
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»

**«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του συνδυασμού Enfortumab
Vedotin + Pembrolizumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με
προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο»**

Ναταλία Τριμπούνα

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

Πειραιάς, 2026

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»

**«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του συνδυασμού Enfortumab
Vedotin + Pembrolizumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με
προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο»**

Ναταλία Τριμπούνα, ΑΜ: ΟΔΥ2436

Επιβλέπουσα: Ράικου Μαρία, Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πειραιά

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

Πειραιάς, 2026

UNIVERSITY of PIRAEUS



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

**Cost-effectiveness analysis of the combination of Enfortumab Vedotin +
Pembrolizumab as first-line therapy in patients with advanced or
metastatic urothelial carcinoma.**

Natalia Trimpouna

Supervisor: Raikou Maria Professor, Piraeus University

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

Piraeus, Greece, 2026

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

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

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

Ονοματεπώνυμο

Ναταλία Τριμπούνα

Υπογραφή Μεταπτυχιακού Φοιτητή



Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσοι με στήριξαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου Κα Μαρία Ράικου για την καθοδήγηση, τις πολύτιμες συμβουλές και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε σε όλη τη διάρκεια της εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου, οι οποίοι στάθηκαν δίπλα μου με αγάπη, υπομονή και κατανόηση. Χάρη στη στήριξη τους κατάφερα να ολοκληρώσω αυτό το σημαντικό ακαδημαϊκό κύκλο.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	5
Περίληψη	10
Abstract	13
Συντομογραφίες.....	15
Εισαγωγή	16
Κεφάλαιο 1	18
Οικονομικά και πολιτική υγείας.....	18
1.1 Συστήματα υγείας	18
1.1.1 Στόχοι των συστημάτων υγείας	18
1.1.2 Κριτήρια αξιολόγησης της απόδοσης των συστημάτων υγείας	19
1.1.3 Συστήματα υγείας και χρηματοδότηση.....	20
1.2 Δαπάνες Υγείας	20
1.2.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την αύξηση των δαπανών υγείας	25
1.3 Οικονομική αξιολόγηση και ο ρόλος της στον τομέα της υγείας.....	27
1.3.1 Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης	27
1.3.2 Οπτική της ανάλυσης.....	28
1.3.3 Κατηγορίες κόστους και Προεξόφληση	29
1.3.4 Μοντέλα και θεωρητικά πλαίσια οικονομικής αξιολόγησης	30
Κεφάλαιο 2	32
Ουροθυλιακός Καρκίνος	32
2.1 Επιδημιολογία.....	33
2.2 Κλινική εικόνα	35
2.3 Παράγοντες κινδύνου	36
2.4 Ταξινόμηση και Σταδιοποίηση	40
2.5 Πρόγνωση και επιβίωση	41
2.6 Θεραπεία	42

2.7 Enfortumab Vedotin Pembrolizumab	43
Κεφάλαιο 3	48
Ανάλυση Κόστους – Αποτελεσματικότητας	48
3.1 Σκοπός και οπτική της ανάλυσης	48
3.2 Βασικά χαρακτηριστικά μελέτης	49
3.2.1 Μέθοδος μελέτης.....	49
3.2.2 Πληθυσμός και συμμετέχοντες	50
3.2.3 Κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία	51
3.2.4 Ανάλυση δεδομένων και αποτελεσματικότητα.....	52
3.3 Μεθοδολογία Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας.....	54
3.4 Κλινική αποτελεσματικότητα και ποιότητα ζωής.....	55
3.5 Ανάλυση κόστους	65
3.5.1 Κόστος θεραπείας.....	67
3.5.2 Κόστος διαχείρισης νόσου	70
3.5.3 Κόστος ανεπιθύμητων ενεργειών.....	72
3.5.4 Συνολικό κόστος	73
3.6 Εκτίμηση του δείκτη ICER.....	73
3.7 Ανάλυση ευαισθησίας.....	75
3.8 Περιορισμοί της ανάλυσης	78
Κεφάλαιο 4	79
Συζήτηση και Συμπεράσματα	79
4.1. Συζήτηση.....	79
4.2. Σύγκριση με άλλες μελέτες.....	80
4.3. Συμπεράσματα	81
Ελληνική Βιβλιογραφία	82
Αγγλική Βιβλιογραφία	82
Παράρτημα	88

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1 Αθροιστικές πιθανότητες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan-Meier PF ανά μήνα	55
Πίνακας 2 Αθροιστικές πιθανότητες ολικής επιβίωσης σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan-Meier OS ανά μήνα.....	56
Πίνακας 3 Πιθανότητες παραμονής σε κάθε κατάσταση υγείας ανά μήνα για τις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου.....	60
Πίνακας 4 Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας	64
Πίνακας 5 Μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας για EV+Pembrolizumab.....	66
Πίνακας 6 Κόστος απόκτησης φαρμάκων ανά μήνα.....	68
Πίνακας 7 Κόστος χορήγησης θεραπειών	69
Πίνακας 8 Κόστος διαχείρισης σταδίου PFS	70
Πίνακας 9 Κόστος διαχείρισης σταδίου PD	71
Πίνακας 10 Κόστος διαχείρισης τελικού σταδίου	71
Πίνακας 11 Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών	72
Πίνακας 12 Αποτελέσματα ανάλυσης	74

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1 Στόχοι Συστημάτων Υγείας	19
Εικόνα 2 Δαπάνες υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ, 2024 (ή το πλησιέστερο έτος)	22
Εικόνα 3 Ετήσια πραγματική αύξηση των κατά κεφαλήν δαπανών υγείας και του ΑΕΠ, μέσος όρος του ΟΟΣΑ, 2006–2024	23
Εικόνα 4 Panel A. Κατανομή των περιστατικών καρκίνου της ουροδόχου κύστης και στα δύο φύλα μαζί, ανά παγκόσμια περιοχή το 2020. Panel B. Κατανομή των θανάτων από καρκίνο της ουροδόχου κύστης και στα δύο φύλα μαζί, ανά παγκόσμια περιοχή το 2020.....	33
Εικόνα 5 Αριθμός νέων περιστατικών το 2022 στην Ελλάδα, και στα δύο φύλα, σε όλες τις ηλικίες.....	35
Εικόνα 6 EV-302/KEYNOTE-A39 Σχεδιασμός Μελέτης	49
Εικόνα 7 Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων.....	51
Εικόνα 8 Καμπύλη Kaplan–Meier για επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου	52
Εικόνα 9 Καμπύλη Kaplan–Meier για συνολική επιβίωση.....	53
Εικόνα 10 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας	75
Εικόνα 11 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 1	76
Εικόνα 12 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 2	77
Εικόνα 13 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 3	77

«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του συνδυασμού Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο»

Λέξεις-κλειδιά: ουροθηλιακός καρκίνος, Enfortumab Vedotin, Pembrolizumab, ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, οικονομική αξιολόγηση, Partitioned Survival Model (PSM), QALYs, ICER, Ελληνικό Σύστημα Υγείας.

Περίληψη

Ο ουροθηλιακός καρκίνος αποτελεί μία από τις συχνότερες κακοήθειες του ουροποιητικού συστήματος και εμφανίζεται κυρίως στην ουροδόχο κύστη. Η νόσος συνιστά σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς συνδέεται με υψηλή νοσηρότητα, αυξημένη θνησιμότητα και σημαντική οικονομική επιβάρυνση για τα συστήματα υγείας. Παρότι η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα αποτελούσε για πολλά χρόνια την καθιερωμένη θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, η ανάπτυξη νεότερων ανοσοθεραπευτικών και στοχευμένων θεραπειών έχει μεταβάλει σημαντικά τον θεραπευτικό αλγόριθμο της νόσου.

Η μελέτη EV-302/KEYNOTE-A39 ανέδειξε τον συνδυασμό Enfortumab Vedotin και Pembrolizumab ως μια ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο. Οι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό εμφάνισαν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με όσους έλαβαν τη συνήθη χημειοθεραπεία. Συγκεκριμένα, η διάμεση συνολική επιβίωση έφτασε τους **31,5 μήνες**, έναντι **16,1 μηνών** στην ομάδα της χημειοθεραπείας, γεγονός που αντιστοιχεί σε **53% μικρότερο κίνδυνο θανάτου** (HR = 0,47). Αντίστοιχα, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν **12,5 μήνες**, σε σύγκριση με **6,3 μήνες** στην ομάδα ελέγχου, με **55% μικρότερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου ή θανάτου** (HR = 0,45). Επιπλέον, αντικειμενική ανταπόκριση στη θεραπεία παρατηρήθηκε στο **67,7%** των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό, έναντι **44,4%** στην ομάδα της χημειοθεραπείας, ενώ πλήρης ανταπόκριση καταγράφηκε στο **29,1%** και **12,5%** των ασθενών, αντίστοιχα.

Το Enfortumab Vedotin είναι ένα αντισωματικό σύζευγμα φαρμάκου που στοχεύει τη Nectin-4, μια πρωτεΐνη που βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στα κύτταρα του ουροθηλιακού καρκίνου, μεταφέροντας εκλεκτικά κυτταροτοξικό παράγοντα στα καρκινικά κύτταρα. Το Pembrolizumab

είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του υποδοχέα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1), το οποίο ενισχύει την αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση και βοηθά στη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων. Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων έχει συνεργιστική δράση και βελτιώνει σημαντικά τα θεραπευτικά αποτελέσματα σε σύγκριση με τη συμβατική χημειοθεραπεία.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας του θεραπευτικού συνδυασμού Enfortumab Vedotin και Pembrolizumab έναντι της χημειοθεραπείας ως θεραπείας πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο. Η οικονομική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε από την οπτική του Ελληνικού Συστήματος Υγείας, με στόχο να διερευνηθεί κατά πόσο η κλινική υπεροχή του νέου θεραπευτικού σχήματος δικαιολογεί το πρόσθετο οικονομικό κόστος.

Μέθοδος: Για την πραγματοποίηση της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας αναπτύχθηκε ένα **Partitioned Survival Model** με τρεις καταστάσεις υγείας: επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), επιβίωση μετά την εξέλιξη της νόσου (PD) και θάνατος. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αντλήθηκαν από τη μελέτη **EV-302/KEYNOTE-A39**, ενώ οι παράμετροι κόστους, χρησιμότητας (utilities), διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών και χρήσης υγειονομικών πόρων βασίστηκαν στη διεθνή και ελληνική βιβλιογραφία. Το μοντέλο προσομοίωσε την πορεία των ασθενών σε μηνιαίους κύκλους για περίοδο 180 μηνών, εφαρμόζοντας ετήσιο προεξοφλητικό επιτόκιο 3,5% τόσο στα κόστη όσο και στα αποτελέσματα υγείας. Ως δείκτες αποτελεσματικότητας χρησιμοποιήθηκαν τα έτη ζωής (LYs), τα ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs) και ο οριακός λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μονοπαραμετρική ανάλυση ευαισθησίας για την αξιολόγηση της αβεβαιότητας του μοντέλου.

Αποτελέσματα: Η βασική ανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός Enfortumab Vedotin και Pembrolizumab οδηγεί σε υψηλότερο συνολικό κόστος θεραπείας συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία, αλλά παράλληλα προσφέρει σημαντική αύξηση τόσο των ετών ζωής όσο και των ποιοτικώς προσαρμοσμένων ετών ζωής (QALYs). Συγκεκριμένα, η επιλογή του Enfortumab Vedotin κατέληξε σε αύξηση του συνολικού κόστους κατά 91.360 € έναντι της χημειοθεραπείας. Επιπλέον, η θεραπεία με το Enfortumab Vedotin παρουσίασε αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 1.10 χρόνια και αύξηση των ποιοτικώς σταθμισμένων ετών ζωής κατά 0.89 σε σύγκριση με την επιλογή της χημειοθεραπείας. Από τον υπολογισμό του λόγου της διαφοράς κόστους και QALYs, προκύπτει ότι ο δείκτης ICER (incremental cost-effectiveness ratio) είναι 102,198 €/ QALY. Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι ο παράγοντας της τιμής του φαρμάκου έχει την μεγαλύτερη επιρροή στον δείκτη ICER. Ενώ παράγοντες όπως το ποσοστό προεξόφλησης και το κόστος διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν πολύ μικρή επίδραση στο τελικό αποτέλεσμα.

Συμπεράσματα: Ο συνδυασμός EV + pembrolizumab αποτελεί μια κλινικά αποτελεσματική αλλά οικονομικά οριακή θεραπευτική επιλογή, της οποίας η αποδοτικότητα εξαρτάται κρίσιμα από το επίπεδο τιμολόγησης και τις παραδοχές του μοντέλου. Η τελική αξιολόγηση της οικονομικής αποδοτικότητας εξαρτάται από το αποδεκτό όριο προθυμίας πληρωμής (Willingness-to-Pay Threshold) και από την πολιτική αποζημίωσης που εφαρμόζει το Ελληνικό Σύστημα Υγείας. Τα

αποτελέσματα της παρούσας μελέτης μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμο εργαλείο για τους φορείς λήψης αποφάσεων σχετικά με την αποζημίωση και την ένταξη νέων αντικαρκινικών θεραπειών στην κλινική πρακτική.

Cost-effectiveness analysis of the combination of Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab as first-line therapy in patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma.

Keywords: urothelial carcinoma; Enfortumab Vedotin; Pembrolizumab; cost-effectiveness analysis; economic evaluation; Partitioned Survival Model (PSM); quality-adjusted life-years (QALYs); incremental cost-effectiveness ratio (ICER); Greek National Health System.

Abstract

Urothelial carcinoma is one of the most common malignancies of the urinary tract, with the bladder being the primary site of disease. It represents a major public health challenge due to its high morbidity, substantial mortality, and considerable economic burden on healthcare systems. For many years, platinum-based chemotherapy was considered the standard first-line treatment for patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. However, the introduction of immunotherapies and targeted therapies has significantly changed the therapeutic landscape and improved treatment outcomes.

The EV-302/KEYNOTE-A39 trial identified the combination of Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab as a highly effective first-line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma. Compared with standard platinum-based chemotherapy, patients receiving the combination therapy achieved markedly better clinical outcomes. Median overall survival reached 31.5 months, compared with 16.1 months in the chemotherapy group, corresponding to a 53% reduction in the risk of death (HR = 0.47). Similarly, median progression-free survival was 12.5 months versus 6.3 months, representing a 55% reduction in the risk of disease progression or death (HR = 0.45). In addition, the objective response rate was 67.7% in the combination group compared with 44.4% in the chemotherapy group, while complete responses were observed in 29.1% and 12.5% of patients, respectively.

