319282
340	1,35293E-28	0,004084187	0,995915813	4,22412E-60	0,001672083	0,998327917
341	1,08498E-28	0,00406542	0,99593458	2,5387E-60	0,001663518	0,998336482
342	8,70001E-29	0,004046795	0,995953205	1,52515E-60	0,001655022	0,998344978
343	6,97544E-29	0,004028308	0,995971692	9,15887E-61	0,001646594	0,998353406
344	5,59213E-29	0,004009958	0,995990042	5,49794E-61	0,001638233	0,998361767
345	4,48267E-29	0,003991745	0,996008255	3,29903E-61	0,001629939	0,998370061
346	3,59294E-29	0,003973667	0,996026333	1,9788E-61	0,00162171	0,99837829
347	2,8795E-29	0,003955722	0,996044278	1,18644E-61	0,001613546	0,998386454
348	2,30748E-29	0,003937909	0,996062091	7,11086E-62	0,001605447	0,998394553
349	1,8489E-29	0,003920227	0,996079773	4,26017E-62	0,001597411	0,998402589
350	1,4813E-29	0,003902674	0,996097326	2,55131E-62	0,001589438	0,998410562
351	1,18666E-29	0,003885249	0,996114751	1,52732E-62	0,001581528	0,998418472
352	9,50523E-30	0,00386795	0,99613205	9,13958E-63	0,001573679	0,998426321
353	7,61299E-30	0,003850778	0,996149222	5,46708E-63	0,001565891	0,998434109
354	6,0968E-30	0,003833729	0,996166271	3,26901E-63	0,001558164	0,998441836
355	4,88206E-30	0,003816803	0,996183197	1,95393E-63	0,001550496	0,998449504
356	3,90895E-30	0,003800001	0,996200011	1,16744E-63	0,001542887	0,998457113
357	3,12947E-30	0,003783316	0,996216684	6,9726E-64	0,001535337	0,998464663
358	2,50517E-30	0,003766752	0,996233248	4,16282E-64	0,001527845	0,998472155
359	2,00521E-30	0,003750306	0,996249694	2,48435E-64	0,00152041	0,99847959
360	1,60485E-30	0,003733977	0,996266023	1,48208E-64	0,001513031	0,998486969

3.7 Προσδιορισμός κόστους

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε υπό την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας. Οι δαπάνες που συμπεριλήφθηκαν αφορούν όλες τις ιατρικές ενέργειες, που πραγματοποιούνται σε δημόσιες δομές υγείας, το κόστος των φαρμάκων αντλήθηκε από το επίσημο Δελτίο Τιμών Φαρμάκων (Νοσοκομειακή τιμή) ενώ οι άμεσες δαπάνες υπολογίστηκαν με βάση το κρατικό τιμολόγιο, σύμφωνα με τα δημοσιευμένα ΦΕΚ. Δεν συμπεριλήφθηκαν τα έμμεσα κόστη καθώς και τυχόν δαπάνες σε ιδιωτικές δομές.

Αναλυτικότερα, τα άμεσα κόστη που μελετήθηκαν αφορούν:

- Κόστος θεραπείας (απόκτησης και χορήγησης)
- Κόστος διαχείρισης νόσου

- **Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ)**

Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση για εντοπισμό μελετών που εξετάζουν τη χρήση πόρων στο πλαίσιο της θεραπευτικής επιλογής NALIRIFOX. Δεδομένης της πρόσφατης ανάδειξης του σχήματος NALIRIFOX ως μιας υποσχόμενης θεραπείας για τον ΜΚΠ, η διεθνής βιβλιογραφία σχετικά με την οικονομική του αξιολόγηση βρίσκεται σε αρχικό στάδιο. Κατά την ανασκόπηση, εντοπίστηκαν **δύο** πρόσφατες φαρμακοοικονομικές μελέτες (Shao et al., 2024 και Liu et al., 2025) κόστους-αποτελεσματικότητας του σχήματος NALIRIFOX συγκριτικά με τον συνδυασμό nab-paclitaxel και γεμισιταβίνης (GemNab).

Πίνακας 4: Ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας για το σκεύασμα NALIRIFOX

Μελέτη / Έτος	Χώρα / Οπτική γωνία	Πληθυσμός ανάλυσης	Τύπος μελέτης / Αποτελέσματα
Shao et al. (2024)	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α.) / Δημόσιο Σύστημα Υγείας (Medicare)	Ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος (mPDAC), χωρίς προηγούμενη θεραπεία (1η γραμμή)	Τύπος: Διαχωρισμένο Μοντέλο Επιβίωσης (PSM) Αποτελέσματα (NALIRIFOX vs Gem-Nab): • Πρόσθετο Κόστος (ΔC): \$59.838,80 • Πρόσθετο Όφελος (ΔE): 0,29 QALYs • ICER: \$206.340,69 / QALY • Συμπέρασμα: Μη αποδοτικό συγκριτικά με το threshold των \$150.000/QALY. Καθίσταται αποδοτικό μόνο εάν η τιμή της λιποσωματικής ιρινοτεκάνης μειωθεί κατά 14,8%.
Liu et al. (2025)	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α.) / Αμερικανικό	Ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος (mPDAC), χωρίς	Τύπος: Διαχωρισμένο Μοντέλο Επιβίωσης (PSM)

	Σύστημα Υγείας	προηγούμενη θεραπεία (1η γραμμή)	Αποτελέσματα (NALIRIFOX vs GemNab): • Πρόσθετο Κόστος (ΔC): \$19.754,00 • Πρόσθετο Όφελος (ΔΕ): 0,13 QALYs • ICER: \$155.602,83 / QALY • Συμπέρασμα: Οριακά (borderline) αποδοτικό, καθώς ο δείκτης ICER υπερβαίνει ελάχιστα threshold των \$150.000/QALY.
--	----------------	----------------------------------	---

3.7.1 Κόστος Θεραπείας

i. Κόστος απόκτησης φαρμακευτικών σκευασμάτων

Η θεραπεία με το σχήμα NALIRIFOX καθώς και με το σχήμα ελέγχου (nab-paclitaxel και gemcitabine), συνεχίζεται για όλο το διάστημα που οι ασθενείς βρίσκονται στο στάδιο (PFS), δηλαδή έως την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε αντίθεση με θεραπείες που έχουν προκαθορισμένο όριο διακοπής, η χορήγηση των συγκεκριμένων χημειοθεραπευτικών σχημάτων υιοθετεί την προσέγγιση "treat-to-progression", χωρίς μέγιστο αριθμό εβδομάδων.

Σύμφωνα με το κλινικό πρωτόκολλο της μελέτης NAPOLI 3, η συνιστώμενη δοσολογία για το σχήμα NALIRIFOX περιλαμβάνει τη χορήγηση λιποσωματικής ιρινοτεκάνης 50 mg/m², οξαλιπλατίνης 60 mg/m², λευκοβορίνης 400 mg/m² και φθοριοουρακίλης 2.400 mg/m² (χορηγούμενης ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση). Η αγωγή χορηγείται την 1η και τη 15η ημέρα κάθε κύκλου θεραπείας, ο οποίος έχει συνολική διάρκεια 28 ημέρες (4 εβδομάδες). Αντίστοιχα, για το σχήμα ελέγχου, η συνιστώμενη δοσολογία περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση nab-paclitaxel 125 mg/m² και γεμισιταβίνης 1.000 mg/m² την 1η, 8η και 15η ημέρα ενός κύκλου 28 ημερών.

Με τη μετάβαση των ασθενών στο επόμενο στάδιο της Προόδου Νόσου (PD), θεωρείται ότι λαμβάνουν συστηματική θεραπεία δεύτερης γραμμής. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της ομάδας NALIRIFOX μεταβαίνουν σε μονοθεραπεία με gemcitabine (1.000 mg/m² την 1η, 8η και 15η ημέρα ενός κύκλου 28 ημερών), ενώ οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου λαμβάνουν το σχήμα FOLFIRINOX (oxaliplatin, leucovorin, irinotecan και 5-FU).

Η δοσολογία για κάθε σχήμα χημειοθεραπείας της πρώτης γραμμής, καθώς και των σχημάτων που ακολουθούν, δεν είναι σταθερή αλλά υπολογίζεται αυστηρά με βάση την επιφάνεια σώματος (Body Surface Area - BSA) των ασθενών. Καθώς στην Ελλάδα δεν υπάρχουν ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα για την τυπική κατανομή βάρους και ύψους του συγκεκριμένου υπό ανάλυση πληθυσμού, θεωρήθηκε συμβατικά ότι η μέση επιφάνεια σώματος των ασθενών ανέρχεται σε 1,82 m² (Liu et al., 2025).

Επιπλέον, στο ελληνικό νοσοκομειακό πλαίσιο δεν υφίστανται θεσμοθετημένες κατευθυντήριες οδηγίες για τον διαμοιρασμό φιαλιδίων (vial sharing) ή την επαναχρησιμοποίηση της υπερβάλλουσας ποσότητας των φαρμάκων ώστε να χορηγηθούν σε επόμενους ασθενείς. Ως εκ τούτου, στο παρόν μοντέλο υιοθετήθηκε η ρεαλιστική παραδοχή ότι η ποσότητα του φαρμάκου που περισσεύει σε κάθε φιαλίδιο απορρίπτεται, ενώ το Σύστημα Υγείας επιβαρύνεται οικονομικά για το σύνολο του φιαλιδίου που ανοίχτηκε.

Για τον υπολογισμό του κόστους της κάθε δόσης, συλλέχθηκαν οι νοσοκομειακές τιμές όλων των φαρμακευτικών σκευασμάτων (βάσει του τρέχοντος Δελτίου Τιμών) για κάθε δραστική ουσία και υπολογίστηκε η μέση τιμή ανά mg. Τέλος, το κόστος φαρμακευτικής αγωγής ανά κύκλο (28 ημερών) υπολογίστηκε πολλαπλασιάζοντας την απαιτούμενη συνολική δόση (σε mg) της κάθε ουσίας με το μοναδιαίο κόστος της.