Enfortumab Vedotin is an antibody–drug conjugate that targets Nectin-4, a protein highly expressed in urothelial carcinoma cells, enabling the selective delivery of a cytotoxic agent directly to tumor cells. Pembrolizumab is a monoclonal antibody directed against the programmed cell death protein-1 (PD-1) receptor, enhancing the body's antitumor immune response by restoring T-cell activity. Together, these agents exert complementary mechanisms of action that translate into superior clinical outcomes compared with conventional chemotherapy.

Objective: The aim of this study was to evaluate the cost-effectiveness of Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab compared with standard chemotherapy as first-line treatment for

adults with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. The economic evaluation was conducted from the perspective of the Greek National Health System to determine whether the additional clinical benefits of the combination therapy justify its higher acquisition cost.

Methods: A three-state Partitioned Survival Model (PSM) was developed, including progression-free survival (PFS), progressed disease (PD), and death. Clinical efficacy data were obtained from the EV-302/KEYNOTE-A39 trial, whereas cost inputs, health-state utilities, adverse event management costs, and healthcare resource utilization were derived from published international and Greek literature. The model simulated patient outcomes over a 180-month time horizon using monthly cycles. Future costs and health outcomes were discounted at an annual rate of 3.5%. Effectiveness was assessed in terms of life-years (LYs), quality-adjusted life-years (QALYs), and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). In addition, a one-way sensitivity analysis was performed to evaluate the robustness of the model and identify the parameters with the greatest impact on the results.

Results: The base-case analysis showed that treatment with Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab resulted in higher overall costs than standard chemotherapy but also generated greater health benefits. Specifically, the combination therapy increased total treatment costs by €91,360 compared with chemotherapy. At the same time, it provided an additional 1.10 life-years and 0.89 quality-adjusted life-years (QALYs) per patient. The resulting incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was estimated at €102,198 per QALY gained. Sensitivity analysis demonstrated that drug acquisition cost was the parameter with the greatest influence on the ICER, whereas changes in the discount rate and adverse event management costs had only a limited impact on the overall findings.

Conclusions: Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab represents a clinically effective first-line treatment for advanced or metastatic urothelial carcinoma, although its economic value remains sensitive to drug pricing and key modelling assumptions. Whether the therapy can be considered cost-effective depends largely on the willingness-to-pay threshold adopted and the reimbursement policies of the Greek healthcare system. The findings of this study may provide useful evidence for healthcare decision-makers when assessing reimbursement strategies and the incorporation of innovative anticancer therapies into routine clinical practice.

Συντομογραφίες

AE	Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Adverse Events)
ADC	Antibody–Drug Conjugate (Αντισωματικό Σύζευγμα Φαρμάκου)
CEA	Cost-Effectiveness Analysis (Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας)
CUA	Cost-Utility Analysis (Ανάλυση Κόστους-Χρησιμότητας)
EV	Enfortumab Vedotin
HR	Hazard Ratio (Λόγος Κινδύνου)
HTA	Health Technology Assessment (Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας)
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Οριακός Λόγος Κόστους-Αποτελεσματικότητας)
LYs	Life Years (Έτη Ζωής)
NHS	National Health System (Εθνικό Σύστημα Υγείας)
OS	Overall Survival (Συνολική Επιβίωση)
PD	Progressive Disease (Εξέλιξη της Νόσου)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PFS	Progression-Free Survival (Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου)
PSM	Partitioned Survival Model
QALYs	Quality-Adjusted Life Years (Ποιοτικώς Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής)
WTP	Willingness-to-Pay (Όριο Προθυμίας Πληρωμής)
WHO	World Health Organization (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης)
ΕΛΣΤΑΤ	Ελληνική Στατιστική Αρχή

Εισαγωγή

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Οικονομικά και πολιτική υγείας

1.1 Συστήματα υγείας

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ορίζει το σύστημα υγείας ως το σύνολο των οργανισμών, ιδρυμάτων, ανθρώπων και πόρων που συνεργάζονται για την προαγωγή, διατήρηση και αποκατάσταση της υγείας του πληθυσμού, αλλά και για την προστασία των ατόμων από οικονομικούς κινδύνους που σχετίζονται με την υγειονομική φροντίδα. Αυτός ο ορισμός ξεπερνά την παραδοσιακή έννοια της ιατρικής περίθαλψης, αφού περιλαμβάνει όχι μόνο υπηρεσίες πρόληψης και θεραπείας, αλλά και πολιτικές, χρηματοδοτικά συστήματα, διαδικασίες λήψης αποφάσεων και στρατηγικές διακυβέρνησης που διασφαλίζουν την αποτελεσματικότητα, την προσβασιμότητα και τη βιωσιμότητα του συστήματος. Ένα αποτελεσματικό σύστημα υγείας ξεχωρίζει για την ικανότητά του να προσφέρει υπηρεσίες υψηλής ποιότητας και να αξιοποιεί σωστά τους διαθέσιμους πόρους, ενώ παραμένει ανθεκτικό σε δημογραφικές, οικονομικές ή επιδημιολογικές προκλήσεις.

1.1.1 Στόχοι των συστημάτων υγείας

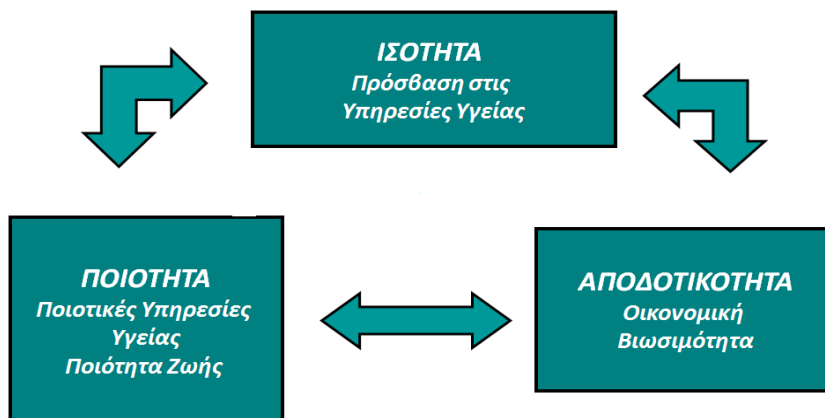
Οι βασικοί στόχοι ενός συστήματος υγείας συνδέονται άμεσα με τη βελτίωση της υγείας του πληθυσμού και τη διασφάλιση της ισότιμης και αποτελεσματικής παροχής υπηρεσιών. Σύμφωνα με την έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (2010), κεντρική επιδίωξη αποτελεί η καθολική πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας, ώστε όλα τα άτομα να μπορούν να λαμβάνουν την απαραίτητη φροντίδα ανεξάρτητα από κοινωνικούς, γεωγραφικούς ή οικονομικούς περιορισμούς. Η επίτευξη του στόχου αυτού συνδέεται άρρηκτα με τη βελτίωση των δεικτών υγείας του πληθυσμού, όπως η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, η μείωση της θνησιμότητας και η αναβάθμιση της ποιότητας ζωής. Παράλληλα, ένα αποτελεσματικό σύστημα υγείας δεν περιορίζεται στη θεραπεία των ασθενειών, αλλά επεκτείνεται στην πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και τη διαχείριση χρόνιων νοσημάτων, προάγοντας συνολικά υγιεινές συμπεριφορές και τρόπους ζωής.

Είναι επίσης σημαντικό να διασφαλίζεται η ποιότητα των υπηρεσιών και η αποδοτική χρήση των διαθέσιμων πόρων, ώστε να επιτυγχάνονται τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα υγείας με το χαμηλότερο κόστος. Σε αυτό το πλαίσιο, η οικονομική προστασία του πληθυσμού είναι βασικός στόχος, καθώς η υγειονομική περίθαλψη μπορεί να προκαλέσει σημαντική οικονομική επιβάρυνση. Οι μηχανισμοί δίκαιης χρηματοδότησης βοηθούν στον επιμερισμό του οικονομικού

κινδύνου στην κοινωνία, αποτρέποντας οικονομική καταστροφή και ενισχύοντας την καθολική πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας. Η αναδιανομή των πόρων με βάση τις ανάγκες ενισχύει την κοινωνική συνοχή και την εμπιστοσύνη των πολιτών στο σύστημα υγείας.

Τέλος, το σύστημα υγείας πρέπει να ανταποκρίνεται στις προσδοκίες και τις ανάγκες του πληθυσμού, διασφαλίζοντας τον σεβασμό της αξιοπρέπειας, της αυτονομίας και των δικαιωμάτων των ασθενών. Η ανθρωποκεντρική προσέγγιση, η προσαρμογή των υπηρεσιών στα κοινωνικά και πολιτισμικά χαρακτηριστικά των ατόμων και η αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ επαγγελματιών υγείας και ασθενών είναι βασικά στοιχεία ενός σύγχρονου και αποδοτικού συστήματος υγείας (World Health Organization, 2010).

Εικόνα 1 Στόχοι Συστημάτων Υγείας



1.1.2 Κριτήρια αξιολόγησης της απόδοσης των συστημάτων υγείας

Το σύστημα υγείας επηρεάζει σημαντικά την κοινωνία, αφού επηρεάζει τόσο την παραγωγικότητα όσο και την ποιότητα ζωής των πολιτών. Για να αξιολογηθεί η απόδοσή του, χρησιμοποιούνται συγκεκριμένα κριτήρια που δείχνουν πόσο αποτελεσματικό και δίκαιο είναι. Ένα βασικό κριτήριο είναι η **ποιότητα** των υπηρεσιών, που σχετίζεται με την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ικανοποίηση των ασθενών. Αυτή μετريέται με δείκτες όπως το ποσοστό θνησιμότητας από χρόνιες ασθένειες, το ποσοστό αποκατάστασης ή το ποσοστό επανεισαγωγής. Εξίσου σημαντική είναι η κάλυψη του πληθυσμού και η **ισότητα** στην πρόσβαση, ώστε όλοι οι πολίτες να έχουν τις υπηρεσίες που χρειάζονται χωρίς διακρίσεις ή καθυστερήσεις. Τέλος, η οικονομική βιωσιμότητα είναι κρίσιμη, καθώς το σύστημα πρέπει να λειτουργεί αποτελεσματικά σε βάθος χρόνου, αξιοποιώντας σωστά τους διαθέσιμους πόρους και περιορίζοντας τη σπατάλη (World Health Organization, 2010).

1.1.3 Συστήματα υγείας και χρηματοδότηση

Τα συστήματα υγείας διαφέρουν σημαντικά από χώρα σε χώρα, κυρίως στον τρόπο που χρηματοδοτούνται και οργανώνονται οι υπηρεσίες υγείας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) αναφέρει ότι η χρηματοδότηση είναι βασική λειτουργία κάθε συστήματος υγείας και περιλαμβάνει τρεις κύριες διαδικασίες: τη συγκέντρωση πόρων (revenue raising), τη διαχείριση των πόρων (pooling) και την αγορά υπηρεσιών υγείας (purchasing). Ο τρόπος οργάνωσης αυτών των λειτουργιών καθορίζει το μοντέλο χρηματοδότησης που εφαρμόζει κάθε χώρα (World Health Organization, 2021).

Ένα από τα πιο γνωστά μοντέλα είναι το σύστημα **Beveridge**, όπου η χρηματοδότηση των υπηρεσιών υγείας προέρχεται κυρίως από τη γενική φορολογία και οι υπηρεσίες παρέχονται κυρίως από δημόσιους φορείς. Σε αυτά τα συστήματα, το κράτος έχει τον βασικό ρόλο τόσο στη χρηματοδότηση όσο και στη λειτουργία των υπηρεσιών υγείας, με στόχο την καθολική κάλυψη του πληθυσμού και τη μείωση των οικονομικών εμποδίων στην πρόσβαση. Από την άλλη, το σύστημα **Bismarck** στηρίζεται κυρίως στην κοινωνική ασφάλιση, όπου η χρηματοδότηση προέρχεται από εισφορές εργαζομένων και εργοδοτών και οι υπηρεσίες υγείας παρέχονται από δημόσιους και ιδιωτικούς φορείς (World Health Organization, 2021).

Σήμερα, πολλά συστήματα υγείας λειτουργούν ως **μεικτά συστήματα χρηματοδότησης**, συνδυάζοντας στοιχεία τόσο από τη φορολογική χρηματοδότηση όσο και από την κοινωνική ασφάλιση. Σε αυτά τα συστήματα, μέρος των υπηρεσιών καλύπτεται από δημόσιους πόρους, ενώ συμμετέχουν και ασφαλιστικοί φορείς ή ιδιωτικοί πάροχοι υγείας. Ο WHO τονίζει ότι είναι πιο χρήσιμο να εξετάζουμε τα συστήματα υγείας με βάση τον τρόπο που συγκεντρώνουν και κατανέμουν τους πόρους, και όχι μόνο με βάση τις παραδοσιακές κατηγορίες Beveridge ή Bismarck, αφού πολλές χώρες εφαρμόζουν συνδυασμούς διαφορετικών μηχανισμών χρηματοδότησης (World Health Organization, 2021).

Η χρηματοδότηση των συστημάτων υγείας συνδέεται άμεσα με τον ρόλο του κράτους και του ιδιωτικού τομέα. Ο δημόσιος τομέας είναι σημαντικός για τη διασφάλιση της καθολικής κάλυψης και της οικονομικής προστασίας των πολιτών, ενώ ο ιδιωτικός τομέας συχνά συμμετέχει στην παροχή υπηρεσιών υγείας ή στη συμπληρωματική ασφάλιση. Ο WHO αναφέρει ότι η σωστή οργάνωση της χρηματοδότησης είναι βασικός παράγοντας για την επίτευξη της καθολικής κάλυψης υγείας, αφού επηρεάζει τόσο την πρόσβαση των πολιτών στις υπηρεσίες όσο και τη βιωσιμότητα του συστήματος υγείας (World Health Organization, 2021).

1.2 Δαπάνες Υγείας

Οι δαπάνες υγείας είναι το σύνολο των χρημάτων που διατίθενται για την πρόληψη, τη διάγνωση, τη θεραπεία και την αποκατάσταση της υγείας, αλλά και για δραστηριότητες δημόσιας υγείας, διοίκησης και έρευνας. Αποτελούν σημαντικό δείκτη για το πώς λειτουργεί και πόσο αποδοτικό είναι ένα σύστημα υγείας, αφού δείχνουν πόσο επενδύει μια κοινωνία στην υγεία και πόσο καλά καλύπτει τις ανάγκες του πληθυσμού της. Συνήθως, οι δαπάνες υγείας παρουσιάζονται ως ποσοστό του Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος (ΑΕΠ) ή ως δαπάνη ανά κάτοικο, ώστε να φαίνεται πόσοι πόροι επενδύονται στις υπηρεσίες υγείας. Επίσης, συχνά αναφέρονται ως συνολικό ποσό σε μονάδες αγοραστικής δύναμης, για να μπορούν να συγκρίνονται οι δαπάνες μεταξύ διαφορετικών χωρών και χρονικών περιόδων.

Η διεθνής βιβλιογραφία χωρίζει τις δαπάνες υγείας σε τρεις βασικές κατηγορίες. Η πρώτη είναι οι **δαπάνες για ιατρικές υπηρεσίες**, όπως η πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια φροντίδα, οι διαγνωστικές εξετάσεις, η νοσοκομειακή περίθαλψη και η μακροχρόνια φροντίδα. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει τις **φαρμακευτικές και υλικές δαπάνες**, δηλαδή τα φάρμακα, τον ιατροτεχνολογικό εξοπλισμό και τα αναλώσιμα υλικά που χρειάζονται για τη φροντίδα των ασθενών. Η τρίτη κατηγορία αφορά τις **δαπάνες που στηρίζουν το σύστημα υγείας**, όπως οι διοικητικές λειτουργίες, τα προγράμματα πρόληψης και προαγωγής υγείας, καθώς και οι επενδύσεις στην έρευνα και ανάπτυξη για τη βελτίωση της ποιότητας και της πρόσβασης στις υπηρεσίες.

Η συνεχής αύξηση των δαπανών υγείας είναι ένα από τα πιο σημαντικά οικονομικά θέματα για τα σύγχρονα συστήματα υγείας σε όλο τον κόσμο. Σύμφωνα με την τελευταία έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, **το 2021 οι παγκόσμιες δαπάνες υγείας έφτασαν τα 9,8 τρισεκατομμύρια δολάρια, δηλαδή το 10,3% του παγκόσμιου ΑΕΠ. Αυτό δείχνει ότι οι δαπάνες υγείας αυξάνονται πιο γρήγορα από την παγκόσμια οικονομία, κάτι που πιέζει τα δημόσια οικονομικά των κρατών και τα εισοδήματα των νοικοκυριών (World Health Organization, 2022, 2024).**

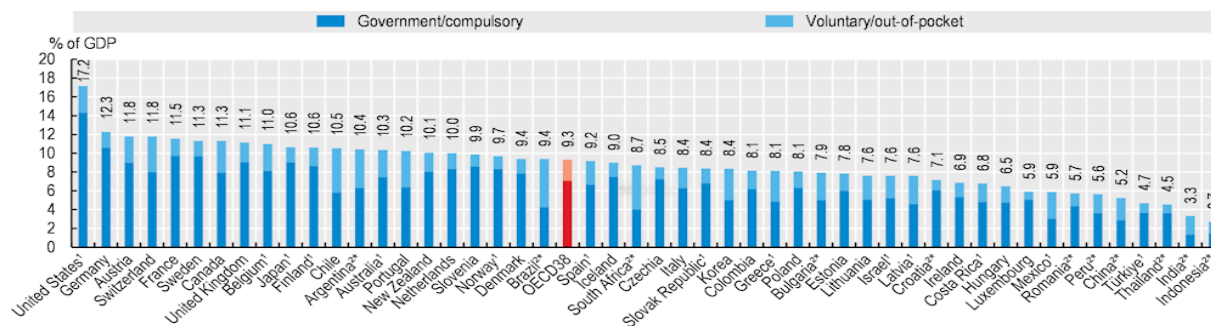
Η αύξηση των δαπανών υγείας έγινε ακόμα πιο έντονη την περίοδο της πανδημίας COVID-19, καθώς οι περισσότερες χώρες αύξησαν σημαντικά τις δημόσιες δαπάνες για να καλύψουν τις αυξημένες ανάγκες των συστημάτων υγείας. Αν και μετά το 2021 οι δαπάνες σταθεροποιούνται σταδιακά, τα στοιχεία δείχνουν ότι η μακροχρόνια αύξηση συνεχίζεται. Αυτό κάνει τη βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας ένα από τα πιο σημαντικά θέματα της σημερινής οικονομικής πολιτικής (World Health Organization, 2022, 2024).

Η σύγκριση των δαπανών υγείας μεταξύ χωρών είναι ένας από τους πιο αξιόπιστους τρόπους για να αξιολογηθεί πώς λειτουργεί ένα σύστημα υγείας, αφού δείχνει πόσοι οικονομικοί πόροι κατευθύνονται στην υγειονομική περίθαλψη. Σύμφωνα με την έκθεση *Health at a Glance 2025* του ΟΟΣΑ, το ποσοστό των δαπανών υγείας σε σχέση με το ΑΕΠ διαφέρει πολύ από χώρα σε χώρα. Οι Ηνωμένες Πολιτείες έχουν το υψηλότερο ποσοστό, ενώ οι περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες βρίσκονται μεταξύ 9% και 12% του ΑΕΠ (OECD, 2025).

Σύμφωνα με το παρακάτω διάγραμμα, η Ελλάδα βρίσκεται κοντά στον μέσο όρο των χωρών του ΟΟΣΑ όσον αφορά το ποσοστό των δαπανών υγείας στο ΑΕΠ, αλλά δεν ανήκει στις χώρες με

τις υψηλότερες δαπάνες. Αν και το συνολικό ποσοστό είναι παρόμοιο με άλλες ευρωπαϊκές χώρες, **η Ελλάδα διαφέρει στη δομή της χρηματοδότησης**, αφού μεγάλο μέρος των δαπανών καλύπτεται από τους ίδιους τους πολίτες και όχι από το κράτος. Αυτό το διάγραμμα είναι σημαντικό γιατί δείχνει ότι το πρόβλημα της Ελλάδας δεν είναι τόσο το χαμηλό συνολικό επίπεδο δαπανών, αλλά η κατανομή των πόρων και η χρηματοδότηση **του συστήματος υγείας** (OECD, 2025).

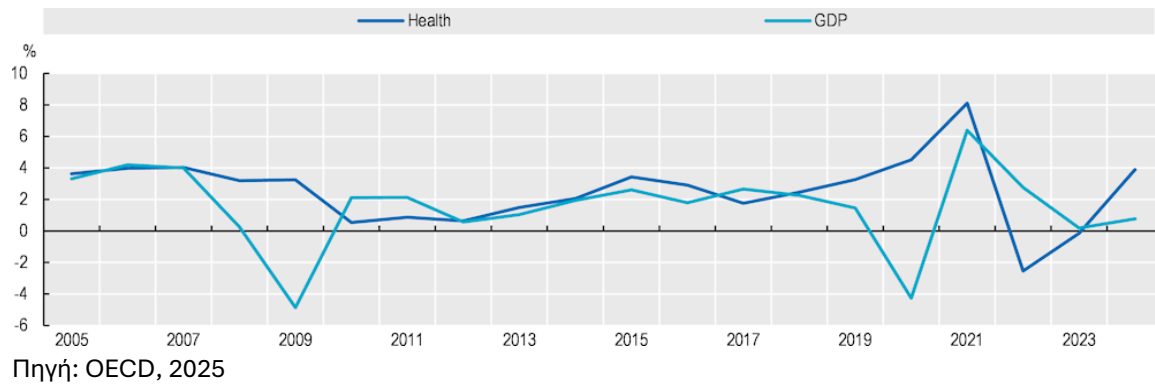
Εικόνα 2 Δαπάνες υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ, 2024 (ή το πλησιέστερο έτος)



Πηγή: OECD, 2025

Για να κατανοήσουμε καλύτερα την εξέλιξη των δαπανών υγείας, είναι σημαντικό να δούμε όχι μόνο το ποσοστό τους σε σχέση με το ΑΕΠ, αλλά και τον ρυθμό αύξησής τους σε σύγκριση με την οικονομική ανάπτυξη. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη έκθεση *Health at a Glance 2025* του OECD, το παρακάτω διάγραμμα δείχνει την **ετήσια πραγματική αύξηση των κατά κεφαλήν δαπανών υγείας σε σχέση με την αύξηση του ΑΕΠ** για τον μέσο όρο των χωρών του ΟΟΣΑ την περίοδο 2006-2024. Από το διάγραμμα φαίνεται ότι οι δαπάνες υγείας αυξάνονται σταθερά πιο γρήγορα από την οικονομία, ειδικά την περίοδο της πανδημίας COVID-19, όταν η οικονομική δραστηριότητα μειώθηκε αλλά οι δαπάνες υγείας αυξήθηκαν σημαντικά. Μετά το 2021, ο ρυθμός αύξησης των δαπανών επιβραδύνεται σταδιακά, όμως σε πολλές χώρες οι δαπάνες συνεχίζουν να αυξάνονται πιο γρήγορα από το ΑΕΠ, κάτι που δημιουργεί πιέσεις στη μακροχρόνια βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας (OECD, 2025).

Εικόνα 3 Ετήσια πραγματική αύξηση των κατά κεφαλήν δαπανών υγείας και του ΑΕΠ, μέσος όρος του ΟΟΣΑ, 2006–2024

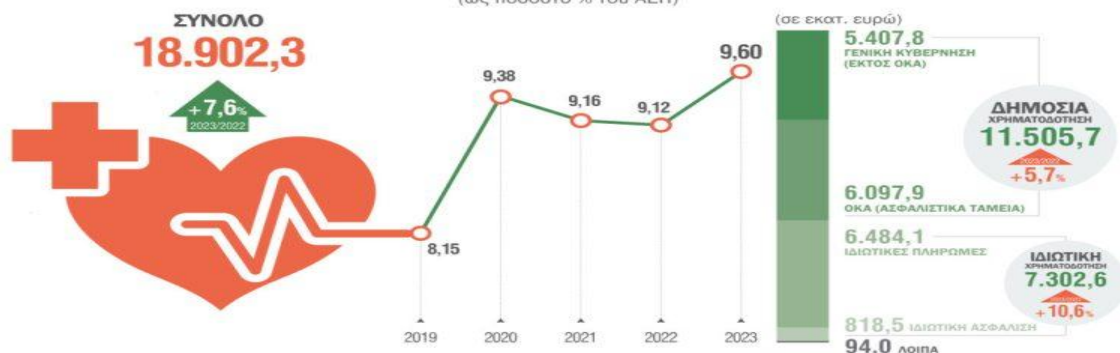


Η ιδιαιτερότητα της Ελλάδας φαίνεται πιο καθαρά όταν εξετάζουμε τα στοιχεία για τις ιδιωτικές δαπάνες υγείας. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στοιχεία της ΕΛΣΤΑΤ για το 2023, τα ελληνικά νοικοκυριά καλύπτουν μεγάλο μέρος των συνολικών δαπανών υγείας από το εισόδημά τους. Οι ιδιωτικές δαπάνες έφτασαν περίπου τα 7,3 δισ. ευρώ το 2023 και αποτελούν σχεδόν το 39% της συνολικής χρηματοδότησης της υγείας, ποσοστό που είναι αρκετά υψηλό σε σύγκριση με τον μέσο όρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Αυτό δείχνει ότι, αν και το συνολικό ποσοστό δαπανών ως προς το ΑΕΠ δεν διαφέρει πολύ από άλλες χώρες, η οικονομική επιβάρυνση πέφτει σε μεγάλο βαθμό στους πολίτες (ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΡΧΗ, 2025).

ΣΥΣΤΗΜΑ ΛΟΓΑΡΙΑΣΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ (ΣΛΥ), 2023

ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΥΓΕΙΑΣ

(ως ποσοστό % του ΑΕΠ)



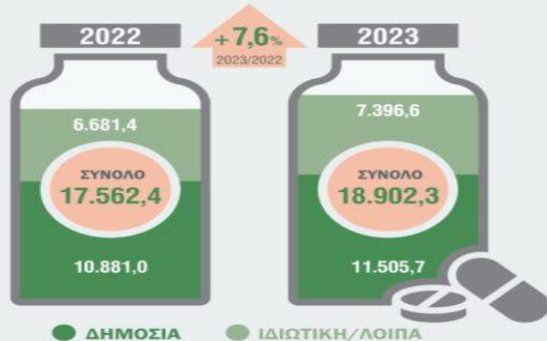
ΔΑΠΑΝΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

(σε εκατ. ευρώ)

ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ



ΑΝΑ ΦΟΡΕΑ



Πηγή: Ελληνική Στατιστική Αρχή / 27 Μαρτίου 2025

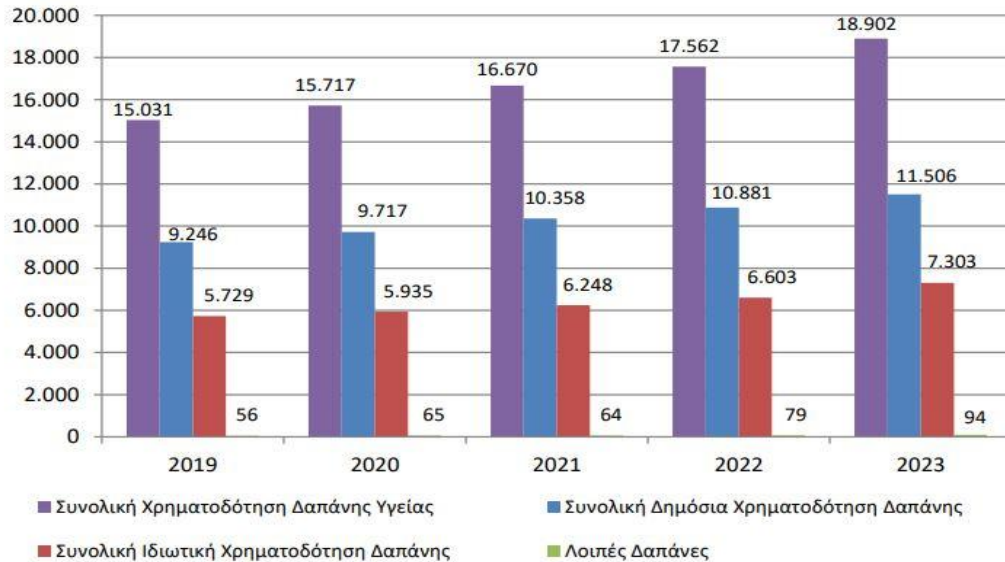
#GreekDataMatter

Πηγή: Οικονομικός Ταχυδρόμος (2025), με βάση στοιχεία ΕΛΣΤΑΤ

Η μεγαλύτερη συμμετοχή των νοικοκυριών στις δαπάνες υγείας σχετίζεται άμεσα με τη χαμηλή δημόσια χρηματοδότηση. Σύμφωνα με τα ίδια στοιχεία, τα τελευταία χρόνια η συμμετοχή του δημόσιου τομέα στη συνολική χρηματοδότηση έχει μειωθεί, ενώ η ιδιωτική χρηματοδότηση έχει αυξηθεί σημαντικά. Επίσης, η Ελλάδα έχει ένα από τα υψηλότερα ποσοστά άμεσων ιδιωτικών πληρωμών στην Ευρώπη, κάτι που οδηγεί σε άνιση πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας και μεγαλύτερη οικονομική επιβάρυνση για τους ασθενείς (ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΡΧΗ, 2025).