Πίνακας 5: Σχήματα θεραπείας παρέμβασης και ελέγχου

Στάδιο / Ομάδα	Φάρμακο	Δόση	Συχνότητα Χορήγησης
Στάδιο PFS (Πρώτη Γραμμή)			
NALIRIFOX	Liposomal irinotecan	50 mg/m ²	Ημέρα 1η & 15η κάθε κύκλου 28 ημερών
	Oxaliplatin	60 mg/m ²	Ημέρα 1η & 15η κάθε κύκλου 28 ημερών
	Fluorouracil	2400 mg/m ²	Ημέρα 1η & 15η κάθε κύκλου 28 ημερών (συνεχής έγχυση 46h)
	Leucovorin	400 mg/m ²	Ημέρα 1η & 15η κάθε κύκλου 28 ημερών
Nab-P + Gem	Nab-paclitaxel	125 mg/m ²	Ημέρα 1η, 8η & 15η κάθε κύκλου 28 ημερών
	Gemcitabine	1000 mg/m ²	Ημέρα 1η, 8η & 15η κάθε κύκλου 28 ημερών
Στάδιο PD (Δεύτερη Γραμμή)			
Gemcitabine	Gemcitabine	1000 mg/m ²	Ημέρα 1η, 8η & 15η κάθε κύκλου 28 ημερών
FOLFIRINOX	Oxaliplatin	85 mg/m ²	Ημέρα 1η & 15η κάθε κύκλου 28 ημερών
	Leucovorin	400 mg/m ²	Ημέρα 1η & 15η κάθε κύκλου 28 ημερών
	Irinotecan (κλασική)	180 mg/m ²	Ημέρα 1η & 15η κάθε κύκλου 28 ημερών

	Fluorouracil	2800 mg/m ²	Ημέρα 1η & 15η κάθε κύκλου 28 ημερών
--	--------------	---------------------------	---

Πίνακας 6: Κόστος απόκτησης θεραπείας παρέμβασης

Στάδιο / Φάρμακο	Κόστος ανά mg	Δόση (mg) ανά κύκλο	Κόστος ανά κύκλο
Στάδιο PFS			
Liposomal irinotecan	18,415 €	184,0	€3.388,36
Oxaliplatin	0,454 €	220,8	€100,24
Fluorouracil	0,003 €	8.832,0	€28,79
Leucovorin	€0,065	1.472,0	€95,39
Σύνολο PFS			€3.612,78
Στάδιο PD			
Gemcitabine	€0,029	5.520,0	€158,98
Σύνολο PD			€158,98

Πίνακας 7: Κόστος απόκτησης θεραπείας ελέγχου

Στάδιο / Φάρμακο	Κόστος ανά mg	Δόση (mg) ανά κύκλο	Κόστος ανά κύκλο
Στάδιο PFS			
Nab-paclitaxel	€1,585	690,0	€1.093,65
Gemcitabine	€0,029	5.520,0	€158,98
Σύνολο PFS			€1.252,63
Στάδιο PD (FOLFIRINOX)			
Oxaliplatin	€0,454	312,8	€142,01
Leucovorin	€0,065	1.472,0	€95,39
Irinotecan	€0,250	662,4	€165,60
Fluorouracil	€0,003	10.304,0	€33,59
Σύνολο PD			€436,59

ii. Κόστος χορήγησης των φαρμάκων

Το κόστος θεραπείας αφορά και το κόστος χορήγησης των φαρμάκων. Για τον προσδιορισμό του χρησιμοποιήθηκε το κόστος του ημερήσιου νοσηλίου λόγω απουσίας ειδικού ΚΕΝ για τη χορήγηση χημειοθεραπείας (ΦΕΚ 1702/Β/01-08-2011).

Πίνακας 8: Κόστος χορήγησης θεραπειών

Σχήμα Θεραπείας	Τύπος Διαχείρισης	Κόστος ανά Επίσκεψη	Επισκέψεις ανά Κύκλο	Κόστος Χορήγησης / Κύκλο
NALIRIFOX (PF)	Ημερήσιο νοσήλιο	€60,00	2	€120,00
Nab-paclitaxel + Gemcitabine (PF)	Ημερήσιο νοσήλιο	€60,00	3	€180,00
Gemcitabine (PD)	Ημερήσιο νοσήλιο	€60,00	3	€180,00
FOLFIRINOX (PD)	Ημερήσιο νοσήλιο	€60,00	2	€120,00

iii. Κόστος διαχείρισης νόσου

Το κόστος διαχείρισης της νόσου διαφοροποιείται ανάλογα με την κατάσταση υγείας στην οποία βρίσκεται ο ασθενής σε κάθε χρονικό κύκλο του μοντέλου. Ειδικότερα, στη σχετική δαπάνη συμπεριλήφθηκαν τα έξοδα της **τακτικής ιατρικής παρακολούθησης, η χρήση των απαραίτητων υγειονομικών πόρων**, καθώς και ο **τακτικός απεικονιστικός και εργαστηριακός έλεγχος** τόσο για το στάδιο της Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη (PFS) όσο και για το στάδιο της Προόδου Νόσου (PD).

Επιπρόσθετα, ενσωματώθηκε το **εφάπαξ κόστος υποστηρικτικής φροντίδας τελικού σταδίου** (end-of-life care), το οποίο αφορά αποκλειστικά τον τελευταίο διάστημα ζωής των ασθενών (Perdikouri et al.,2023). Στην περίπτωση του MDAC, σύμφωνα με τη γνώμη ειδικού ογκολόγου, οι ασθενείς χρήζουν κατά μέσο όρο **δέκα** ημέρες εξειδικευμένης ενδονοσοκομειακής ανακουφιστικής φροντίδας πριν τον θάνατο.

Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζονται αναλυτικά οι ιατρικοί πόροι που ενσωματώθηκαν στο μοντέλο, το μοναδιαίο κόστος, η εκτιμώμενη συχνότητα χρήσης τους ανά θεραπευτικό κύκλο (28 ημερών), καθώς και το συνολικό μηνιαίο κόστος διαχείρισης. Το κόστος των ιατρικών πράξεων και των διαγνωστικών εξετάσεων στα στάδια PFS και PD βασίζεται στις ισχύουσες κρατικές αποζημιώσεις του ΕΟΠΥΥ (σχετικά ΦΕΚ κοστολόγησης ιατρικών πράξεων και εξετάσεων). Αντίστοιχα, το είδος και η συχνότητα χρήσης των εν λόγω πόρων καθορίστηκαν συνδυαστικά, αντλώντας δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, τις κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης του καρκίνου του παγκρέατος, καθώς και τη γνώμη ειδικού σχετικά με τη συνήθη κλινική πρακτική στο ελληνικό σύστημα υγείας.

Πίνακας 9: Κόστος διαχείρισης νόσου σε PFS και PD στάδιο

Παροχή	Συχνότητα ανά Κύκλο	Μοναδιαίο Κόστος	Κόστος ανά Κύκλο (€)
--------	---------------------	------------------	----------------------

Στάδιο PFS (Αξονικές 1/6μνηο, Αιματολογικές 1/3μνηο)			
Επίσκεψη σε Ιατρό	1,0000	€60,00	€60,00
Αξονική Τομογραφία (CT) Θώρακος	0,1667	€71,11	€11,85
Αξονική Τομογραφία (CT) Άνω & Κάτω Κοιλίας	0,1667	€142,22	€23,71
Εξετάσεις αίματος*	0,3333	€19,08	€6,36
Βιοχημικές εξετάσεις*	0,3330	€117,51	€39,13
Καρκινικός Δείκτης CA 19-9	0,3333	€34,16	€11,39
Σύνολο Διαχείρισης ανά Κύκλο (PFS)			€152,44

Στάδιο PD (Αξονικές 1/3μνηο, Αιματολογικές & Δείκτες κάθε μήνα)			
Επίσκεψη σε Ιατρό	1,0000	€60,00	€60,00
Αξονική Τομογραφία (CT) Θώρακος	0,3333	€71,11	€23,70
Αξονική Τομογραφία (CT) Άνω & Κάτω Κοιλίας	0,3333	€142,22	€47,40
Εξετάσεις Αίματος*	1,0000	€19,08	€19,08
Βιοχημικές*	1,0000	€117,51	€117,51
Καρκινικός Δείκτης CA 19-9	1,0000	€34,16	€34,16
Σύνολο Διαχείρισης ανά Κύκλο (PD)			€301,85

Πίνακας 10: Κόστος διαχείρισης τελικού σταδίου

Ιατρική Πράξη / Εξέταση	Μοναδιαίο Κόστος (€)
Κόστος φροντίδας τελικού σταδίου (10 ημερών)	€970,00

3.7.2 Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών

Με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των δύο συγκρινόμενων ομάδων, οι οποίες προκλήθηκαν από τη χορήγηση των θεραπειών της πρώτης γραμμής, τα οποία αντλήθηκαν από την κλινική μελέτη, ενσωματώθηκε στην ανάλυση το κόστος διαχείρισης των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (Α.Ε.). Πιο αναλυτικά, στο οικονομικό μοντέλο συμπεριλήφθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες **βαθμού 3 και άνω (≥ 3)**, οι οποίες εμφανίστηκαν στον πληθυσμό της μελέτης με κλινικά σημαντική συχνότητα. Η δαπάνη για την αντιμετώπιση θεωρήθηκε σταθερή για κάθε κύκλο θεραπείας.

Προκειμένου να αποφευχθεί το μεθοδολογικό σφάλμα της διπλομέτρησης (double-counting), η δαπάνη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των Α.Ε. δεν κατανεμήθηκε ισόποσα σε κάθε κύκλο θεραπείας. Αντιθέτως, υπολογίστηκε ως μία σταθμισμένη, εφάπαξ (one-off) χρέωση, η οποία ενσωματώθηκε αποκλειστικά κατά την έναρξη του μοντέλου, δηλαδή στον πρώτο κύκλο που ο ασθενής βρίσκεται στο στάδιο της PFS. Η συγκεκριμένη προσέγγιση ευθυγραμμίζεται με τις πρακτικές των διεθνών οργανισμών αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας HTA (NICE - Decision Support Unit TSD 19).

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα κόστη για τη διαχείριση κάθε μεμονωμένου επεισοδίου, καθώς και το σταθμισμένο συνολικό κόστος διαχείρισης των Α.Ε. ανά ασθενή για κάθε σκέλος θεραπείας. Το κόστος για τη νοσοκομειακή διαχείριση των επεισοδίων βασίστηκε στις κρατικές αποζημιώσεις των αντίστοιχων Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων (KEN) (ΦΕΚ 946/Β/27-03-2012).

Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που εμφάνισαν αιματολογικές επιπλοκές (αναιμία) θεωρήθηκε ότι εισήχθησαν στο νοσοκομείο με το KEN Ξ21M «Διαταραχές ερυθροκυττάρων με καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις – επιπλοκές». Αντίστοιχα, οι ασθενείς που παρουσίασαν μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων ή ουδετεροπενία κοστολογήθηκαν με το KEN Ξ20M «Διαταραχές του δικτυοενδοθηλιακού και ανοσοποιητικού συστήματος». Τα επεισόδια γαστρεντερικής τοξικότητας, όπως η διάρροια/ναυτία και ο έμετος, κοστολογήθηκαν βάσει των αντίστοιχων KEN για λοιμώξεις και παθήσεις του πεπτικού συστήματος, X21M “Σημεία και συμπτώματα” και X24X “Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την κατάσταση της υγείας, ημερήσια νοσηλεία”. Η μειωμένη όρεξη και αδυναμία αντιστοιχήθηκαν στο KEN Φ62X “Δηλητηριάσεις/τοξικές επιδράσεις φαρμάκων και άλλων ουσιών χωρίς καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις – επιπλοκές”, η υποκαλιαιμία στο KEN Θ22X “Διάφορες μεταβολικές διαταραχές χωρίς καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές” και τέλος, η περιφερική νευροπάθεια στο N31M “Διαταραχές εγκεφαλικών συζυγιών και περιφερικών νεύρων με συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές.

Πίνακας 11: Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη Ενέργεια	KEN	Συχνότητα NALIRIFOX (%)	Συχνότητα Nab- P+Gem (%)	Μοναδιαίο Κόστος KEN (€)	Μέσο Κόστος / Ασθενή (NALIRIFO X)	Μέσο Κόστος / Ασθενή (Nab- P+Gem)
Διάρροια	X21M	20%	5%	€887,00	€177,40	€44,35
Ναυτία	X21M	12%	3%	€887,00	€106,44	€26,61
Έμετος	X24X	7%	2%	€177,00	€12,39	€3,54
Μειωμένη όρεξη	Φ62X	9%	3%	€307,00	€27,63	€9,21
Αδυναμία	Φ62X	9%	5%	€307,00	€27,63	€15,35
Υποκαλιαιμία	Θ22X	15%	4%	€482,00	€72,30	€19,28
Ουδετεροπενία	Ξ20M	14%	25%	€1.945,00	€272,30	€486,25
Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	Ξ20M	10%	14%	€1.945,00	€194,50	€272,30
Αναιμία	Ξ21M	11%	17%	€975,00	€107,25	€165,75
Περιφερική νευροπάθεια	N31M	3%	6%	€1.372,00	€41,16	€82,32

Συνολικό Κόστος Α.Ε. ανά Ασθενή					€1.039,00	€1.124,96
--	--	--	--	--	------------------	------------------

3.7.3 Συνολικό κόστος

Στο Διαχωρισμένο Μοντέλο Επιβίωσης (PSM) ενσωματώθηκαν όλες οι επιμέρους κατηγορίες κόστους, οι οποίες αναλύθηκαν στις προηγούμενες ενότητες, προκειμένου να προκύψει το συνολικό κόστος ανά κύκλο για κάθε θεραπευτική επιλογή και κατάσταση υγείας. Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται οι συνολικές μηνιαίες δαπάνες για κάθε επιλογή θεραπείας (NALIRIFOX και nab-paclitaxel+gemcitabine). Στα υπό αξιολόγηση χημειοθεραπευτικά σχήματα δεν εφαρμόζεται κανόνας διακοπής της θεραπείας (stopping rule). Ως εκ τούτου, η δαπάνη στο στάδιο της PFS εφαρμόζεται συνεχώς για όσο χρονικό διάστημα οι ασθενείς παραμένουν σε αυτό το στάδιο. Με την εξέλιξη της νόσου, οι ασθενείς μεταβαίνουν στην επόμενη κατάσταση υγείας (PD) και λαμβάνουν τα αντίστοιχα σχήματα δεύτερης γραμμής (μονοθεραπεία gemcitabine ή FOLFIRINOX). Όπως επισημάνθηκε προηγουμένως, το κόστος των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (Α.Ε.) δεν επιμερίζεται σε κάθε κύκλο, αλλά ενσωματώνεται στο μοντέλο ως εφάπαξ κόστος κατά την έναρξη της θεραπείας στο στάδιο PFS. Ομοίως, το κόστος φροντίδας τελικού σταδίου (end-of-life care), όπως προσδιορίστηκε στην υποενότητα της διαχείρισης νόσου, παραμένει σταθερό και προστίθεται στην ανάλυση εφάπαξ για κάθε ασθενή που καταλήγει. Το συγκεκριμένο ενιαίο πλαίσιο κοστολόγησης εφαρμόζεται καθ' όλη τη διάρκεια του χρονικού ορίζοντα του μοντέλου (1 έως 360 κύκλοι), με τα ποσά να σταθμίζονται σε κάθε κύκλο βάσει του ποσοστού των ασθενών που παραμένουν στην αντίστοιχη κατάσταση υγείας, σύμφωνα με τις ανακατασκευασμένες καμπύλες επιβίωσης.

Πίνακας 12: Συνολικό κόστος ανά ασθενή

	Nalirifox		Nab-P + Gem	
	PFS	PD	PFS	PD
Κύκλοι Θεραπείας	0-360	0-360	0-360	0-360
Κόστος θεραπείας	€ 3.612,78	€ 158,98	€ 1.252,63	€ 436,59
Κόστος χορήγησης	€ 120,00	€ 180,00	€ 180,00	€ 120,00
Κόστος διαχείρισης	€ 152,44	€ 301,85	€ 152,44	€ 301,85
Κόστος διαχείρισης Α.Ε.	€ 1.039,00	€ 0,00	€ 1.124,96	€ 0,00
Συνολικό κόστος ανά κύκλο/ασθενή	€ 4.924,22	€ 640,83	€ 2.710,03	€ 858,44

3.8 Εκτίμηση του δείκτη ICER

Ο δείκτης του Λόγου Πρόσθετου Κόστους-Αποτελεσματικότητας (**Incremental Cost-Effectiveness Ratio - ICER**) αποτελεί το κεντρικό μέγεθος της αξιολόγησης, καθώς ποσοτικοποιεί την οικονομική επιβάρυνση που απαιτείται για την επίτευξη μιας πρόσθετης μονάδας κλινικού οφέλους (QALY) κατά τη σύγκριση των υπό μελέτη θεραπευτικών σχημάτων.

Η παρούσα εκτίμηση βασίστηκε στη δομή του Διαχωρισμένου Μοντέλου Επιβίωσης (Partitioned Survival Model), το οποίο προσομοιώθηκε για χρονικό ορίζοντα 360 μηνών, ώστε να καλύψει το πλήρες εύρος της επιβίωσης των ασθενών. Σε κάθε κύκλο ανάλυσης, το συνολικό κόστος και το συνολικό κλινικό όφελος (σε QALYs) προέκυψαν από το γινόμενο του αριθμού των ασθενών που κατανέμονταν σε κάθε κατάσταση υγείας (PFS, PD, Θάνατος) επί το αντίστοιχο κόστος και τη χρησιμότητα της κατάστασης αυτής. Για τον προσδιορισμό της παρούσας αξίας των μελλοντικών αποτελεσμάτων, εφαρμόστηκε ετήσιο επιτόκιο προεξόφλησης 3,5% τόσο για τις δαπάνες όσο και για τα κλινικά αποτελέσματα.

Στον Πίνακα 15 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της **βασικής ανάλυσης** (base case scenario). Το συνολικό μέσο κόστος ανά ασθενή για το σχήμα NALIRIFOX ανέρχεται σε 53.402,29 €, ενώ για την ομάδα ελέγχου (nab-paclitaxel/gemcitabine) διαμορφώνεται στα 26.380,53 €. Παράλληλα, παρατηρείται διαφορά στην κλινική αποτελεσματικότητα, με το σχήμα NALIRIFOX να επιτυγχάνει 1,19 QALYs, έναντι 0,94 QALYs της ομάδας ελέγχου. Από τον υπολογισμό της διαφοράς κόστους και QALYs ανάμεσα στις δύο ομάδες, προκύπτει ότι ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) είναι ίσος με **108.992,57€/QALY**.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα βασικής ανάλυσης (base-case scenario)

Θεραπεία	LYs	QALYs	Κόστος
Nalirifox	1,55	1,19	53.402,26 €
Nab-P+Gem	1,23	0,94	26.380,53 €
Διαφορά	0,32	0,25	27.021,73 €
ICER	85.492,21 €/Υ	108.992,57 €/QALY	

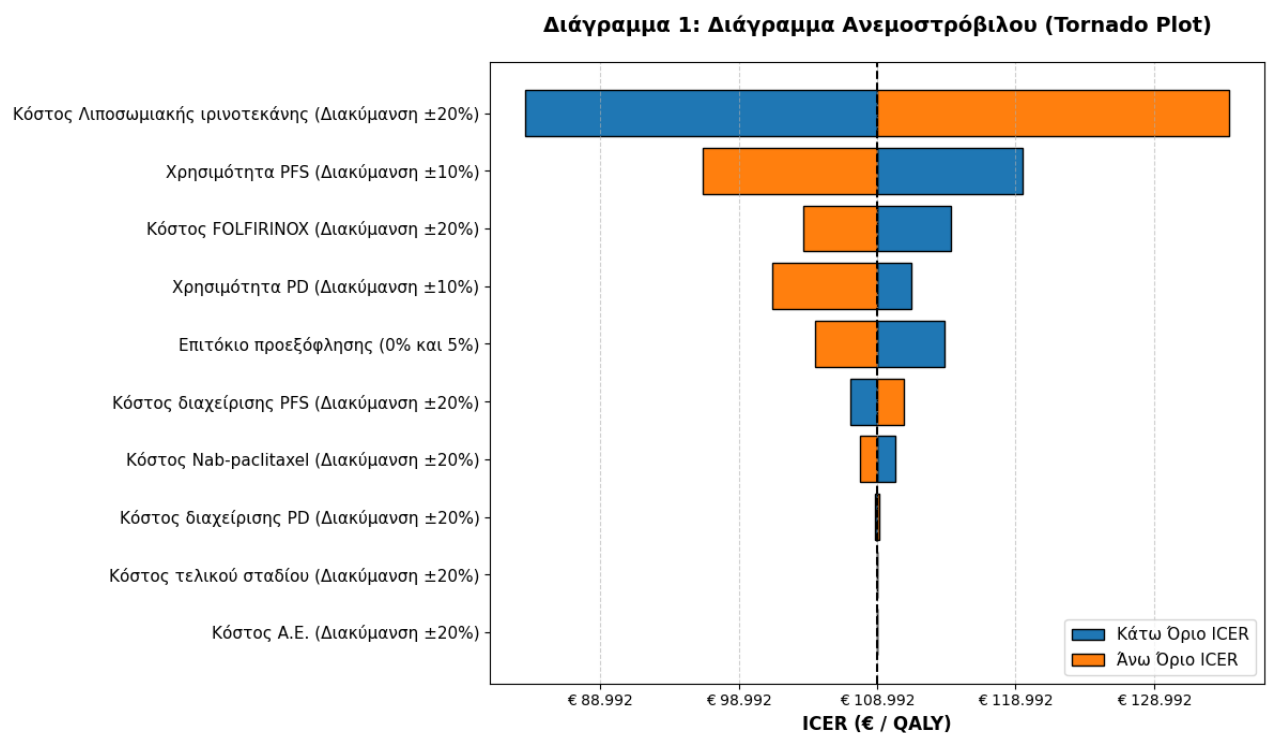
Με βάση τα σημερινά δεδομένα, δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένο όριο κόστους αποτελεσματικότητας για προγράμματα υγείας. Στο Ηνωμένο Βασίλειο το θεσμοθετημένο όριο κόστους-αποτελεσματικότητας σύμφωνα με το NICE είναι 25.000-35.000€/QALY. Στη χώρα μας, η συνηθέστερη προσέγγιση βασίζεται στο κατά κεφαλήν ΑΕΠ και προσδιορίζεται ως 1-3 φορές η τιμή του (Tzanetakos, Gourzoulidis, 2023). Με βάση τα τελευταία στοιχεία της Eurostat, το κατά κεφαλήν ΑΕΠ της Ελλάδας για το έτος 2025 ανέρχεται στα 19.400€ (Eurostat,2026). Κατά συνέπεια, το όριο κόστους αποτελεσματικότητας κυμαίνεται μεταξύ **19.400€ και 58.200€**. Σύμφωνα με αυτό το εύρος τιμών, **ο δείκτης ICER της παρούσας μελέτης είναι πλήρως εκτός αποδεκτών ορίων**.

3.9 Ανάλυση ευαισθησίας

Η ανάλυση ευαισθησίας διενεργήθηκε με σκοπό να ελεγχθεί η αξιοπιστία και η στιβαρότητα του βασικού αποτελέσματος (base-case scenario) έναντι των αβεβαιοτήτων που ενυπάρχουν στα δεδομένα του μοντέλου. Η μεθοδολογία αυτή επιτρέπει τον εντοπισμό των παραμέτρων (π.χ. διακυμάνσεις στο κόστος των φαρμάκων, στο κόστος διαχείρισης, στις τιμές χρησιμότητας και στο επιτόκιο προεξόφλησης) που ασκούν τη μεγαλύτερη επιρροή στο τελικό αποτέλεσμα. Η αποτύπωση αυτών των αβεβαιοτήτων καθοδηγεί τους φορείς λήψης αποφάσεων, καθώς παρέχει μια σαφή εικόνα για τα περιθώρια διακύμανσης του δείκτη ICER σε εναλλακτικά σενάρια.

Στην παρούσα αξιολόγηση, εφαρμόστηκε **Μονοπαραγοντική Ανάλυση Ευαισθησίας (One-Way Sensitivity Analysis)**. Κατά τη διαδικασία αυτή, κάθε παράμετρος εισόδου μεταβλήθηκε μεμονωμένα μεταξύ ενός προκαθορισμένου κατώτερου και ανώτερου ορίου, ενώ ταυτόχρονα όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές παρέμεναν σταθερές στις βασικές τους τιμές. Για τις παραμέτρους του κόστους ελέγχθηκε διακύμανση της τάξης του **±20%**, ενώ για τις παραμέτρους της χρησιμότητας των καταστάσεων υγείας εφαρμόστηκε διακύμανση **±10%**. Παράλληλα, το επιτόκιο προεξόφλησης ελέγχθηκε στις οριακές τιμές του **0% και 5%**.

Κάθε φορά που τροποποιούνταν ένας από τους παραπάνω παράγοντες, καταγραφόταν η νέα προκύπτουσα τιμή του Λόγου Πρόσθετου Κόστους-Αποτελεσματικότητας (ICER). Η οπτικοποίηση της σχετικής επίδρασης της κάθε παραμέτρου στον δείκτη ICER, ταξινομημένη από τη μεγαλύτερη προς τη μικρότερη, παρουσιάζεται στο Διάγραμμα Tornado που ακολουθεί.



Διάγραμμα 11: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Tornado diagram

Είναι σαφές ότι τη μεγαλύτερη επίδραση στον δείκτη ICER έχει η τιμή της λιποσωμιακής ιρινοτεκάνης, η οποία αποτελεί το κύριο δραστικό συστατικό του NALIRIFOX και έχει υψηλό κόστος. Συγκεκριμένα **μείωση 20%** στην τιμή της ιρινοτεκάνης οδήγησε στην ελάχιστη τιμή του δείκτη στα **79.392,54€/QALY** ενώ αντίστοιχα **αύξηση 20%** οδήγησε σε αύξηση του δείκτη στα **155.286,57€/QALY**.

Ακολουθεί η παράθεση των διαφόρων σεναρίων που εφαρμόστηκαν στο μοντέλο μεταβάλλοντας τους εξής παράγοντες: **τιμή nalirifox, ποσοστό προεξόφλησης, τιμές χρησιμότητας.**

Πίνακας 14: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Σενάριο 1

Ανάλυση ευαισθησίας με 25% μείωση στην τιμή του Nalirifox				
Θεραπεία	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER
Nalirifox	44.843,96€	1,19	1,55	
Gem-Nab	26.380,53€	0,94	1,23	
Διαφορά	18.463,43€	0,25	0,32	
ICER		74.472,56€/QALY	58.415,21€/Y	-31,67%

Πίνακας 15: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Σενάριο 2

Ανάλυση ευαισθησίας με 50% μείωση στην τιμή του Nalirifox				
Θεραπεία	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER
Nalirifox	36.285,58€	1,19	1,55	
Gem-Nab	26.380,53€	0,94	1,23	
Διαφορά	9.905,05€	0,25	0,32	
ICER		39.952,17€/QALY	31.337,91€/Y	-63,34%

Στο πρώτο σενάριο εξετάστηκε η μείωση κατά 25% στην τιμή του NALIRIFOX. Η παρέμβαση αυτή επέφερε σημαντική μείωση του δείκτη ICER κατά 31,67%, διαμορφώνοντάς τον στα 74.472,56 €/QALY. Ωστόσο, παρά τη δραστική ποσοστιαία βελτίωση, ο δείκτης παραμένει εκτός του αποδεκτού θεωρητικού ορίου των 58.200 € που τίθεται για το ελληνικό σύστημα υγείας. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει αντικειμενικά ότι μια έκπτωση 25% δεν επαρκεί για να καταστήσει τη θεραπεία αποδοτική. Ωστόσο μια πιο επιθετική μείωση της τάξης του 50% οδηγεί σε κάθετη πτώση του δείκτη ICER κατά 63,34%. Με τιμή 39.952,17 €/QALY, η θεραπεία NALIRIFOX τοποθετείται εντός του εύρους αποδοτικότητας.

Πίνακας 16: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Σενάριο 3

Ανάλυση ευαισθησίας με 1,5% ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης				
Θεραπεία	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER
Nalirifox	54.624,19€	1,26	1,64	
Gem-Nab	27.022,68€	0,98	1,28	
Διαφορά	27.601,51€	0,28	0,35	
ICER		99.798,68€/QALY	77.809,84€/Y	-8,44%

Πίνακας 17: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Σενάριο 4

Ανάλυση ευαισθησίας με 5% ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης				
Θεραπεία	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER
Nalirifox	52.585,94€	1,15	1,49	
Gem-Nab	25.957,03€	0,92	1,2	
Διαφορά	26.628,90€	0,23	0,29	
ICER		115.509,27€/QALY	90.984,75€/Y	5,98%

Η μεταβολή του ετήσιου ποσοστού προεξόφλησης από 3,5% σε 1,5% και κατόπιν σε 5% συνοδεύτηκε με μια μικρή μείωση και μικρή αύξηση του δείκτη αντιστοίχως. Συνεπώς το μοντέλο δεν είναι ευαίσθητο σε μακροοικονομικές παραμέτρους προεξόφλησης, κυρίως λόγω της φύσης της νόσου, όπου η επιβίωση, και συνεπώς η συσσώρευση κόστους-οφέλους, εξελίσσεται σε βραχύ χρονικό ορίζοντα.

Πίνακας 18: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας – Σενάριο 5

Ανάλυση ευαισθησίας με χαμηλότερες τιμές χρησιμότητας				
Θεραπεία	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER
Nalirifox	53.402,26€	1,09	1,55	
Gem-Nab	26.380,53€	0,87	1,23	
Διαφορά	27.021,73€	0,23	0,32	
ICER		119.138,39€/QALY	85.492,21€	9,31%

Το τελευταίο σενάριο εξετάζει μια πιο συντηρητική προσέγγιση ως προς την ποιότητα ζωής των ασθενών, υποθέτοντας ταυτόχρονα χαμηλότερες τιμές χρησιμότητας και για τα δύο θεραπευτικά σκέλη. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές 0,74 για την χρησιμότητα PFS και 0,67 για τη χρησιμότητα PD. Η σχετική αυτή μείωση του κλινικού οφέλους προκάλεσε μια σχετικά μικρή αύξηση του δείκτη ICER κατά 9,31%.