Γράφημα 2

Συνολικές δαπάνες υγείας ανά φορέα χρηματοδότησης για τα έτη 2019-2023 (εκατ. ευρώ)



Πηγή: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΡΧΗ, 2025

Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι το βασικό πρόβλημα στις δαπάνες υγείας στην Ελλάδα δεν είναι μόνο το συνολικό τους ύψος, αλλά κυρίως ο τρόπος που χρηματοδοτούνται. Η μεγάλη συμμετοχή των ιδιωτικών πληρωμών σημαίνει ότι οι πολίτες έχουν περιορισμένη οικονομική προστασία και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανισότητες στην πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας. Για αυτόν τον λόγο, η ανάλυση των δαπανών υγείας στην Ελλάδα δεν πρέπει να βασίζεται μόνο σε μακροοικονομικούς δείκτες, αλλά χρειάζεται να εξετάζει και πώς κατανέμεται η χρηματοδότηση και πόσο επιβαρύνονται τα νοικοκυριά (OECD, 2025).

1.2.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την αύξηση των δαπανών υγείας

Η αύξηση των δαπανών υγείας δεν είναι τυχαία, αλλά σχετίζεται με οικονομικούς, δημογραφικούς και τεχνολογικούς παράγοντες που επηρεάζουν τα σύγχρονα συστήματα υγείας. Η διεθνής βιβλιογραφία δείχνει ότι οι δαπάνες υγείας αυξάνονται σταθερά πιο γρήγορα από το ΑΕΠ, κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, της τεχνολογικής προόδου και της αυξανόμενης ζήτησης για υπηρεσίες υγείας (World Health Organization, 2022, 2024).

Η γήρανση του πληθυσμού είναι ένας από τους βασικούς λόγους που αυξάνονται οι δαπάνες υγείας και αποτελεί πλέον κύριο χαρακτηριστικό των ανεπτυγμένων χωρών. Σύμφωνα με την έκθεση Health at a Glance 2025 του OECD, το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω

διπλασιάστηκε από 9% το 1960 σε περίπου 18% το 2021, και αναμένεται να φτάσει το 27% μέχρι το 2050 στις χώρες του ΟΟΣΑ (OECD, 2025).

Η αύξηση του ηλικιωμένου πληθυσμού επηρεάζει άμεσα τις δαπάνες υγείας, αφού οι ηλικιωμένοι έχουν συχνότερα χρόνιες παθήσεις και χρειάζονται περισσότερες υπηρεσίες από τους νεότερους. Επίσης, αυξάνεται η ζήτηση για μακροχρόνια φροντίδα και υπηρεσίες αποκατάστασης, που είναι από τις πιο ακριβές μορφές περίθαλψης. Σύμφωνα με πρόσφατη έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τη βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας στην Ευρώπη, η γήρανση του πληθυσμού αναμένεται να δημιουργήσει σημαντικό χρηματοδοτικό κενό στα συστήματα υγείας έως το 2060, κάτι που κάνει τη διαχείριση των δαπανών ένα από τα βασικά θέματα δημόσιας πολιτικής (World Health Organization, 2025).

Η γενική υγεία του πληθυσμού είναι επίσης σημαντικός παράγοντας για το ύψος των δαπανών υγείας. Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί οι χρόνιες παθήσεις, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο διαβήτης, τα αναπνευστικά προβλήματα και άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τον σύγχρονο τρόπο ζωής. Αυτές οι παθήσεις χρειάζονται μακροχρόνια ιατρική παρακολούθηση, συνεχή φαρμακευτική αγωγή και συχνές ιατρικές υπηρεσίες, κάτι που αυξάνει το συνολικό κόστος της περίθαλψης.

Η ταχεία τεχνολογική εξέλιξη στην ιατρική είναι επίσης βασικός λόγος για την αύξηση των δαπανών υγείας. Η ανάπτυξη νέων φαρμάκων, σύγχρονων διαγνωστικών τεχνολογιών και καινοτόμων μεθόδων έχει βελτιώσει την ποιότητα των υπηρεσιών και το προσδόκιμο ζωής. Όμως, η τεχνολογική πρόοδος αυξάνει το κόστος, αφού οι νέες θεραπείες και τεχνολογίες είναι συχνά πολύ πιο ακριβές από τις παραδοσιακές λύσεις.

Τέλος, **η επέκταση των ασφαλιστικών καλύψεων** αυξάνει σημαντικά τις δαπάνες υγείας στις σύγχρονες οικονομίες. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερες χώρες προσπαθούν να εφαρμόσουν καθολική κάλυψη υγείας, ώστε όλοι οι πολίτες να έχουν πρόσβαση σε βασικές υπηρεσίες χωρίς μεγάλη οικονομική επιβάρυνση. Σύμφωνα με την έκθεση *Tracking Universal Health Coverage 2023* του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και της Παγκόσμιας Τράπεζας, η διεύρυνση της πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας έχει αυξήσει σημαντικά τη χρήση ιατρικών υπηρεσιών σε πολλές χώρες, κάτι που οδηγεί σε αύξηση των συνολικών δαπανών υγείας (WHO & World Bank, 2023).

Επιπλέον, η διεθνής βιβλιογραφία αναφέρει ότι η ασφαλιστική κάλυψη μειώνει το άμεσο κόστος για τον ασθενή, κάτι που **αυξάνει τη ζήτηση** για υπηρεσίες υγείας. Σύμφωνα με την έκθεση *Health at a Glance 2025* του ΟΟΣΑ, η διεύρυνση της ασφαλιστικής κάλυψης και η μεγαλύτερη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας έχουν οδηγήσει σε αυξημένη κατανάλωση υπηρεσιών, ειδικά στις ανεπτυγμένες χώρες. Αυτό σχετίζεται και με τη λεγόμενη «πληρωμή από τρίτο φορέα», όπου το κόστος της περίθαλψης δεν το πληρώνει άμεσα ο ασθενής, αλλά το καλύπτει το κράτος ή οι ασφαλιστικοί οργανισμοί. Έτσι, αυξάνεται η χρήση των υπηρεσιών υγείας και, τελικά, οι συνολικές δαπάνες υγείας (OECD, 2025).

1.3 Οικονομική αξιολόγηση και ο ρόλος της στον τομέα της υγείας

Η οικονομική αξιολόγηση είναι ένα σημαντικό εργαλείο για τη λήψη αποφάσεων στον τομέα της υγείας, επειδή συνδέει το κόστος των παρεμβάσεων με τα αποτελέσματά τους. Καθώς οι ανάγκες υγείας αυξάνονται και οι διαθέσιμοι πόροι μειώνονται, η αξιολόγηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων γίνεται απαραίτητη για τη δημιουργία αποτελεσματικών πολιτικών υγείας.

Ένας βασικός στόχος της οικονομικής αξιολόγησης είναι να βοηθά στη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων. Συγκρίνοντας διαφορετικές παρεμβάσεις, όπως θεραπευτικές ή προληπτικές, οι υπεύθυνοι πολιτικής μπορούν να διαλέξουν εκείνες που προσφέρουν το μεγαλύτερο όφελος σε σχέση με το κόστος τους. Έτσι, το σύστημα υγείας γίνεται πιο αποδοτικό και μειώνεται η σπατάλη πόρων. Επίσης, η οικονομική αξιολόγηση βοηθά στην καλύτερη κατανομή των διαθέσιμων πόρων. Η επιλογή παρεμβάσεων με υψηλή αποτελεσματικότητα και χαμηλό κόστος βελτιώνει την ποιότητα των υπηρεσιών υγείας και ενισχύει τη μακροχρόνια βιωσιμότητα του συστήματος.

1.3.1 Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης

Η οικονομική αξιολόγηση στην υγεία χρησιμοποιεί συγκεκριμένες μεθόδους για να συγκρίνει εναλλακτικές παρεμβάσεις ως προς το κόστος και τα αποτελέσματά τους. Οι κύριες μορφές που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (Cost-Minimization Analysis – CMA), η ανάλυση κόστους-οφέλους (Cost-Benefit Analysis – CBA), η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (Cost-Effectiveness Analysis – CEA) και η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (Cost-Utility Analysis – CUA) (Michael E Drummond, et al., 2005).

Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους είναι η πιο απλή μορφή οικονομικής αξιολόγησης και εφαρμόζεται όταν δύο ή περισσότερες παρεμβάσεις έχουν αποδεδειγμένα την ίδια αποτελεσματικότητα. Σε αυτή την περίπτωση, συγκρίνεται μόνο το κόστος και επιλέγεται η λύση με τη χαμηλότερη δαπάνη. Η μέθοδος είναι χρήσιμη όταν συγκρίνονται ισοδύναμες θεραπείες ή παρεμβάσεις με παρόμοια κλινικά αποτελέσματα. Ωστόσο, η χρήση της είναι περιορισμένη, επειδή απαιτεί σαφή απόδειξη ότι τα αποτελέσματα είναι πραγματικά ίδια, κάτι που συχνά είναι δύσκολο να αποδειχθεί στην πράξη (Michael E Drummond, et al., 2005).

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (Cost-Effectiveness Analysis – CEA) αποτελεί μία από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους οικονομικής αξιολόγησης στον τομέα της υγείας. Η συγκεκριμένη προσέγγιση βασίζεται στη σύγκριση εναλλακτικών παρεμβάσεων, μετρώντας το κόστος σε χρηματικές μονάδες και τα αποτελέσματα υγείας σε φυσικές μονάδες μέτρησης. Οι μονάδες αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα κερδισμένα έτη ζωής, τη μείωση της θνησιμότητας, τη βελτίωση κλινικών δεικτών, όπως η αρτηριακή πίεση ή τα

επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, καθώς και τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης μιας νόσου (Michael E Drummond, et al., 2005).

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας συνήθως παρουσιάζονται με τον λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας, που δείχνει το κόστος για την επίτευξη μιας μονάδας οφέλους στην υγεία. Στις περισσότερες σύγχρονες μελέτες χρησιμοποιείται ο **δείκτης ICER** (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), που δείχνει το επιπλέον κόστος για να επιτευχθεί μία επιπλέον μονάδα αποτελέσματος όταν συγκρίνεται μια νέα παρέμβαση με μια υπάρχουσα. Ο δείκτης αυτός είναι βασικό εργαλείο για τη λήψη αποφάσεων στην πολιτική υγείας, γιατί επιτρέπει τη σύγκριση της αποδοτικότητας διαφορετικών παρεμβάσεων και βοηθά στον εντοπισμό της καλύτερης επιλογής. Η καλύτερη επιλογή δεν είναι πάντα αυτή με το χαμηλότερο κόστος, αλλά αυτή που προσφέρει το μεγαλύτερο όφελος σε σχέση με το κόστος (Michael E Drummond, et al., 2005).

Σε σχέση με άλλες μορφές οικονομικής αξιολόγησης, η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας είναι σχετικά εύκολη στην εφαρμογή, επειδή δεν χρειάζεται να μετατρέψει τα αποτελέσματα υγείας σε χρήματα. Όμως, δεν επιτρέπει τη σύγκριση παρεμβάσεων που έχουν διαφορετικές φυσικές μονάδες αποτελεσμάτων, κάτι που περιορίζει τη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών ασθενειών ή τομέων υγείας (Michael E Drummond, et al., 2005).

Η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας είναι μια εξέλιξη της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας, γιατί συνδυάζει την ποσότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Τα αποτελέσματα συνήθως εκφράζονται σε έτη ζωής προσαρμοσμένα στην ποιότητα (QALYs), κάτι που επιτρέπει τη σύγκριση παρεμβάσεων σε διαφορετικές ασθένειες και ομάδες ασθενών. Το κύριο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δίνει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα του οφέλους μιας παρέμβασης υγείας. Ωστόσο, η μέτρηση της ποιότητας ζωής βασίζεται συχνά σε υποκειμενικές εκτιμήσεις, που μπορεί να επηρεάσουν την ακρίβεια των αποτελεσμάτων (Michael E Drummond, et al., 2005).

Τέλος, **η ανάλυση κόστους-οφέλους** βασίζεται στη μετατροπή τόσο του κόστους όσο και των αποτελεσμάτων μιας παρέμβασης σε χρηματικές μονάδες. Έτσι, γίνεται δυνατή η άμεση σύγκριση διαφορετικών παρεμβάσεων, ακόμα και αν ανήκουν σε διαφορετικούς τομείς πολιτικής. Η μέθοδος αυτή είναι πολύ χρήσιμη στη δημόσια πολιτική, αλλά έχει σημαντικές δυσκολίες, επειδή η αποτίμηση της ανθρώπινης ζωής και της υγείας σε χρήματα είναι πολύπλοκη και συχνά δημιουργεί ηθικά και μεθοδολογικά προβλήματα (Michael E Drummond, et al., 2005).

1.3.2 Οπτική της ανάλυσης

Οι μελέτες οικονομικής αξιολόγησης μπορούν να γίνουν από διάφορες οπτικές, και η επιλογή της οπτικής καθορίζει ποια κόστη και οφέλη θα συμπεριληφθούν. Έτσι, τα αποτελέσματα μιας οικονομικής αξιολόγησης μπορεί να διαφέρουν ακόμη και για τις ίδιες παρεμβάσεις, αν χρησιμοποιείται διαφορετική οπτική. Οι βασικές οπτικές που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι

η κοινωνική, η οπτική του συστήματος υγείας ή των ασφαλιστικών φορέων, και η οπτική του ασθενή και της οικογένειάς του (Sittimart et al., 2024).

Η κοινωνική οπτική θεωρείται η πιο ολοκληρωμένη γιατί περιλαμβάνει όλα τα κόστη και τα οφέλη για όλη την κοινωνία. Σε αυτήν λαμβάνονται υπόψη όχι μόνο τα άμεσα ιατρικά έξοδα, όπως η νοσηλεία και τα φάρμακα, αλλά και τα έμμεσα κόστη, όπως η απώλεια παραγωγικότητας, η φροντίδα από την οικογένεια και τα έξοδα μεταφοράς του ασθενή. Αντίθετα, η οπτική του συστήματος υγείας ή των ασφαλιστικών φορέων περιορίζεται κυρίως στις δαπάνες που σχετίζονται με τις υπηρεσίες υγείας (Sittimart et al., 2024).