Συμπερασματικά, ότι ο παράγοντας που επηρεάζει περισσότερο την τιμή του δείκτη ICER είναι η τιμή του NALIRIFOX. Υπολογίστηκε ότι για να μεταβεί η θεραπεία σε κατάσταση οριακά αποδοτική για τα δεδομένα της Ελλάδας (ICER 58.200€/QALY) θα πρέπει η τιμή του φαρμάκου να **μειωθεί** δραστικά, κατά **36,79%**.

4 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Συζήτηση - Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων Nalirifox και Nab Paclitaxel-Gemcitabine για την θεραπεία του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος (mPDAC). Μελετήθηκε το αναμενόμενο κόστος σε συνάρτηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της κάθε θεραπευτικής επιλογής. Τα δεδομένα αντλήθηκαν από την κλινική μελέτη NAPOLI-3 κατά την οποία μελετήθηκε το κλινικό προφίλ του Nalirifox έναντι του σχήματος Nab Paclitaxel-Gemcitabine ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το mPDAC. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης, η ομάδα θεραπείας παρουσίασε βελτίωση στη συνολική επιβίωση αλλά και στο διάστημα χωρίς εξέλιξη της νόσου.

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε υπό την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας και συμπεριλήφθηκαν μόνο οι άμεσες δαπάνες σε δημόσιες δομές. Υπολογίστηκαν το προσδόκιμο επιβίωσης (LYs) και τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Ως τιμές χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία (0,81 για PFS και 0,73 για PD). Το ποσοστό προεξόφλησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν 3,5%. Κατασκευάστηκε ένα Διαχωρισμένο Μοντέλο Επιβίωσης (PSM) χρονικού ορίζοντα 360 μηνών, ώστε να προσεγγιστούν με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια οι πραγματικές συνθήκες.

Η βασική ανάλυση οδήγησε υπολογισμό της διαφοράς στο συνολικό κόστος της τάξεως του 27.021,73€ και στα κερδισμένα QALYs στα 0,25 και ο λόγος πρόσθετου κόστους οφέλους ICER εκτιμήθηκε στα 108.992,57€/QALY. Στην Ελλάδα, λόγω μη ορισμού συγκεκριμένου threshold κόστους-αποτελεσματικότητας, το όριο προσεγγίζεται με βάση το κατά κεφαλήν ΑΕΠ (19.400 - 58.200). Χρησιμοποιώντας λοιπόν αυτή τη μέθοδο, η επιλογή του NALIRIFOX κρίνεται **μη αποδοτική**. Ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει τον δείκτη ICER αποδείχτηκε η τιμή της λιποσωμιακής ιρινοτεκάνης, βασικού συστατικού του σχήματος NALIRIFOX. Μάλιστα, υπολογίστηκε ότι **για να θεωρηθεί το σκεύασμα οριακά αποδοτικό** (τιμή ICER 58.200€/QALY) θα πρέπει η τιμή του να μειωθεί κατά **36,79%**.

4.1 Σύγκριση με άλλες μελέτες

Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του σχήματος NALIRIFOX για θεραπεία πρώτης γραμμής mPDAC στην Ελλάδα εξετάζεται πρώτη φορά από την παρούσα μελέτη. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτής της εργασίας, το NALIRIFOX θα μπορούσε

να αποτελέσει μια οικονομικά αποδοτική επιλογή έναντι του σχήματος nab-paclitaxel συν gemcitabine (GemNab) αποκλειστικά με μια σημαντική μείωση της τιμής του φαρμάκου.

Έπειτα από βιβλιογραφική ανασκόπηση, εντοπίστηκαν δύο πρόσφατες μελέτες ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας του NALIRIFOX για την ίδια ένδειξη, αμφότερες υπό την οπτική του Αμερικανικού Συστήματος Υγείας. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών συμφωνούν μεταξύ τους, αλλά και με τα ευρήματα της παρούσας εργασίας, υποδεικνύοντας ότι το NALIRIFOX στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών παρέχει μεν κλινικό πλεονέκτημα, αλλά δεν αποτελεί μια ξεκάθαρα οικονομικά αποδοτική παρέμβαση με τις τρέχουσες τιμές. Ειδικότερα, η μελέτη των Liu et al. (2025) συμπέρανε ότι, βάσει των δεδομένων της μελέτης NAPOLI-3, το NALIRIFOX υπερβαίνει, έστω και οριακά, το υψηλότερο συμβατικό όριο προθυμίας πληρωμής στις ΗΠΑ. Παράλληλα, αναδείχθηκε ότι το θεραπευτικό σχήμα καθίσταται αποδοτικό αποκλειστικά σε σενάρια όπου το όριο προθυμίας πληρωμής αυξάνεται δραματικά ή όταν εφαρμόζεται ουσιαστική έκπτωση στην τιμή του φαρμάκου. Στο ίδιο ακριβώς συμπέρασμα κατέληξε και η ανάλυση των Shao et al. (2024), η οποία επιβεβαίωσε ότι το NALIRIFOX δεν είναι αποδοτικό σε συμβατικά αμερικανικά όρια και ότι το κόστος της λιποσωμιακής ιρινοτεκάνης αποτελεί τον πλέον καθοριστικό παράγοντα για τον δείκτη ICER. Μάλιστα, η ανάλυσή τους απέδειξε ότι απαιτείται υποχρεωτική μείωση της τάξης του 14,8% στην τιμή της λιποσωμιακής ιρινοτεκάνης, προκειμένου η παρέμβαση να ικανοποιήσει τα κριτήρια κόστους-αποτελεσματικότητας. Τέλος, σε επίπεδο ρυθμιστικών αρχών και αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας (HTA), η διαπίστωση της χαμηλής οικονομικής αποδοτικότητας ενισχύεται από την επίσημη απόφαση του NICE. Ο οργανισμός δεν συνέστησε την αποζημίωση της λιποσωμιακής ιρινοτεκάνης, καθώς ο εκτιμώμενος δείκτης ICER (άνω των £100.000/QALY) κρίθηκε πολύ υψηλότερος από όριο κόστους-αποτελεσματικότητας του NHS.

4.2 Περιορισμοί

Κατά τη συζήτηση των ευρημάτων, οφείλουν να ληφθούν υπόψη οι εγγενείς περιορισμοί στην μελέτη. Τα QALYs ως μονάδα μέτρησης της αποτελεσματικότητας έχει δεχθεί κριτική ότι ενδέχεται να υποτιμά την αξία της ζωής σε νοσήματα με περιορισμένο όφελος επιβίωσης, όπως ο μεταστατικός καρκίνος, λειτουργώντας δυνητικά μεροληπτικά στη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, το QALY παραμένει ένα ευρέως αναγνωρισμένο και πολύτιμο εργαλείο για τις φαρμακοοικονομικές αξιολογήσεις.

Ένας επιπλέον κρίσιμος περιορισμός αφορά τη χρήση δεδομένων από κλινικές δοκιμές. Στις κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς τείνουν να είναι νεότεροι και να έχουν ανώτερη λειτουργική κατάσταση (performance status) σε σύγκριση με τον ευρύτερο πληθυσμό των ασθενών στην πραγματική κλινική πρακτική. Επίσης, τα αναλυτικά μοντέλα συχνά

βασίζονται στην υπόθεση ότι χορηγείται η πλήρης δόση σε κάθε κύκλο, αγνοώντας ότι στην πραγματικότητα οι ασθενείς συχνά απαιτούν μειώσεις της δόσης ή τερματίζουν πρόωρα τη θεραπεία λόγω τοξικότητας. Αυτή η απόκλιση ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση τόσο του πραγματικού κόστους όσο και των παραγόμενων QALYs.

Αναφορικά με τις τιμές χρησιμότητας που ενσωματώνονται στα μοντέλα, αυτές συχνά δεν αντλούνται απευθείας από την αντίστοιχη κλινική δοκιμή αλλά από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, γεγονός που μπορεί να εισαγάγει σφάλματα ή μεροληψία. Η χρήση τιμών από εξωτερικές πηγές ενδέχεται να μην αντανακλά πλήρως την πραγματική ποιότητα ζωής και την εμπειρία του συγκεκριμένου πληθυσμού.

Επιπλέον, η ερμηνεία των φαρμακοοικονομικών δεικτών οφείλει να γίνεται με γνώμονα τις ιδιαιτερότητες της εκάστοτε νόσου. Στο πλαίσιο του ελληνικού συστήματος υγείας, τα όρια προθυμίας πληρωμής που βασίζονται στο κατά κεφαλήν ΑΕΠ αποτελούν δείκτες αναφοράς και όχι θεσμοθετημένα κανονιστικά όρια. Ειδικότερα σε ογκολογικά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση και αποτελούν υψηλή ανεκπλήρωτη ιατρική ανάγκη, η αυστηρή προσκόλληση σε οικονομετρικά κριτήρια ενδέχεται να αποτελέσει ανασταλτικό παράγοντα για την πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες. Κατά συνέπεια, οι εν λόγω δείκτες οφείλουν να λειτουργούν ως υποστηρικτικά εργαλεία στο πλαίσιο μιας ευρύτερης διαδικασίας αξιολόγησης.

4.3 Συμπεράσματα

Στο εξαιρετικά δυσμενές κλινικό τοπίο του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος (mPDAC), η εισαγωγή νέων συνδυαστικών σχημάτων συνιστά ένα κρίσιμο βήμα. Παρά την κλινική πρόοδο που προσφέρει η θεραπευτική επιλογή του NALIRIFOX, η εισαγωγή του συνοδεύεται από σημαντική αύξηση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του μοντέλου, το NALIRIFOX δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή στις τρέχουσες τιμές. Το κόστος της λιποσωμιακής ιρινοτεκάνης, αποτελεί τον κύριο παράγοντα που διαμορφώνει τον δείκτη ICER. Η μείωση της τιμής της λιποσωμιακής ιρινοτεκάνης αποτελεί αναγκαία συνθήκη προκειμένου το σχήμα NALIRIFOX να καταστεί οικονομικά αποδοτικό. Εφαρμόζοντας αναπροσαρμογές στην τιμολόγηση, μπορεί να εξισορροπηθεί η εξασφάλιση της πρόσβασης στη θεραπεία για τους ασθενείς με την αποφυγή υπέρμετρης οικονομικής επιβάρυνσης των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης.

Η μέθοδος της οικονομικής αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για τον εξορθολογισμό της χρήσης των περιορισμένων υγειονομικών πόρων και τη χάραξη πολιτικών. Θα πρέπει βέβαια πέρα από την οικονομική επιβάρυνση και τα αυστηρά οικονομετρικά κριτήρια, να αξιολογείται και το κλινικό και κοινωνικό

όφελος με γνώμονα την εξασφάλιση ισοτιμίας και αξιοπρέπειας των ασθενών στην πρόσβαση στην υγεία.

Παράρτημα

Τιμές φαρμάκων – Δελτίο τιμών φαρμάκων 03/2026

Δραστική ουσία	Προϊόν	Νοσοκομειακή τιμή	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
IRINOTECAN	ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL C/S.SOL.IN 4.3MG/ML 1 VIAL x10 ML	722,65 €	LES LABORATOIRES SERVIER FRANCE
OXALIPLATIN	OXALIPLATIN/TEVA C/S.SOL.IN 5MG/ML BTx1VIALx100MG/20ML	41,40 €	TEVA PHARMA B.V., HAARLEM, THE NETHERLANDS
	OXALIPLATIN/TEVA C/S.SOL.IN 5MG/ML BTx1VIALx50MG/10ML	20,71 €	TEVA PHARMA B.V., HAARLEM, THE NETHERLANDS
	OXALIZOR C/S.SOL.IN 5MG/ML BTx1 (VIALx10 ML)	20,71 €	VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
	OXALIZOR C/S.SOL.IN 5MG/ML BTx1 (VIALx20 ML)	41,40 €	VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
	OXAVIATIN C/S.SOL.IN 5MG/ML BTx1VIALx10ML	20,71 €	BIANEΞ Α.Ε. ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΜΠΟΡΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ-ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗ-ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΑΥΤΙΛΙΑΚΗ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. BIANEΞ Α.Ε.
	OXAVIATIN C/S.SOL.IN 5MG/ML BTx1VIALx20ML	41,40 €	BIANEΞ Α.Ε. ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΜΠΟΡΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ-ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗ-ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΑΥΤΙΛΙΑΚΗ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. BIANEΞ Α.Ε.
	OXAVIATIN C/S.SOL.IN 5MG/ML BTx1VIALx40ML	77,60 €	BIANEΞ Α.Ε. ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΜΠΟΡΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ-ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗ-ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΑΥΤΙΛΙΑΚΗ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. BIANEΞ Α.Ε.
FLUOROURACIL	FLUOROURACIL/OPUS INJ.SO.INF 50MG/ML Bottle (τύπου I) x 100 ml	14,88 €	OPUS MATERIA ΕΠΕ

	FLUOROURACIL/ANABIOSIS INJ.SO.INF 50MG/ML BTx1 VIAL x100 ml	14,88 €	ΑΝΑΒΙΩΣΙΣ ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ, ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Δ.Τ. ΑΝΑΒΙΩΣΙΣ Α.Ε., ΕΛΛΑΔΑ
FOLINIC ACID	CALCIUM FOLINATE/PHARMAZAC INJ.SOL 200MG/20ML VIAL BT x1 VIAL x20ML	7,69 €	ΦΑΡΜΑΖΑΚ ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. PHARMAZAC ΑΕ
	VERAVORIN INJ.SOL 200MG/20ML BTX1VIALX20ML	7,69 €	ΚΟΠΕΡ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ/COOPER PHARMACEUTICALS S.A. Δ.Τ. ΚΟΠΕΡ Α.Ε./COOPER S.A, ΕΛΛΑΔΑ
GEMCITABINE	DEMOZAR PD.SOL.INF 1000MG/VIAL BTx1 VIAL	32,49 €	DEMO ABEE
	DEMOZAR PD.SOL.INF 200MG/VIAL BTx1 VIAL	7,14 €	DEMO ABEE
	GEMCIPEN PD.SOL.INF 1000MG/VIAL BTx1VIAL	32,49 €	ΕΝΟΡΑΣΙΣ ΑΕ
	GEMCIPEN PD.SOL.INF 200MG/VIAL BTx1VIAL	7,40 €	ΕΝΟΡΑΣΙΣ ΑΕ
	GEMCITABINE/ACCORD C/S.SOL.IN 100MG/ML BTx1VIALx10ML	13,76 €	ACCORD HEALTHCARE S.L.U., SPAIN
	GEMCITABINE/ACCORD C/S.SOL.IN 100MG/ML BTx1VIALx20ML	27,84 €	ACCORD HEALTHCARE S.L.U., SPAIN
	GEMCITABINE/ACCORD C/S.SOL.IN 100MG/ML BTx1VIALx2ML	3,78 €	ACCORD HEALTHCARE S.L.U., SPAIN
	GEMLAG PD.SOL.INF 1000MG/VIAL BTx1VIAL	32,49 €	ΑΡΗΤΗ Α.Ε.
	GEMLAG PD.SOL.INF 200MG/VIAL BTx1VIAL	7,40 €	ΑΡΗΤΗ Α.Ε.
	GEMNIL PD.SOL.INF 1000MG/VIAL BT x 1 GLASS VIAL	32,49 €	ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε. ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΜΠΟΡΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ- ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗ- ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΑΥΤΙΛΙΑΚΗ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.

	GEMNIL PD.SOL.INF 200MG/VIAL BT x 1 GLASS VIAL	7,40 €	BIANEΞ A.E. ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΜΠΟΡΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ- ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗ- ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΑΥΤΙΛΙΑΚΗ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. BIANEΞ A.E.
	GENVIR PD.SOL.INF 1G/VIAL BT x 1 VIAL	32,49 €	VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
	GENVIR PD.SOL.INF 200MG/VIAL BT x 1 VIAL	7,40 €	VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
PACLITAXEL	ABRAXANE PD.DIS.INF 5MG/ML VIALx 100MG	176,18 €	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG, IRELAND
	BIOTAXEL C/S.SOL.IN 6MG/1ML BTx1 VIAL (30 mg) x5 ML (MONODOSE)	17,24 €	MEDICUS A.E.
	PACLITAXEL/HOSPIRA C/S.SOL.IN 6MG/ML BTx1 VIALx16,7 ML	48,98 €	PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
	PACLITAXEL/HOSPIRA C/S.SOL.IN 6MG/ML BTx1 VIALx25 ML	99,61 €	PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
	PACLITAXEL/HOSPIRA C/S.SOL.IN 6MG/ML BTx1 VIALx5 ML	17,24 €	PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
	PATAXEL C/S.SOL.IN 6MG/1ML BTx1VIAL(100mg) x 16,7 ML (MULTIDOSE)	48,98 €	BIANEΞ A.E. ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΜΠΟΡΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ- ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗ- ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΑΥΤΙΛΙΑΚΗ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. BIANEΞ A.E.
	PATAXEL C/S.SOL.IN 6MG/1ML BTx1VIAL(300mg) x 50 ML (MULTIDOSE)	129,93 €	BIANEΞ A.E. ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΜΠΟΡΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ- ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗ- ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΑΥΤΙΛΙΑΚΗ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. BIANEΞ A.E.
	PATAXEL C/S.SOL.IN 6MG/1ML BTx1VIAL(30mg) x 5 ML (MONODOSE)	17,24 €	BIANEΞ A.E. ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΜΠΟΡΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ- ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗ- ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΑΥΤΙΛΙΑΚΗ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. BIANEΞ A.E.
	PAXENE PACLITAXEL C/S.SOL.IN 6MG/ML BTx1 (VIALx 5 ML)	17,24 €	TEVA GMBH, GERMANY

	PAXENE PACLITAXEL C/S.SOL.IN 6MG/ML BTx1 (VIALx16, 7ML)	48,98 €	TEVA GMBH, GERMANY
	PAZENIR PD.DIS.INF 5MG/ML BTx1 vial x100 mg	113,07 €	RATIOPHARM GMBH, DEUTSCHLAND
IRINOTECAN	CAMPTO C/S.SOL.IN 20MG/ML VIAL BTx 1 VIAL x 5ML (PP BOTTLE)	35,95 €	PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
	CAMPTO C/S.SOL.IN 20MG/ML VIAL BTx1 VIAL x2 ML (PP BOTTLE)	13,35 €	PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
	IRICAN C/S.SOL.IN 20MG/ML BTx1 (VIALx5ML)	23,37 €	APHTH Α.Ε.
	IRINOCAN C/S.SOL.IN 20MG/1ML BTx1 VIAL x2ML	8,68 €	DEMO ABEE
	IRINOCAN C/S.SOL.IN 20MG/1ML BTx1 VIALx5ML	23,37 €	DEMO ABEE
	IRINOTECAN/ACCORD C/S.SOL.IN 20MG/ML BTx1 VIAL x15ML	70,12 €	ACCORD HEALTHCARE S.L.U., SPAIN
	IRINOTECAN/ACCORD C/S.SOL.IN 20MG/ML BTx1 VIAL x2ML	8,68 €	ACCORD HEALTHCARE S.L.U., SPAIN
	IRINOTECAN/ACCORD C/S.SOL.IN 20MG/ML BTx1 VIAL x5ML	23,37 €	ACCORD HEALTHCARE S.L.U., SPAIN
	IRINOTECAN/VIATRIS C/S.SOL.IN 20MG/ML BT x 1 VIAL x 2 ML	8,68 €	VIATRIS LIMITED, IRELAND
	IRINOTECAN/VIATRIS C/S.SOL.IN 20MG/ML BT x 1 VIAL x 5 ML	23,37 €	VIATRIS LIMITED, IRELAND
	IRINOTECAN/VIATRIS C/S.SOL.IN 20MG/ML BT x 15 ml amber glass vial (300 mg/15 ml)	70,12 €	VIATRIS LIMITED, IRELAND
	IRITEC C/S.SOL.IN 100MG/5ML BT x 1 VIAL	23,37 €	BIANE Α.Ε. ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΜΠΟΡΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ- ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗ- ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΑΥΤΙΛΙΑΚΗ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. BIANE Α.Ε.