Επίσης, σημαντικό ρόλο στην οικονομική αξιολόγηση παίζει και ο χρονικός ορίζοντας της ανάλυσης. Κάποιες παρεμβάσεις έχουν άμεσα αποτελέσματα, ενώ άλλες έχουν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις, όπως η πρόληψη επιπλοκών και η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η επιλογή ανάμεσα σε βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη προσέγγιση μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα αποτελέσματα της οικονομικής αξιολόγησης και τις αποφάσεις στον τομέα της υγείας (Sittimart et al., 2024).

1.3.3 Κατηγορίες κόστους και Προεξόφληση

Η ανάλυση κόστους είναι βασικό μέρος κάθε οικονομικής αξιολόγησης στην υγεία, γιατί βοηθά να συγκρίνουμε μια νέα παρέμβαση με τις υπάρχουσες επιλογές. Το συνολικό κόστος μιας παρέμβασης χωρίζεται σε τρεις βασικές κατηγορίες: **άμεσο, έμμεσο και άυλο κόστος**. Το **άμεσο κόστος** περιλαμβάνει τα έξοδα που σχετίζονται άμεσα με την υγειονομική περίθαλψη, όπως ιατρικές υπηρεσίες, νοσοκομειακή φροντίδα, φάρμακα και άλλες άμεσες δαπάνες. Περιλαμβάνει επίσης μη ιατρικά έξοδα που σχετίζονται με τη φροντίδα, όπως η μεταφορά ασθενών και η υποστήριξη από την οικογένεια (Drummond et al., 2015).

Το **έμμεσο κόστος** δείχνει τις οικονομικές συνέπειες της ασθένειας στην παραγωγικότητα, όπως η απώλεια εργασίας λόγω ασθένειας ή αναπηρίας και η μείωση εισοδήματος από πρόωρο θάνατο ή συνταξιοδότηση. Το **άυλο κόστος** σχετίζεται με ψυχολογικές, συναισθηματικές και κοινωνικές επιπτώσεις, όπως ο πόνος, η ταλαιπωρία και η απώλεια ποιότητας ζωής. Αυτές οι επιπτώσεις είναι δύσκολο να μετρηθούν και συχνά δεν περιλαμβάνονται στις συνήθεις αναλύσεις (Drummond et al., 2015).

Στην οικονομική αξιολόγηση, τα κόστη και τα οφέλη που εμφανίζονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές πρέπει να υπολογίζονται με τον ίδιο τρόπο. Η **προεξόφληση** είναι η διαδικασία που μετατρέπει τα μελλοντικά κόστη και οφέλη σε σημερινή αξία, ώστε να λαμβάνεται υπόψη η προτίμηση για άμεσα αποτελέσματα αντί για μελλοντικά οφέλη. Οι προεξοφλητικοί συντελεστές είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για παρεμβάσεις που διαρκούν πολλά χρόνια, όπου τα αποτελέσματα στην υγεία ή τα κόστη εμφανίζονται αργότερα. Η προεξόφληση βοηθά να συγκρίνουμε δίκαια διαφορετικές στρατηγικές και διασφαλίζει ότι οι πολιτικές αποφάσεις βασίζονται σε πραγματικά συγκρίσιμες εκτιμήσεις κόστους και οφέλους (Drummond et al., 2015).

1.3.4 Μοντέλα και θεωρητικά πλαίσια οικονομικής αξιολόγησης

Τα οικονομικά μοντέλα είναι βασικά εργαλεία για την οικονομική αξιολόγηση στην υγεία, καθώς βοηθούν στην προσομοίωση και εκτίμηση των αποτελεσμάτων διαφορετικών παρεμβάσεων σε συνθήκες αβεβαιότητας. Ένα μοντέλο ανάλυσης αποφάσεων αποτελεί μια οργανωμένη αναπαράσταση της πραγματικότητας που συνδυάζει δεδομένα από κλινικές δοκιμές, παρατηρήσεις και βιβλιογραφία για να προβλέψει τα κόστη και τα αποτελέσματα μιας παρέμβασης. Με αυτά τα μοντέλα, οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων μπορούν να εκτιμήσουν τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους μιας στρατηγικής υγείας πριν την εφαρμόσουν (Drummond et al., 2015).

Δύο από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα μοντέλα είναι τα δέντρα αποφάσεων και τα μοντέλα Markov. Τα δέντρα αποφάσεων είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για παρεμβάσεις μικρής διάρκειας ή όταν οι επιλογές και τα πιθανά αποτελέσματα είναι λίγα. Αποτελούνται από κόμβους, κλαδιά και φύλλα: οι κόμβοι δείχνουν επιλογές ή πιθανά γεγονότα, τα κλαδιά τις πιθανές μεταβάσεις και τα φύλλα τα κόστη και τα οφέλη κάθε έκβασης. Παρόλο που είναι απλά στη δομή τους, τα δέντρα αποφάσεων δεν αποδίδουν καλά σε χρόνιες παθήσεις ή σε περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα εξαρτώνται από προηγούμενες καταστάσεις, επειδή η πολυπλοκότητα αυξάνεται πολύ.

Τα μοντέλα Markov παρέχουν μεγαλύτερη ευελιξία για μακροχρόνιες ασθένειες, καθώς βασίζονται σε ένα σύνολο αμοιβαία αποκλειόμενων καταστάσεων υγείας και κύκλων χρόνου. Σε κάθε κύκλο, ένας ασθενής μπορεί να μεταβεί από μία κατάσταση σε άλλη, ανάλογα με καθορισμένες πιθανότητες μετάβασης, επιτρέποντας έτσι την εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου και την πρόβλεψη τόσο του κόστους όσο και των QALYs που παράγονται από κάθε παρέμβαση με την πάροδο του χρόνου.

Μια πιο εξελιγμένη μορφή αυτών των μοντέλων είναι το Partitioned Survival Model (PSM), που χρησιμοποιείται συχνά για χρόνιες παθήσεις όπως ο καρκίνος. Το PSM διαφέρει από τα κλασικά μοντέλα Markov επειδή οι καταστάσεις υγείας ορίζονται απευθείας από καμπύλες επιβίωσης (όπως συνολική επιβίωση – OS και επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου – PFS) που προέρχονται από κλινικές δοκιμές. Αυτό επιτρέπει να υπολογίσουμε το ποσοστό των ασθενών σε κάθε κατάσταση υγείας σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, χωρίς να χρειάζεται να κάνουμε υποθέσεις για τις πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων. Έτσι, το PSM αποτυπώνει πιο πιστά την κατανομή των ασθενών κατά την εξέλιξη της νόσου και διευκολύνει τον υπολογισμό του συνολικού κόστους και των QALYs για κάθε παρέμβαση (Drummond et al., 2015).

Σε αυτή την εργασία χρησιμοποιήθηκε το διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης για την οικονομική αξιολόγηση των παρεμβάσεων. Το PSM επιλέχθηκε επειδή μπορεί να δείξει την εξέλιξη της νόσου σε διαφορετικά στάδια, να ενσωματώσει δεδομένα από κλινικές δοκιμές και να δώσει ακριβείς εκτιμήσεις για το κόστος και τα οφέλη σε όλη τη διάρκεια της νόσου. Επίσης, το PSM βοηθά στη λήψη αποφάσεων για την πολιτική υγείας, αφού προσφέρει ξεκάθαρη εικόνα για

το κόστος και την αποτελεσματικότητα κάθε παρέμβασης σε κάθε στάδιο της νόσου (Drummond et al., 2015).

Κεφάλαιο 2

Ουροθυλιακός Καρκίνος

Ο ουροθηλιακός καρκίνος είναι μια κακοήθης ανάπτυξη κυττάρων που εμφανίζεται στο ουροθήλιο, το επιθήλιο που καλύπτει την ουροδόχο κύστη, τους ουρητήρες, τη νεφρική πύελο και την ουρήθρα. Είναι από τις πιο συχνές μορφές καρκίνου του ουροποιητικού συστήματος και τις περισσότερες φορές εντοπίζεται στην ουροδόχο κύστη (Babjuk et al., 2022).

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε όλο τον κόσμο, αφού ανήκει στις πιο συχνές μορφές καρκίνου. Τα τελευταία επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται πάνω από 600.000 άνθρωποι με καρκίνο της ουροδόχου κύστης, με τη νόσο να εμφανίζεται πιο συχνά στους άνδρες παρά στις γυναίκες (World Cancer Research Fund, 2023; Jubber et al., 2023).

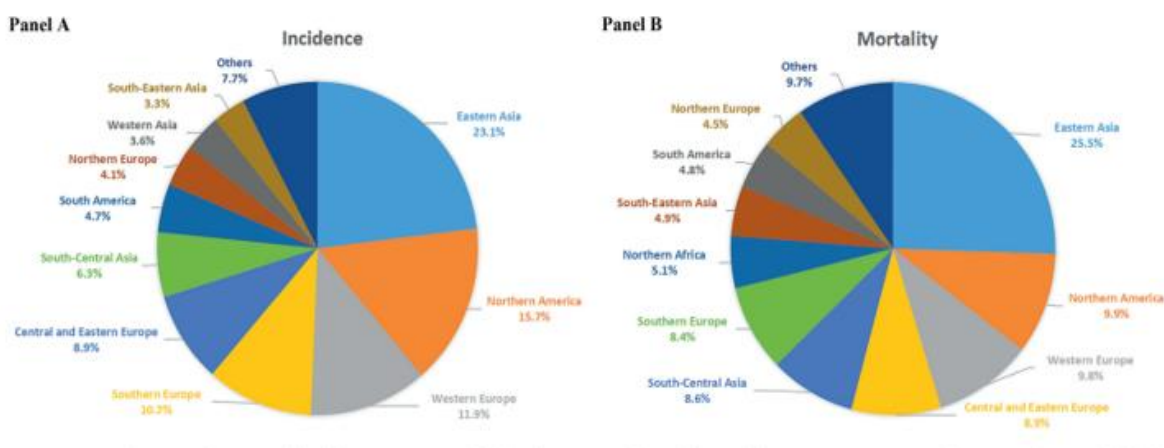
Η νόσος παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία στη μορφολογία και τη βιολογική της συμπεριφορά, κάτι που επηρεάζει σημαντικά την εξέλιξη και την πορεία της για κάθε ασθενή. Επίσης, η εμφάνιση του ουροθηλιακού καρκίνου σχετίζεται με περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες, ενώ η πρόσφατη έρευνα έχει βοηθήσει να κατανοήσουμε καλύτερα τους μηχανισμούς που οδηγούν στην ανάπτυξή της (Jubber et al., 2023; EAU Guidelines, 2022).

2.1 Επιδημιολογία

Παγκόσμιο Επίπεδο

Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα που βασίζονται στο πρόγραμμα GLOBOCAN του International Agency for Research on Cancer (IARC), εκτιμάται ότι το 2020 καταγράφηκαν περίπου 573.000 νέα περιστατικά καρκίνου της ουροδόχου κύστης παγκοσμίως, ενώ περισσότεροι από 213.000 θάνατοι αποδόθηκαν στη νόσο την ίδια χρονιά (Zhang et al., 2023).

Εικόνα 4 Panel A. Κατανομή των περιστατικών καρκίνου της ουροδόχου κύστης και στα δύο φύλα μαζί, ανά παγκόσμια περιοχή το 2020. Panel B. Κατανομή των θανάτων από καρκίνο της ουροδόχου κύστης και στα δύο φύλα μαζί, ανά παγκόσμια περιοχή το 2020.



Πηγή: Zhang et al., 2023

Η νόσος εμφανίζει σημαντικές διαφορές μεταξύ των γεωγραφικών περιοχών. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, η μεγαλύτερη αναλογία νέων περιστατικών καταγράφεται στην Ευρώπη και στην Ανατολική Ασία, ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά εμφανίζονται κυρίως στις χώρες της Υποσαχάριας Αφρικής. Επιπλέον, η επίπτωση της νόσου είναι σημαντικά υψηλότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, καθώς οι άνδρες εμφανίζουν περίπου τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Zhang et al., 2023).

Πιο πρόσφατα δεδομένα του 2022 επιβεβαιώνουν ότι η νόσος εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, καθώς καταγράφηκαν περισσότερα από 614.000 νέα περιστατικά και περίπου 220.000 θάνατοι παγκοσμίως, γεγονός που κατατάσσει τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης στην 9η θέση μεταξύ όλων των μορφών καρκίνου (Filho et al., 2025). Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη που βασίζεται στα δεδομένα του GLOBOCAN, ο αριθμός

των νέων περιστατικών καρκίνου της ουροδόχου κύστης αναμένεται να αυξηθεί κατά 72,8% έως το 2040, ενώ η θνησιμότητα από τη νόσο αναμένεται να αυξηθεί κατά 86,6%, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημαντική επιβάρυνση της νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο (Zhang et al., 2023).

Ευρωπαϊκό Επίπεδο

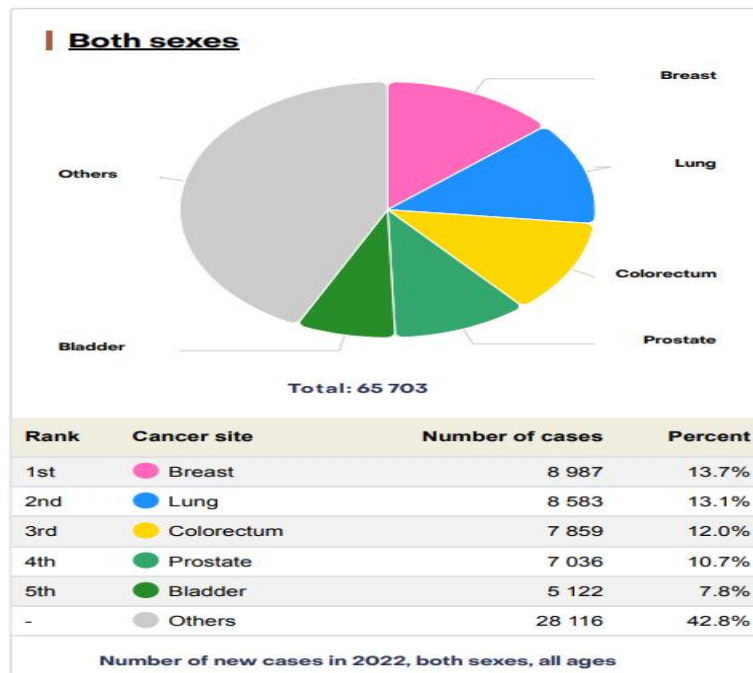
Η Ευρώπη είναι μία από τις περιοχές με τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου της ουροδόχου κύστης στον κόσμο. Σύμφωνα με τα τελευταία επιδημιολογικά στοιχεία από το GLOBOCAN 2022, καταγράφηκαν 614.298 νέα περιστατικά παγκοσμίως, ενώ η Ευρώπη είχε από τα υψηλότερα ποσοστά σε σύγκριση με άλλες περιοχές. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό στην Ευρώπη είναι ότι η νόσος εμφανίζεται πολύ συχνότερα στους άνδρες, αφού περίπου το 75% των περιστατικών αφορά τον ανδρικό πληθυσμό (Filho et al., 2025; World Cancer Research Fund, 2024).

Πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο *European Urology* και στηρίζεται σε δεδομένα του International Agency for Research on Cancer (IARC) δείχνει ότι τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου της ουροδόχου κύστης καταγράφονται κυρίως στη Νότια και Βόρεια Ευρώπη. Ο ηλικιακά προτυποποιημένος δείκτης επίπτωσης (ASR) είναι 28,7 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού στη Νότια Ευρώπη και 20,4 στη Βόρεια Ευρώπη. Για παράδειγμα, στην Ισπανία το 2022 καταγράφηκαν 21.418 νέα περιστατικά με δείκτη 19,3 ανά 100.000 κατοίκους, ενώ στην Ιταλία υπήρξαν 34.580 νέα περιστατικά με δείκτη 18,1 ανά 100.000 κατοίκους (Filho et al., 2025; World Cancer Research Fund, 2024).

Επίπεδο Ελλάδας

Στην Ελλάδα, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι από τις πιο συχνές μορφές καρκίνου, ειδικά στους άνδρες. Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία του GLOBOCAN 2022, το 2022 καταγράφηκαν συνολικά 65.703 νέα περιστατικά καρκίνου και 32.385 θάνατοι από καρκίνο. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι η τέταρτη συχνότερη μορφή καρκίνου στους άνδρες, με 4.257 νέα περιστατικά και ποσοστό 11,6% του συνόλου των καρκίνων στον ανδρικό πληθυσμό (Global cancer observatory, 2022).

Εικόνα 5 Αριθμός νέων περιστατικών το 2022 στην Ελλάδα, και στα δύο φύλα, σε όλες τις ηλικίες.



Πηγή: Global cancer observatory, 2022

Παράλληλα, σύμφωνα με τα στοιχεία του World Cancer Research Fund που βασίζονται επίσης στα δεδομένα του GLOBOCAN 2022, στην Ελλάδα καταγράφηκαν συνολικά 5.122 νέα περιστατικά καρκίνου της ουροδόχου κύστης το 2022, με ηλικιακά προτυποποιημένο δείκτη επίπτωσης (ASR) 18,1 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους . Μάλιστα, η Ελλάδα συγκαταλέγεται μεταξύ των χωρών με τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης παγκοσμίως, μαζί με χώρες όπως η Ισπανία και η Ιταλία (World Cancer Research Fund, 2024).

2.2 Κλινική εικόνα

Ο ουροθηλιακός καρκίνος μπορεί να εμφανιστεί με διάφορα κλινικά συμπτώματα, τα οποία εξαρτώνται κυρίως από το σημείο, το μέγεθος και το στάδιο της νόσου. Το πιο συχνό σύμπτωμα είναι η αιματουρία, που παρατηρείται σε περίπου 80–85% των ασθενών όταν διαγιγνώσκονται. Η αιματουρία μπορεί να είναι ορατή ή μη ορατή, να εμφανίζεται περιστασιακά ή να είναι σταθερή, και συχνά είναι το μόνο πρώιμο σημάδι της νόσου (Babjuk et al., 2022). Άλλα συχνά συμπτώματα είναι η δυσουρία, η συχνουρία, η επιτακτική ούρηση και το αίσθημα ατελούς κένωσης της κύστης, τα οποία συνήθως εμφανίζονται σε πιο προχωρημένα στάδια ή όταν υπάρχει εκτεταμένη βλάβη του ουροθηλίου. Επίσης, αν η νόσος έχει επεκταθεί στο μυϊκό τοίχωμα της κύστης ή έχει

προκαλέσει απόφραξη στα ουρητήρια, μπορεί να παρουσιαστεί πόνος στη μέση ή ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Jubber et al., 2023).

Αξίζει να αναφερθεί ότι στα αρχικά στάδια ο ουροθηλιακός καρκίνος μπορεί να μην προκαλεί συμπτώματα, με αποτέλεσμα η διάγνωση να γίνεται συχνά τυχαία κατά τη διάρκεια εξετάσεων για άλλα προβλήματα υγείας ή σε τακτικό υπερηχογραφικό ή ουρολογικό έλεγχο. Επειδή τα συμπτώματα μπορεί να είναι ποικίλα και ασαφή, είναι σημαντικό να χρησιμοποιούνται μαζί εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις για την έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση της νόσου (Kamat et al., 2016).

2.3 Παράγοντες κινδύνου

Ο ουροθηλιακός καρκίνος χαρακτηρίζεται από πολύπλοκο πολυπαραγοντικό υπόβαθρο, με την ανάπτυξή του να επηρεάζεται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και επαγγελματικούς παράγοντες. Η κατανόηση των παραγόντων αυτών είναι κρίσιμη τόσο για την πρόληψη όσο και για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ο πιο σημαντικός και τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ουροθηλιακού καρκίνου. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι περίπου 50–65% των περιπτώσεων στους άνδρες και 20–30% στις γυναίκες σχετίζονται άμεσα με τη χρήση καπνού (Freedman et al., 2011; Burger et al., 2013). Αυτή η ισχυρή σχέση οφείλεται κυρίως στην έκθεση των ουροθηλιακών κυττάρων σε καρκινογόνες ουσίες του καπνού, που μεταβολίζονται στο ήπαρ και αποβάλλονται με τα ούρα, παραμένοντας σε επαφή με το ουροθήλιο για μεγάλο διάστημα (Kamat et al., 2016).

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πάνω από 60 καρκινογόνες ουσίες, όπως αρωματικές αμίνες, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (PAHs) και νιτροζαμίνες, που μπορούν να προκαλέσουν μεταλλάξεις στο DNA των ουροθηλιακών κυττάρων. Η μακροχρόνια έκθεση σε αυτές τις ουσίες οδηγεί σε συσσώρευση γενετικών βλαβών και διαταραχή των μηχανισμών κυτταρικού ελέγχου, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο καρκινογένεσης (Jubber et al., 2023).

Ο κίνδυνος για ουροθηλιακό καρκίνο αυξάνεται όσο περισσότερο και πιο έντονα καπνίζει κάποιος. Οι μελέτες δείχνουν ότι οι καπνιστές έχουν 2 έως 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τους μη καπνιστές, και ο κίνδυνος είναι ακόμη μεγαλύτερος για όσους καπνίζουν πολλά χρόνια ή πολλά τσιγάρα την ημέρα (Freedman et al., 2011; Kamat et al., 2016). Επίσης, η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο, αλλά αυτός παραμένει αυξημένος για αρκετά χρόνια μετά, κάτι που δείχνει τη μακροχρόνια επίδραση των καρκινογόνων ουσιών στο ουροθήλιο (Burger et al., 2013).

Επιπλέον, το κάπνισμα δεν σχετίζεται μόνο με την εμφάνιση της νόσου αλλά και με τη σοβαρότητα και την εξέλιξή της. Οι καπνιστές έχουν συχνότερα πιο επιθετικούς όγκους, υψηλότερο βαθμό κακοήθειας και μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (Jubber et al., 2023). Αυτή η σχέση κάνει το κάπνισμα έναν από τους πιο σημαντικούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για τον ουροθηλιακό καρκίνο και δείχνει τη σημασία της πρόληψης μέσω της διακοπής του καπνίσματος.

Έκθεση σε χημικές ουσίες

Η έκθεση σε χημικές ουσίες, είτε στον χώρο εργασίας είτε στο περιβάλλον, είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ουροθηλιακού καρκίνου. Η σύνδεση ανάμεσα σε χημικά καρκινογόνα και τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης αναγνωρίστηκε ήδη από τις αρχές του 20ού αιώνα, όταν διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα της νόσου σε εργαζόμενους στη βιομηχανία βαφών και χρωστικών (Burger et al., 2013).

Οι πιο γνωστές καρκινογόνες ουσίες που σχετίζονται με τον ουροθηλιακό καρκίνο είναι οι αρωματικές αμίνες, όπως η βενζιδίνη και η 2-ναφθυλαμίνη. Αυτές χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία βαφών, καουτσούκ, δέρματος, πλαστικών και εκτυπωτικών υλικών. Όταν εισέλθουν στον οργανισμό, μεταβολίζονται στο ήπαρ και αποβάλλονται με τα ούρα, με αποτέλεσμα να παραμένουν σε επαφή με το ουροθήλιο και να προκαλούν μεταλλάξεις στο DNA των κυττάρων του (Kamat et al., 2016).

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι περίπου το 10–15% των περιπτώσεων καρκίνου της ουροδόχου κύστης στις ανεπτυγμένες χώρες σχετίζονται με επαγγελματική έκθεση σε χημικές ουσίες (Burger et al., 2013; Kogevinas et al., 2003). Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για όσους εργάζονται σε βιομηχανίες βαφών, χρωμάτων, καουτσούκ, υφασμάτων, πετρελαίου και εκτυπώσεων, αλλά και για επαγγέλματα όπως κομμωτές, εργάτες δέρματος και οδηγοί φορτηγών, λόγω της μακροχρόνιας έκθεσης σε χημικές ουσίες και καρκινογόνους ατμούς (Jubber et al., 2023).

Επιπλέον, η έκθεση σε πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (PAHs), βαρέα μέταλλα και χημικούς ρύπους του αέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο, ειδικά σε αστικές και βιομηχανικές περιοχές. Ο συνδυασμός επαγγελματικής έκθεσης και καπνίσματος φαίνεται να αυξάνει ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο, δείχνοντας ότι περιβαλλοντικοί και συμπεριφορικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν σημαντικά (Kamat et al., 2016; Jubber et al., 2023). Συνολικά, η έκθεση σε χημικές ουσίες θεωρείται ένας από τους πιο σημαντικούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για τον ουροθηλιακό καρκίνο, καθώς η μείωση της επαγγελματικής έκθεσης και η εφαρμογή μέτρων προστασίας μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά στη μείωση των περιστατικών της νόσου.

Χρόνια φλεγμονή και λοιμώξεις

Η χρόνια φλεγμονή του ουροθηλίου είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ουροθηλιακού καρκίνου. Η παρατεταμένη φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει κυτταρικές βλάβες, μεταλλάξεις στο DNA και να διαταράξει τους μηχανισμούς κυτταρικής αναγέννησης. Η συνεχής φλεγμονή οδηγεί σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα καρκινογένεσης (Kamat et al., 2016).

Μία από τις πιο τεκμηριωμένες συσχετίσεις είναι αυτή ανάμεσα στον ουροθηλιακό καρκίνο και τη λοίμωξη από το παράσιτο *Schistosoma haematobium*, που συναντάται σε περιοχές της Αφρικής και της Μέσης Ανατολής. Η χρόνια λοίμωξη προκαλεί παρατεταμένη φλεγμονή στην ουροδόχο κύστη και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης, κυρίως πλακώδους τύπου, αλλά μπορεί να συμβάλει και στην ανάπτυξη ουροθηλιακού καρκίνου (Mohammad et al., 2022; Burger et al., 2013).

Επιπλέον, η χρόνια κυστίτιδα, οι συχνές ουρολοιμώξεις και η μακροχρόνια χρήση ουροκαθετήρα αυξάνουν τον κίνδυνο καρκινογένεσης, ειδικά σε ασθενείς με νευρογενή κύστη ή σε όσους χρειάζονται μακροχρόνια ουρολογική παρακολούθηση. Η συνεχής παρουσία μικροβίων και η παρατεταμένη φλεγμονή προκαλούν αλλοιώσεις στο ουροθήλιο και μπορεί να οδηγήσουν σε προκαρκινικές βλάβες (Jubber et al., 2023).

Ακτινοβολία και φαρμακευτική αγωγή

Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία και η μακροχρόνια χρήση ορισμένων φαρμάκων έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ουροθηλιακού καρκίνου. Η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει άμεσες βλάβες στο DNA των ουροθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας σε μεταλλάξεις και διαταραχές στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή της πυέλου, που συχνά εφαρμόζεται για τη θεραπεία κακοηθειών όπως ο καρκίνος του προστάτη, του τραχήλου της μήτρας και του ενδομητρίου (Kamat et al., 2016).

Έρευνες έχουν δείξει ότι ασθενείς που έχουν κάνει ακτινοθεραπεία στην περιοχή της πυέλου έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο της ουροδόχου κύστης αρκετά χρόνια μετά τη θεραπεία. Ο κίνδυνος αυτός εξαρτάται από τη συνολική δόση ακτινοβολίας, τη διάρκεια της έκθεσης και την ηλικία του ασθενούς κατά τη θεραπεία (Burger et al., 2013). Επίσης, η χρόνια βλάβη του ουροθηλίου από την ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή, ίνωση και μεταλλάξεις, που συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου.

Επιπλέον, ορισμένα φάρμακα έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ουροθηλιακού καρκίνου. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η κυκλοφωσφαμίδη, η οποία μεταβολίζεται σε τοξικές ουσίες που αποβάλλονται με τα ούρα και μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στο ουροθήλιο (Kamat et al., 2016). Συνοψίζοντας, τόσο η ακτινοβολία όσο και η φαρμακευτική αγωγή θεωρούνται δευτερογενείς παράγοντες κινδύνου για τον ουροθηλιακό καρκίνο.

Γενετικοί παράγοντες

Αν και ο ουροθηλιακός καρκίνος θεωρείται κυρίως αποτέλεσμα περιβαλλοντικών παραγόντων, πολλές μελέτες δείχνουν ότι και οι γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην ευαισθησία των ατόμων στην ασθένεια. Η γενετική προδιάθεση συνήθως δεν οφείλεται σε μονογονιδιακές μεταλλάξεις, αλλά σχετίζεται κυρίως με πολυμορφισμούς σε γονίδια που συμμετέχουν στον μεταβολισμό καρκινογόνων ουσιών, στην επιδιόρθωση του DNA και στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου (Kamat et al., 2016).

Σημαντικό ρόλο έχουν τα γονίδια που βοηθούν στην αποτοξίνωση καρκινογόνων ουσιών, όπως το NAT2 (N-acetyltransferase 2) και το GSTM1 (Glutathione S-transferase M1). Έρευνες δείχνουν ότι άτομα με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς σε αυτά τα γονίδια έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ουροθηλιακό καρκίνο, ειδικά αν εκτίθενται σε καρκινογόνες ουσίες όπως ο καπνός του τσιγάρου ή οι αρωματικές αμίνες (Gu and Wu, 2011). Αυτοί οι πολυμορφισμοί επηρεάζουν την ικανότητα του οργανισμού να απομακρύνει τοξικές ουσίες, οδηγώντας σε μεγαλύτερη συσσώρευση καρκινογόνων μεταβολιτών στο ουροθήλιο.

Επιπλέον, μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιδιόρθωση του DNA, όπως τα TP53, FGFR3 και HRAS, έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση και την εξέλιξη του ουροθηλιακού καρκίνου. Οι μεταλλάξεις στο FGFR3 εμφανίζονται πιο συχνά σε όγκους χαμηλής κακοήθειας, ενώ οι μεταλλάξεις στο TP53 σχετίζονται κυρίως με πιο επιθετικές μορφές της νόσου και με διηθητικούς όγκους (Jubber et al., 2023).

Επίσης, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Άτομα που έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο της ουροδόχου κύστης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν τη νόσο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, κάτι που δείχνει ότι υπάρχει κληρονομική προδιάθεση (Kamat et al., 2016; Gu and Wu, 2011). Συνολικά, οι γενετικοί παράγοντες δεν λειτουργούν μόνοι τους αλλά αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα και η επαγγελματική έκθεση σε χημικές ουσίες.

Συνοσηρότητες

Οι συνοσηρότητες παίζουν σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης και την εξέλιξη του ουροθηλιακού καρκίνου. Αν και δεν θεωρούνται άμεσες αιτίες, πολλές χρόνιες παθήσεις συμβάλλουν στη δημιουργία ευνοϊκού περιβάλλοντος για την ανάπτυξη καρκίνου μέσω μηχανισμών όπως η χρόνια φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και οι μεταβολικές διαταραχές. Μια πρόσφατη umbrella review που ανέλυσε 84 μετα-αναλύσεις και 156 πιθανούς παράγοντες κινδύνου έδειξε ότι οι νόσοι που σχετίζονται με μεταβολικές και φλεγμονώδεις διαταραχές είναι από τους σημαντικότερους δευτερογενείς παράγοντες κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης (Zhang et al., 2025).

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία από τις πιο καλά μελετημένες συνοσηρότητες. Μετα-αναλύσεις μεγάλων πληθυσμιακών μελετών δείχνουν ότι τα άτομα με διαβήτη έχουν 23% μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο της ουροδόχου κύστης (RR = 1,23) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Αυτή η συσχέτιση σχετίζεται κυρίως με μεταβολικούς μηχανισμούς, όπως η υπερινσουλιναμία, η αυξημένη δραστηριότητα αυξητικών παραγόντων και η χρόνια φλεγμονή που επηρεάζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του ουροθηλίου (Zhang et al., 2025).

Επιπλέον, η χρόνια νεφρική νόσος και άλλες ουρολογικές παθήσεις έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ουροθηλιακού καρκίνου. Σύμφωνα με την ίδια umbrella review, διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως οι ουρολοιμώξεις, η μεταβολική νόσος και άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις σχετίζονται με στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Επίσης, το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία και τα καρδιαγγειακά νοσήματα φαίνεται να επηρεάζουν την ανάπτυξη καρκίνου μέσω μηχανισμών οξειδωτικού στρες και χρόνιας φλεγμονής (Zhang et al., 2025).

2.4 Ταξινόμηση και Σταδιοποίηση

Ο ουροθηλιακός καρκίνος, γνωστός παλαιότερα ως μεταβατικό καρκίνωμα, αποτελεί τον συχνότερο ιστολογικό τύπο καρκίνου της ουροδόχου κύστης, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 90–95% των περιπτώσεων.

Η ιστολογική ταξινόμηση βασίζεται κυρίως:

- στον βαθμό διαφοροποίησης (grade)
- και στην αρχιτεκτονική του όγκου

Σύμφωνα με το σύστημα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), οι ουροθηλιακοί όγκοι διακρίνονται σε:

- Θηλώδη ουροθηλιακά νεοπλάσματα χαμηλού κακοήθους δυναμικού (PUNLMP)
- Καρκίνωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (low-grade)
- Καρκίνωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας (high-grade)

Οι όγκοι χαμηλού βαθμού χαρακτηρίζονται από βραδύτερη ανάπτυξη και μικρότερη πιθανότητα διήθησης, ενώ οι όγκοι υψηλού βαθμού εμφανίζουν αυξημένη επιθετικότητα, μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής και εξέλιξης σε διηθητική νόσο (Babjuk et al., 2022; Jubber et al., 2023).

Η σταδιοποίηση του ουροθηλιακού καρκίνου πραγματοποιείται με βάση το σύστημα TNM, το οποίο περιγράφει την έκταση της νόσου μέσω τριών βασικών παραμέτρων. Η κατηγορία T αναφέρεται στο βάθος διήθησης του όγκου, η κατηγορία N στην παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και η κατηγορία M στην ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Τα στάδια της

νόσου κυμαίνονται από πρώιμα στάδια (στάδιο 0–I), όπου ο όγκος περιορίζεται στο ουροθήλιο ή στον υποεπιθηλιακό ιστό, έως προχωρημένα στάδια (στάδιο II–IV), όπου παρατηρείται διήθηση του μυϊκού χιτώνα, επέκταση σε γειτονικά όργανα ή παρουσία μεταστάσεων.

Με βάση τη σταδιοποίηση, ο ουροθηλιακός καρκίνος διακρίνεται κλινικά σε μη μυοδιηθητικό καρκίνο (NMIBC), που περιλαμβάνει τα στάδια Ta, T1 και Tis και αποτελεί την πλειονότητα των περιπτώσεων, και σε μυοδιηθητικό καρκίνο (MIBC), ο οποίος χαρακτηρίζεται από διήθηση του μυϊκού χιτώνα και συνδέεται με πιο επιθετική πορεία της νόσου (Babjuk et al., 2022).

2.5 Πρόγνωση και επιβίωση

Η πρόγνωση του ουροθηλιακού καρκίνου επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως το στάδιο της νόσου όταν διαγνωστεί, ο βαθμός κακοήθειας, η ύπαρξη λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων και η γενική υγεία του ασθενούς. Η έγκαιρη διάγνωση συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση, ενώ τα προχωρημένα στάδια έχουν αυξημένη θνησιμότητα (Kamat et al., 2021).

Ο μη μυοδιηθητικός ουροθηλιακός καρκίνος (NMIBC), ο οποίος αποτελεί περίπου το 70–75% των νέων περιπτώσεων, χαρακτηρίζεται από σχετικά καλή πρόγνωση και υψηλά ποσοστά επιβίωσης. Στα πρώιμα στάδια (στάδιο 0–I), το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης υπερβαίνει το 80–90%. Παρ’ όλα αυτά, η νόσος παρουσιάζει συχνές υποτροπές, με ποσοστά που φτάνουν το 50–70%, γεγονός που καθιστά αναγκαία την τακτική παρακολούθηση των ασθενών (Babjuk et al., 2022). Αντίθετα, σε ασθενείς με μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (στάδιο II–III), το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης κυμαίνεται περίπου στο 50–60%, ενώ μειώνεται σημαντικά σε περιπτώσεις λεμφαδενικής συμμετοχής (Jubber et al., 2023).

Στα προχωρημένα στάδια της νόσου (στάδιο IV), όταν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, η πρόγνωση είναι πολύ φτωχή και το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης είναι κάτω από **10–15%**. Οι συχνότερες θέσεις μεταστάσεων είναι οι λεμφαδένες, το ήπαρ, οι πνεύμονες και τα οστά (Kamat et al., 2021).

Εκτός από τα παραπάνω, η πρόγνωση επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως το μέγεθος και ο αριθμός των όγκων, η ύπαρξη καρκινώματος *in situ* και η ανταπόκριση στη θεραπεία. Ειδικά στους ασθενείς με μη μυοδιηθητικό καρκίνο, η πιθανότητα υποτροπής και εξέλιξης της νόσου επηρεάζει σημαντικά τη μακροχρόνια έκβαση.

Συνοψίζοντας, η πρόγνωση του ουροθηλιακού καρκίνου διαφέρει σημαντικά ανάλογα με το στάδιο. Τα πρώιμα στάδια έχουν υψηλά ποσοστά επιβίωσης, ενώ τα προχωρημένα στάδια έχουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά. Αυτό δείχνει πόσο σημαντική είναι η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή θεραπεία.

2.6 Θεραπεία

Η θεραπεία του ουροθηλιακού καρκίνου πρέπει να προσαρμόζεται σε κάθε ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη το στάδιο, τον βαθμό κακοήθειας και τη γενική του κατάσταση. Οι οδηγίες της European Association of Urology και της European Society for Medical Oncology ορίζουν τα θεραπευτικά πλαίσια για την κλινική πράξη και περιλαμβάνουν τόσο παραδοσιακές όσο και νεότερες θεραπευτικές στρατηγικές (EAU, 2024; ESMO, 2022).

Για τον **μη μυοδιηθητικό ουροθηλιακό καρκίνο** (NMIBC), η βασική θεραπεία είναι η διουρηθρική εκτομή του όγκου (TURBT), και στη συνέχεια εφαρμόζεται ενδοκυστική θεραπεία για να μειωθεί η πιθανότητα υποτροπής. Εκτός από τα κλασικά ενδοκυστικά χημειοθεραπευτικά (όπως η μιτομυκίνη C και η γεμισταβίνη), η ενδοκυστική ανοσοθεραπεία με BCG προτιμάται σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου, καθώς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής και εξέλιξης της νόσου (ESMO, 2022).

Για τον **μυοδιηθητικό καρκίνο** (MIBC), η ριζική κυστεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό είναι η βασική θεραπεία. Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με σχήματα που περιλαμβάνουν σισπλατίνη πριν από το χειρουργείο έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά τη συνολική επιβίωση. Για ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν σισπλατίνη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σχήματα με καρβοπλατίνη, αν και είναι λιγότερο αποτελεσματικά (ESMO, 2022).

Η **ακτινοθεραπεία** μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση για ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε ριζική κυστεκτομή ή όταν στόχος είναι η **διατήρηση της ουροδόχου κύστης** με τη μέθοδο trimodality (συνδυασμός TURBT, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας). Οι διεθνείς οδηγίες τονίζουν ότι η ακτινοθεραπεία για διατήρηση της κύστης πρέπει να γίνεται με τεχνικές όπως η **IMRT** και η IGRT, ώστε να μειώνονται οι παρενέργειες και να βελτιώνεται ο τοπικός έλεγχος. Επίσης, όταν η θεραπεία είναι **παρηγορητική** σε προχωρημένη νόσο, η ακτινοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής, ανακουφίζοντας συμπτώματα όπως ο πόνος και η αιματουρία (EAU, 2024).

Τα τελευταία χρόνια, η **ανοσοθεραπεία** έχει φέρει σημαντικές αλλαγές στη θεραπεία, κυρίως σε προχωρημένη και μεταστατική νόσο. Οι αναστολείς PD-1/PD-L1 (όπως pembrolizumab, nivolumab και atezolizumab) έχουν εγκριθεί για ασθενείς με μεταστατική νόσο, είτε μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας είτε ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Η χρήση αυτών των ανοσοθεραπειών έχει συνδεθεί με καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης και μεγαλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο (ESMO, 2022).

Οι **στοχευμένες θεραπείες** είναι από τις πιο σημαντικές εξελίξεις στη θεραπεία του μεταστατικού ουροθηλιακού καρκίνου. Ένα βασικό παράδειγμα είναι **οι αναστολείς FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor)**, όπως το **erdafitinib**, που έχουν εγκριθεί για ασθενείς με συγκεκριμένες μεταλλάξεις FGFR2/3. Αυτές οι μεταλλάξεις εμφανίζονται σε αρκετούς ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και σχετίζονται με αυξημένη ανταπόκριση στους αναστολείς. Επιπλέον,

συνεχίζονται κλινικές μελέτες για συνδυασμούς FGFR-αναστολέων με ανοσοθεραπεία ή άλλα στοχευμένα φάρμακα (Kwon, 2024).

Μια άλλη σημαντική κατηγορία είναι τα **antibody-drug conjugates (ADCs)**, όπου ένα μονοκλωνικό αντίσωμα συνδέεται με έναν κυτταροτοξικό παράγοντα και στοχεύει συγκεκριμένα μόρια στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το **enfortumab vedotin**, που στοχεύει την πρωτεΐνη **Nectin-4**, η οποία βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στα ουροθηλιακά καρκινικά κύτταρα και έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο μετά από προηγούμενη θεραπεία. Επιπλέον, εκτός από τα εγκεκριμένα φάρμακα, αναπτύσσονται και άλλα στοχευμένα μόρια όπως τα **infigratinib**, **rogaratinib** και **pemigatinib**, με στόχο να διευρυνθούν οι θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με συγκεκριμένα μοριακά χαρακτηριστικά (Du et al., 2025; Muhammad Ashir Shafique et al., 2023).