	IRITEC C/S.SOL.IN 40MG/2ML BT x 1 VIAL	8,68 €	BIANEΞ A.E. ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΜΠΟΡΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ- ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗ- ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΑΥΤΙΛΙΑΚΗ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. BIANEΞ A.E.
	MIZANTRONE C/S.SOL.IN 20MG/ML BT x 1 VIAL x 2 ML	8,68 €	VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
	MIZANTRONE C/S.SOL.IN 20MG/ML BT x 1 VIAL x 5 ML	23,37 €	VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
	MIZANTRONE C/S.SOL.IN 20MG/ML BT x 1 VIAL x 15 ML	70,12 €	VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Κόστος ιατρικών πράξεων ΕΟΠΥΥ

Αιματολογικές Εξετάσεις	
Ιατρική Πράξη / Εξέταση	Ασφαλιστική Τιμή / Κόστος (€)
Γενική Αίματος	€2,88
Φερριτίνη Ορού	€9,51
Εξέταση αίματος για ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ)	€1,76
Σίδηρος ορού (Fe)	€3,43
Δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ)	€1,50
Σύνολο Αιματολογικών	€19,08

Βιοχημικές Εξετάσεις	
Ιατρική Πράξη / Εξέταση	Ασφαλιστική Τιμή / Κόστος (€)
Αλβουμίνη ορού	€4,00
Κρεατινίνη	€4,05
Ουρία	€2,26
Ουρικό Οξύ	€2,88
Νάτριο	€5,22
Μαγνήσιο Ορού	€3,00
Κάλιο	€5,22
Ασβέστιο ορού	€4,05
Προσδιορισμός στο αίμα χολερυθρίνης (BIL)	€2,88
Τριγλυκερίδια αίματος	€4,49
LDH	€4,75
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HBA1C)	€7,16
Σάκχαρο	€2,26

Καμπύλη Σακχάρου	€5,22
TSH	€20,54
Αλκαλική φωσφατάση αίματος (ALP)	€5,02
Τρανσαμινάσες αίματος (SGPT)	€4,49
Τρανσαμινάσες αίματος (SGOT)	€4,49
γgt	€5,02
Βιταμίνη Β-12	€15,29
Προσδιορισμός στο αίμα ολικών λευκωμάτων και διαχωρισμός αυτών (χρωματομετρικώς)	€5,22
Σύνολο Βιοχημικών	€117,51

Πηγή: Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωση Βιβλιογραφία

American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2020). Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 38(27), 3217-3230.

Barton, P., Bryan, S., & Robinson, S. (2004). Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *Journal of Health Services Research & Policy*, 9(4), 240-248.

Baumol, W. J. (1993). Health care, education and the cost disease: A looming crisis for public choice. In *The next twenty-five years of public choice* (pp. 17-28). Springer.

Baumol, W. J. (2012). *The cost disease: Why computers get cheaper and health care doesn't*. Yale University Press.

Berrios K, Burum A, Jeong E, Zhong L. Is adding ribociclib to fulvestrant cost-effective in treating postmenopausal women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer? A US payer perspective cost utility analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022 Nov;28(11):1282-1291. doi: 10.18553/jmcp.2022.28.11.1282. PMID: 36282933; PMCID: PMC10373030.

Braendle, T., & Colombier, C. (2016). What drives public health care expenditure growth? Evidence from Swiss cantons, 1970–2012. *Health Policy*, 120(9), 1051-1060.

Brazier, J., Ratcliffe, J., Salomon, J. A., & Tsuchiya, A. (2017). *Measuring and valuing health benefits for economic evaluation*. Oxford University Press.

Breyer, F., Costa-Font, J., & Felder, S. (2010). Ageing, health, and health care. *Oxford Review of Economic Policy*, 26(4), 674-690.

Briggs, A., Sculpher, M., & Claxton, K. (2006). *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press.

Brouwer, W. B., Niessen, L. W., Postma, M. J., & Rutten, F. F. (2005). Need for differential discounting of costs and health effects in cost effectiveness analyses. *BMJ*, 331(7513), 446-448.

Brown, G. C., & Brown, M. M. (2010). Value-based medicine and pharmacoeconomics. In *Retinal Pharmacotherapy* (pp. 356-361). W.B. Saunders.

Byford, S., & Raftery, J. (1998). Perspectives in economic evaluation. *BMJ (Clinical research ed.)*, 316(7145), 1529–1530.

Cao, Q., et al. (2016). Continuous-time semi-Markov models in health economic decision making. *Medical Decision Making*, 36(1), 59-71.

Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, Devlin N, Smith PC, Sculpher M. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess.* 2015 Feb;19(14):1-503, v-vi. doi: 10.3310/hta19140. PMID: 25692211; PMCID: PMC4781395.

Cohen, J. T., Neumann, P. J., & Weinstein, M. C. (2008). Does preventive care save money? Health economics and the presidential candidates. *The New England Journal of Medicine*, 358(7), 661-663.

Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., Ben Abdelghani, M., Wei, A. C., Raoul, J. L., ... & Bachet, J. B. (2018). FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (PRODIGE 24/CCTG PA.6). *The New England Journal of Medicine*, 379(25), 2395-2406.

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.

Cylus, J., Papanicolas, I., & Smith, P. C. (2016). Health system efficiency: How to make measurement matter for policy and management. *European Observatory on Health Systems and Policies*.

de Silva, A. (2000). A framework for measuring responsiveness. *GPE Discussion Paper Series: No. 32*. World Health Organization.

Donabedian, A. (1988). The quality of care: How can it be assessed? *JAMA*, 260(12), 1743-1748.

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

Drummond MF, Sculphaer MJ, Claxton K, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. London: Oxford University Press; 2015.

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

- Elshazly, Ahmed & Wright, Polina & Xu, Jingwen & Gewirtz, David. (2022). Topoisomerase I poisons-induced autophagy: Cytoprotective, Cytotoxic or Non-protective. *Autophagy Reports*. 2. 1-16. 10.1080/27694127.2022.2155904.
- European Commission. (2021). The 2021 Ageing Report. Economic and Budgetary Projections for the EU Member States (2019-2070). European Economy Institutional Paper 148.
- European Society for Medical Oncology (ESMO). (2024). Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
- Farrell, M. J. (1957). The Measurement of Productive Efficiency. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General)*, 120(3), 253-281.
- Fleeman N, Abdulla A, Bagust A, Beale S, Richardson M, Stainthorpe A, Boland A, Kotas E, McEntee J, Palmer D. Pegylated Liposomal Irinotecan Hydrochloride Trihydrate for Treating Pancreatic Cancer After Gemcitabine: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018 Mar;36(3):289-299. doi: 10.1007/s40273-017-0592-3. PMID: 29178025.
- Fuchs, V. R. (1990). The health sector's share of the gross national product. *Science*, 247(4942), 534-538.
- Global Health Expenditure Database, updated December 12th, 2025, World Health Organization (WHO),
- Golan, T., Hammel, P., Reni, M., Van Cutsem, E., Macarulla, T., Hall, M. J., ... & Kindler, H. L. (2019). Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer (POLO Trial). *The New England Journal of Medicine*, 381(4), 317-327.
- Gold, M. R., Siegel, J. E., Russell, L. B., & Weinstein, M. C. (1996). *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press.
- Jo, C. (2014). Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clinical and Molecular Hepatology*, 20(4), 327–337.
- Gruenberg, E. M. (2005). The failures of success. *The Milbank Quarterly*, 83(4), 779.
- Gérard C, Fagnoni P, Vienot A, Borg C, Limat S, Daval F, Calais F, Vardanega J, Jary M, Nerich V. A systematic review of economic evaluation in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2017 Nov;86:207-216. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.035. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29024890.
- Hartwig, J. (2008). What drives health care expenditure? Baumol's model of 'unbalanced growth' revisited. *Journal of Health Economics*, 27(3), 603-623.

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

Hu, J.-X., Zhao, C.-F., Chen, W.-B., Liu, Q.-C., Li, Q.-W., Lin, Y.-Y., & Gao, F. (2021). Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World Journal of Gastroenterology*, 27(27), 4298–4321.

Husereau, D., Drummond, M., Augustovski, F., de Bekker-Grob, E., Briggs, A. H., Carswell, C., ... & Staniszevska, S. (2022). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *Value in Health*, 25(1), 3-9.

Institute of Medicine (IOM). (2000). *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: The National Academies Press.

Institute of Medicine (IOM). (2001). *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC: The National Academies Press.

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

Larg, A., & Moss, J. R. (2011). Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics*, 29(8), 653–671.

Leiphrakpam PD, Chowdhury S, Zhang M, Bajaj V, Dhir M, Are C. Trends in the Global Incidence of Pancreatic Cancer and a Brief Review of its Histologic and Molecular Subtypes. *J Gastrointest Cancer*. 2025 Feb 24;56(1):71. doi: 10.1007/s12029-025-01183-2. PMID: 39992560.

Liu W, Fang Y, Zhang C, Xiang M, Qi L, Su A, Sun Y. Cost-effectiveness of NALIRIFOX versus Nab-paclitaxel and gemcitabine in previously untreated metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2025 Apr 17;25(1):266. doi: 10.1186/s12876-025-03867-2. PMID: 40247200; PMCID: PMC12004809.

Mapping European healthcare systems: a comparative analysis of financing, service provision and access to healthcare. Claus Wendt, Volume 19, Issue 5

McGuigan, A., Kelly, P., Turkington, R. C., Jones, C., Coleman, H. G., & McCain, R. S. (2018). Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*, 24(43), 4846–4861.

McGuire, A., Henderson, J., & Mooney, G. (1988). *The Economics of Health Care: An Introductory Text*. Routledge.

McIntosh, E., Clarke, P. M., Frew, E. J., & Louviere, J. J. (Eds.). (2010). *Applied methods of cost-benefit analysis in health care*. Oxford University Press.

NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial *The Lancet*, 2023; 402, 1272-1281

National Cancer Institute (NCI). (2024). *Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer*. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2024). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2024*. Fort Washington, PA: NCCN.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2019). *Pegylated liposomal irinotecan for treating pancreatic cancer after fluorouracil*. Technology appraisal guidance [TA572].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2017). *Pegylated liposomal irinotecan for treating pancreatic cancer after gemcitabine*. Technology appraisal guidance [TA440].

O'Brien, K. L., Ramakrishnan, M., Finn, A., & Malley, R. (2016). *Pneumococcus, pneumococcal disease, and prevention*. In *The Vaccine Book* (pp. 225-243). Academic Press.

OECD (2016). *Focus on Health Spending*. Paris: OECD Publishing.

Okusaka, T., Nakamura, M., Yoshida, M., Kitano, M., Ito, Y., Mizuno, N., ... & Fujii, T. (2023). *Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2022 from the Japan Pancreas Society: a synopsis*. *International Journal of Clinical Oncology*, 28(4), 493–511.

Onivyde pegylated liposomal (irinotecan) An overview of Onivyde pegylated liposomal and why it is authorised in the EU - EMA/140130/2024, EMEA/H/C/004125

Paly VF, Hikichi Y, Baker T, Itakura E, Chandran N, Harrison J. Economic evaluation of nivolumab combined with ipilimumab in the first-line treatment of advanced melanoma in Japan. *J Med Econ*. 2020 Dec;23(12):1542-1552. doi: 10.1080/13696998.2020.1830781. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33000994.

Quentin, W., et al. (2019). Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies. Health Policy Series, No. 53. European Observatory on Health Systems and Policies.

Raghupathi V, Raghupathi W. Healthcare Expenditure and Economic Performance: Insights From the United States Data. *Front Public Health*. 2020 May 13;8:156. doi: 10.3389/fpubh.2020.00156. PMID: 32478027; PMCID: PMC7237575.

Rai, M., & Goyal, R. (2018). Pharmacoeconomics in healthcare. In *Pharmaceutical medicine and translational clinical research* (pp. 465-472). Academic Press.

Rawla, P., Sunkara, T., & Gaduputi, V. (2019). Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World Journal of Oncology*, 10(1), 10–27.

Shao H, Fang H, Li Y, Jiang Y, Zhao M, Tang W. Economic evaluation of NALIRIFOX vs. nab-paclitaxel and gemcitabine regimens for first-line treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma from U.S. perspective. *Cost Eff Resour Alloc*. 2024 Sep 18;22(1):70. doi: 10.1186/s12962-024-00578-5. PMID: 39294689; PMCID: PMC11412000.

Smith, S., Newhouse, J. P., & Freeland, M. S. (2009). Income, insurance, and technology: why does health spending outpace economic growth?. *Health Affairs*, 28(5), 1276-1284.

Soefje SA. Managing the economic impact of advanced pancreatic cancer. *Am J Manag Care*. 2019 Jan;25(1 Suppl):S11-S16. PMID: 30681820.

Sonnenberg, F. A., & Beck, J. R. (1993). Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making*, 13(4), 322-338.

Springfeld, C., Bailey, P., Büchler, M. W., & Neoptolemos, J. P. (2024). ESMO 2023 pancreatic cancer guidelines signal stepwise progress. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 13(2), 362–365.

Stoffel EM, Brand RE, Goggins M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention.

Gastroenterology. 2023 Apr;164(5):752-765. doi: 10.1053/j.gastro.2023.02.012. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36804602; PMCID: PMC10243302.

Tarricone, R. (2006). Cost-of-illness analysis. *Health policy*, 77(1), 51–63.

Thomas, S., Sagan, A., Larkin, J., Cylus, J., Figueras, J., & Karanikolos, M. (2020).

Strengthening health systems resilience: Key concepts and strategies. European Observatory on Health Systems and Policies, Policy Brief 36.

Thomas Braendle, Carsten Colombier, What drives public health care expenditure growth? Evidence from Swiss cantons, 1970–2012, *Health Policy*, Volume 120, Issue 9, 2016, Pages 1051-1060, ISSN 0168-8510, <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2016.07.009>.

Thornton, J. A., & Rice, J. L. (2008). Determinants of healthcare spending: a state level analysis. *Applied Economics*, 40(22), 2873-2889.

Tonini V, Zanni M. Pancreatic cancer in 2025: Have we found a solution? *World J Gastroenterol*. 2025 Nov 21;31(43):111433. doi: 10.3748/wjg.v31.i43.111433. PMID: 41358172; PMCID: PMC12678954.

Wagstaff, A., & van Doorslaer, E. (2000). Equity in health care finance and delivery. In *Handbook of Health Economics* (Vol. 1, pp. 1803-1862). Elsevier.

Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, Pazo Cid R, Chandana SR, De La Fouchardière C, Dean A, Kiss I, Lee WJ, Goetze TO, Van Cutsem E, Paulson AS, Bekaii-Saab T, Pant S, Hubner RA, Xiao Z, Chen H, Benzaghrou F, O'Reilly EM. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Oct 7;402(10409):1272-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01366-1. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37708904; PMCID: PMC11664154.

Whitehead, M. (1992). The concepts and principles of equity and health. *International Journal of Health Services*, 22(3), 429-445.

Whitehead, S. J., & Ali, S. (1992). Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British Medical Bulletin*, 81(2), 22-38.

Williams, C., Lewsey, J. D., Mackay, D. F., & Briggs, A. H. (2017). Estimation of survival probabilities for use in cost-effectiveness analyses: a comparison of a partitioned survival model and a discrete time state transition model. *Medical Decision Making*, 37(4), 427-439.

Woods B, Sideris E, Palmer S. Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? *Value in Health*, 2020; 23, 1613-1621

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.

Woods, B. S., Sideris, E., Palmer, S. J., Latimer, N., & Soares, M. F. O. (2017). NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review.

Yin, S., Njai, R., Barker, L., Siegel, P. Z., & Liao, Y. (2016). Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model. Population Health Metrics, 14(1), 22.

Zaman, S. B., Hossain, N., Mehta, V., Sharmin, S., & Mahmood, S. A. I. (2017). An Association of Total Health Expenditure with GDP and Life Expectancy. Journal of Medical Research and Innovation, 1(2), AU7–AU12.

Zweifel, P., Felder, S., & Meiers, M. (1999). Ageing of population and health care expenditure: a red herring?. Health Economics, 8(6), 485-496.

Ελληνική βιβλιογραφία

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

Perdikouri K, Katharaki M, Kydonaki K, Grammatopoulou E, Baltopoulos G, Katsoulas T. Cost and reimbursement analysis of end-of-life cancer inpatients. The case of the Greek public healthcare sector. J Cancer Policy. 2023 Mar;35:100408. doi: 10.1016/j.jcpo.2023.100408. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36720307.

Tzanetakos, C., & Gourzoulidis, G. (2023). Does a standard cost-effectiveness threshold exist? The case of Greece. Value in Health Regional Issues, 36, 18-26.

Δελτίο Τιμών Φαρμάκων – 20/03/2026

ΦΕΚ 4898/Β/01-11-2018

ΦΕΚ 350/Β/16-02-2012

ΦΕΚ 1851/Β/25-11-2010

ΦΕΚ 1702/Β/01-08-2011

ΦΕΚ 946/Β/27-03-2012

Διαδικτυακές πηγές

American Cancer Society - Pancreatic Cancer Stages. Ανακτήθηκε 3 Απριλίου 2026 από: <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>

American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2023). Pancreatic Cancer: Statistics. Ανακτήθηκε 3 Απριλίου 2026 από: <https://www.cancer.net/cancer-types/pancreatic-cancer/statistics>

Eurostat – Real GDP per capita, Greece.2025 Ανακτήθηκε 5 Ιουνίου 2026 από: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/SDG_08_10_custom_2026069/bookmark/table?lang=en&bookmarkId=86bf8ef8-2536-4e38-993b-039f36dbd23c

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

National Cancer Institute - Pancreatic Cancer - <https://www.cancer.gov/> PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Pancreatic Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Ανακτήθηκε 1 Μαρτίου 2026 από: [https://www.cancer.gov/types/pancreatic/patient/pancreatic-treatment-pdq.\[PMID:26389396\]](https://www.cancer.gov/types/pancreatic/patient/pancreatic-treatment-pdq.[PMID:26389396])

SPC – ONYVIDE. Ανακτήθηκε 22 Φεβρουαρίου 2026 από: <https://www.onivyde.com/>

World Bank Group - Current health expenditure (% of GDP) - OECD members. Global Health Expenditure Database, updated December 12th, 2025. Ανακτήθηκε 3 Μαρτίου 2026 από: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.CHEX.GD.ZS?locations=OE>

World Bank Group - GDP (current US\$) - OECD members. Country official statistics. Ανακτήθηκε 3 Μαρτίου 2026 από: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD?end=2025&locations=OE&start=2005>

World Cancer Research Fund. Global cancer data by country. Ανακτήθηκε 4 Μαρτίου 2026 από: <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/>

World Health Organization (WHO) / International Agency for Research on Cancer (IARC). (2024a). Cancer Today: GLOBOCAN 2022 - Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022 (World). Ανακτήθηκε 3 Μαρτίου 2026 από: <https://gco.iarc.who.int/today>

World Health Organization (WHO) / International Agency for Research on Cancer (IARC). (2024a). Cancer Today: GLOBOCAN 2022 – Absolute numbers, Mortality, Both sexes, in 2022 (World). Ανακτήθηκε 3 Μαρτίου 2026 από: <https://gco.iarc.who.int/today/en>

World Health Organization (WHO) / International Agency for Research on Cancer (IARC). (2024a). Cancer Today: GLOBOCAN 2022 - Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022 (Greece). Ανακτήθηκε 3 Μαρτίου 2026 από: <https://gco.iarc.who.int/today>

World Health Organization (WHO) / International Agency for Research on Cancer (IARC). (2024a). Cancer Today: GLOBOCAN 2022 - Absolute numbers, Mortality, Both sexes, in 2022 (Greece). Ανακτήθηκε 3 Μαρτίου 2026 από: <https://gco.iarc.who.int/today>

World Health Organization (WHO) / International Agency for Research on Cancer (IARC). (2024a). Cancer Today: GLOBOCAN 2022 - Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022 (World). Ανακτήθηκε 3 Μαρτίου 2026 από: <https://gco.iarc.who.int/today>

Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία (ΕΑΕ) (2019). Πάγκρεας. Ανακτήθηκε 29 Ιανουαρίου 2026 από: <https://cancerhellas.org/encyclopedia/%CF%80%CE%AC%CE%B3%CE%BA%CF%81%CE%B5%CE%B1%CF%82/>