2.7 Enfortumab Vedotin Pembrolizumab

Μηχανισμός δράσης

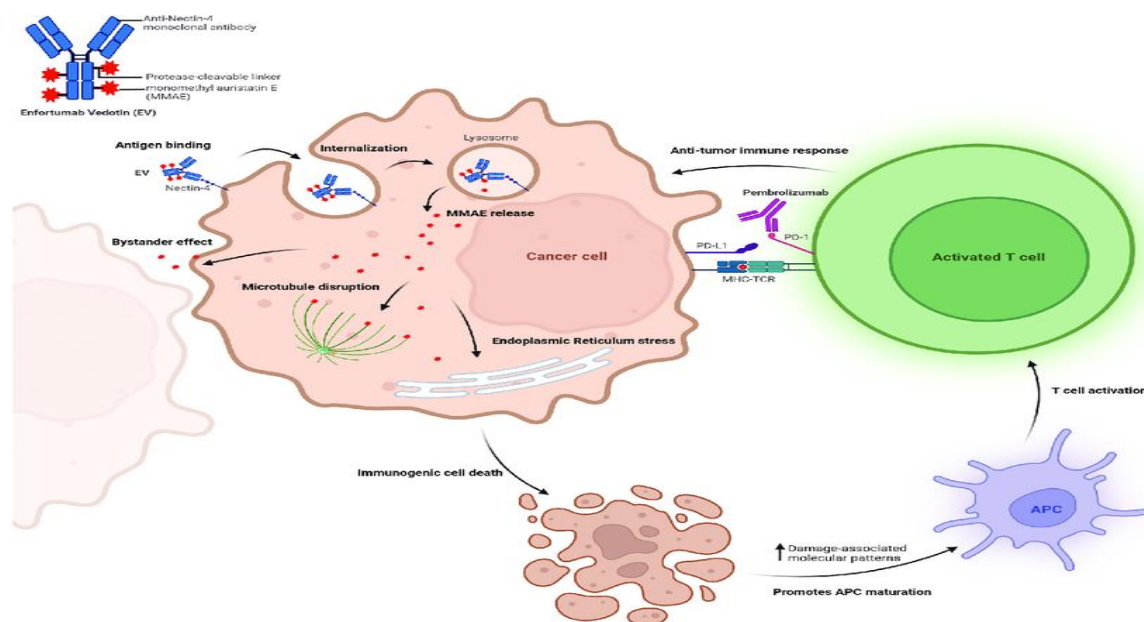
Ο συνδυασμός των enfortumab vedotin και pembrolizumab είναι μια νέα θεραπευτική προσέγγιση που συνδυάζει στοχευμένη κυτταροτοξική δράση με ανοσοθεραπεία, προσφέροντας συνεργική αντικαρκινική δράση. Το enfortumab vedotin είναι ένα αντισωματικό-φαρμακοσυνδυαστικό (antibody–drug conjugate, ADC) που αποτελείται από ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο στοχεύει την πρωτεΐνη nectin-4. Αυτό το αντίσωμα συνδέεται με τον κυτταροτοξικό παράγοντα μονομεθυλο-αουριστατίνη E (monomethyl auristatin E, MMAE) μέσω ενός σταθερού συνδέτη. Η nectin-4 είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη προσκόλλησης που βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στα κύτταρα του ουροθηλιακού καρκίνου και σχετίζεται με την κυτταρική προσκόλληση, τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Όταν το enfortumab vedotin συνδέεται με τη nectin-4, το σύμπλοκο εισέρχεται στο κύτταρο μέσω ενδοκυττάρωσης και μεταφέρεται στα λυσοσώματα. Εκεί, το αντίσωμα διασπάται και απελευθερώνεται το MMAE. Το MMAE δεσμεύεται στους μικροσωληνίσκους, εμποδίζοντας τη συναρμολόγησή τους και διακόπτοντας τον κυτταρικό κύκλο στη φάση G2/M, οδηγώντας σε απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Επίσης, η κυτταροτοξική δράση του MMAE μπορεί να προκαλέσει ανοσογονικό κυτταρικό θάνατο, ενισχύοντας την παρουσίαση αντιγόνων και την ανοσολογική απόκριση.

Το pembrolizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον υποδοχέα PD-1 (programmed death-1), ο οποίος βρίσκεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων. Κανονικά, η αλληλεπίδραση του PD-1 με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2, που συχνά εκφράζονται από τα καρκινικά κύτταρα και τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, αναστέλλει τη δραστηριότητα των T-κυττάρων και επιτρέπει στον όγκο να διαφεύγει από το ανοσοποιητικό σύστημα. Το pembrolizumab εμποδίζει αυτή την αλληλεπίδραση,

αποκαθιστώντας τη λειτουργία των T-κυττάρων και ενισχύοντας την κυτταροτοξική ανοσολογική απόκριση κατά των καρκινικών κυττάρων.

Ο συνδυασμός αυτών των δύο φαρμάκων έχει ισχυρή βιολογική βάση. Η άμεση κυτταροτοξική δράση του enfortumab vedotin μπορεί να αυξήσει την απελευθέρωση νεοπλασματικών αντιγόνων και να αλλάξει το μικροπεριβάλλον του όγκου, κάνοντάς τον πιο ανοσογενή. Ταυτόχρονα, το pembrolizumab βοηθά στη διατήρηση και ενίσχυση της αντικαρκινικής ανοσίας, οδηγώντας σε πιο παρατεταμένες και βαθιές ανταποκρίσεις (Powles et al., 2024; Sternschuss and Rosenberg, 2025).



Πηγή: Sternschuss and Rosenberg, 2025

Θεραπευτικές ενδείξεις

Ο συνδυασμός enfortumab vedotin και pembrolizumab αποτελεί πλέον θεραπεία πρώτης γραμμής για ενήλικες με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο που δεν έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο. Η ένδειξη αυτή ισχύει για όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από το αν είναι κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, διευρύνοντας έτσι σημαντικά τις θεραπευτικές επιλογές.

Η έγκριση του συνδυασμού στηρίχθηκε κυρίως στα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης III EV-302, όπου ο συνδυασμός enfortumab vedotin και pembrolizumab συγκρίθηκε με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Η μελέτη έδειξε ξεκάθαρα ότι ο συνδυασμός υπερτερεί στην επιβίωση και στην ανταπόκριση της νόσου, με αποτέλεσμα να αναγνωριστεί ως το νέο θεραπευτικό πρότυπο για αυτούς τους ασθενείς (Powles et al., 2024).

Το enfortumab vedotin έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνο που είχαν ήδη λάβει ανοσοθεραπεία ή/και πλατινούχο χημειοθεραπεία. Ωστόσο, ο συνδυασμός του με pembrolizumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής έχει αλλάξει σημαντικά τον θεραπευτικό αλγόριθμο της νόσου (Rosenberg et al., 2019).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab περιλαμβάνει τόσο τις τοξικότητες που σχετίζονται με τα αντισωματικά-φαρμακοσυζευγή όσο και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως συμβαίνει με τους αναστολείς του άξονα PD-1. Στη μελέτη EV-302, ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή υψηλότερου εμφανίστηκαν σε αρκετούς ασθενείς, αλλά αυτό δεν επηρέασε το συνολικό κλινικό όφελος της θεραπείας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του enfortumab vedotin είναι η περιφερική νευροπάθεια, που εξαρτάται από τη δόση και συσσωρεύεται με τον χρόνο, οι δερματικές αντιδράσεις, η κόπωση και οι μεταβολικές διαταραχές όπως η υπεργλυκαιμία. Η περιφερική νευροπάθεια είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστική και μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή της δόσης ή διακοπή της θεραπείας σε κάποιες περιπτώσεις.

Το pembrolizumab συνδέεται με ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από την υπερενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι πιο συχνές είναι οι ενδοκρινολογικές διαταραχές, όπως ο υποθυρεοειδισμός και ο υπερθυρεοειδισμός, αλλά και η πνευμονίτιδα, ηπατίτιδα, κολίτιδα και δερματικές αντιδράσεις. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αντιμετωπιστούν με κατάλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία και διακοπή της αγωγής, όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειάζονται εντατική φροντίδα. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού θεωρείται διαχειρίσιμο και συμβαδίζει με τις γνωστές τοξικότητες των επιμέρους φαρμάκων, ενώ η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική (Powles et al., 2024; FDA, 2023).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab αποδείχθηκε ξεκάθαρα στη μελέτη φάσης III EV-302, που θεωρείται μία από τις πιο σημαντικές πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία του προχωρημένου ουροθηλιακού καρκίνου. Σε αυτή τη μελέτη, ο συνδυασμός συγκρίθηκε με τη συνήθη πλατινούχο χημειοθεραπεία και έδειξε στατιστικά και κλινικά σημαντική υπεροχή σε όλα τα βασικά καταληκτικά σημεία.

Συγκεκριμένα, υπήρξε σημαντική αύξηση στη συνολική επιβίωση, με τη διάμεση επιβίωση να είναι σχεδόν διπλάσια σε σχέση με την ομάδα της χημειοθεραπείας. Επίσης, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου παρατάθηκε σημαντικά, δείχνοντας καλύτερο έλεγχο της νόσου. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν επίσης υψηλότερο με τον συνδυασμό, και το αυξημένο ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης δείχνει πιο ισχυρή αντικαρκινική δράση.

Αυτά τα αποτελέσματα στηρίζουν τη χρήση του συνδυασμού ως νέο πρότυπο θεραπείας, αφού προσφέρει παράταση της επιβίωσης και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Οι ανταποκρίσεις διαρκούν συχνά περισσότερο σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (Powles et al., 2024).

Η σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab οδήγησε σε γρήγορη αξιολόγηση και έγκριση από διεθνείς ρυθμιστικούς οργανισμούς, όπως ο FDA και ο EMA. Η έγκριση αυτή στηρίχθηκε κυρίως στα δεδομένα της μελέτης EV-302, που δείχνουν ξεκάθαρη υπεροχή σε σχέση με την καθιερωμένη θεραπεία (CHMP Assessment report, 2024; FDA, 2023).

Β. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3

Ανάλυση Κόστους – Αποτελεσματικότητας

3.1 Σκοπός και οπτική της ανάλυσης

Ο ουροθηλιακός καρκίνος είναι μία από τις πιο συχνές κακοήθειες του ουροποιητικού συστήματος και σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως. Σύμφωνα με τη GLOBOCAN 2022, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ανάμεσα στους δέκα πιο συχνούς καρκίνους παγκοσμίως, με πάνω από 610.000 νέα περιστατικά και περίπου 220.000 θανάτους κάθε χρόνο. Η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε άνδρες, ενώ όσοι έχουν τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο έχουν συνήθως κακή πρόγνωση και χαμηλή συνολική επιβίωση.

Για πολλά χρόνια, η βασική θεραπεία για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο ήταν η χημειοθεραπεία με πλατίνα, όπως η γεμισιταβίνη με σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη. Όμως, τα αποτελέσματα ήταν περιορισμένα, κάτι που οδήγησε στην ανάγκη για πιο αποτελεσματικές και καινοτόμες θεραπείες.

Τα τελευταία χρόνια, η ανοσοθεραπεία και οι στοχευμένες θεραπείες έχουν αλλάξει σημαντικά τη θεραπεία της νόσου. Ο συνδυασμός enfortumab vedotin και pembrolizumab έχει δείξει σημαντικό κλινικό όφελος σε σχέση με τη συμβατική χημειοθεραπεία, βελτιώνοντας τόσο την επιβίωση χωρίς εξέλιξη όσο και τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο.

Στόχος αυτής της εργασίας είναι να αξιολογήσει την κλινική και οικονομική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, σε σύγκριση με τη συμβατική χημειοθεραπεία με πλατίνα. Η ανάλυση γίνεται από την πλευρά του συστήματος υγείας και περιλαμβάνει τα άμεσα ιατρικά κόστη για τη φαρμακευτική αγωγή, τη χορήγηση της θεραπείας, την παρακολούθηση των ασθενών, τη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών και τη νοσοκομειακή περίθαλψη.

Για την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας χρησιμοποιήθηκαν **δευτερογενή δεδομένα**, κυρίως από τη μελέτη EV-302/KEYNOTE-A39 που δημοσιεύθηκε στο The New England Journal of Medicine. Αυτή η μελέτη ήταν η κύρια πηγή για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, στοιχεία για το κόστος και τη χρήση πόρων υγείας προήλθαν από την **ελληνική βιβλιογραφία** και διαθέσιμες οικονομικές πηγές υγείας.

3.2 Βασικά χαρακτηριστικά μελέτης

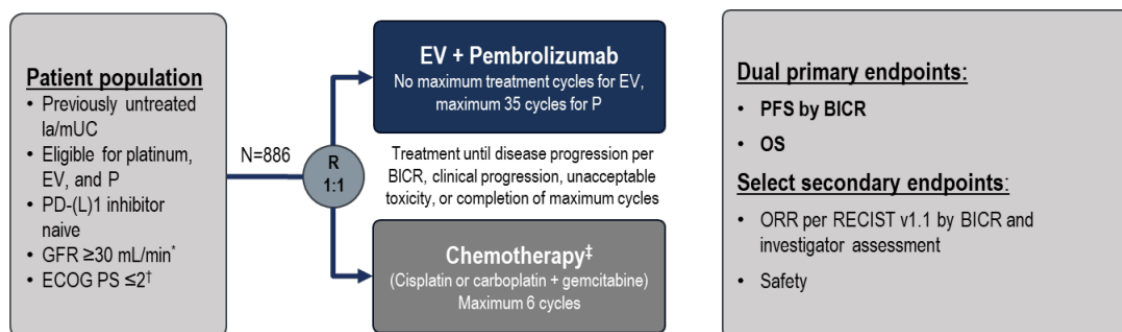
3.2.1 Μέθοδος μελέτης

Η EV-302/KEYNOTE-A39 είναι μία πολυκεντρική, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη φάσης III που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο που δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε enfortumab vedotin σε συνδυασμό με pembrolizumab είτε χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνα. Το θεραπευτικό σχήμα της ομάδας παρέμβασης περιλάμβανε enfortumab vedotin σε δόση 1,25 mg/kg τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 21 ημερών σε συνδυασμό με pembrolizumab 200 mg την ημέρα 1 κάθε κύκλου. Στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε γεμισταβίνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη, σύμφωνα με την κλινική καταλληλότητα των ασθενών για θεραπεία με σισπλατίνη.

Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, την απόσυρση συγκατάθεσης ή την ολοκλήρωση της προκαθορισμένης διάρκειας θεραπείας. Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης και της εξέλιξης της νόσου πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST version 1.1 μέσω ανεξάρτητης κεντρικής ανασκόπησης.

Εικόνα 6 EV-302/KEYNOTE-A39 Σχεδιασμός Μελέτης



*Measured by the Cockcroft-Gault formula, Modification of Diet in Renal Disease, or 24-hour urine.

†Patients with ECOG PS of 2 were required to also meet the additional criteria: hemoglobin ≥10 g/dL and GFR ≥50 mL/min but may not have NYHA class III heart failure.

‡Maintenance therapy could be used following completion and/or discontinuation of platinum-containing therapy.

BICR, blinded independent central review; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EV, enfortumab vedotin; GFR, glomerular filtration rate; la/mUC, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma; NYHA, New York Heart Association; ORR, overall response rate; OS, overall survival; P, pembrolizumab; PD-(L)1, programmed cell death-1 and programmed death ligand-1; PFS, progression-free survival; R, randomization; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

Πηγή: (Powles et al., 2024)

3.2.2 Πληθυσμός και συμμετέχοντες

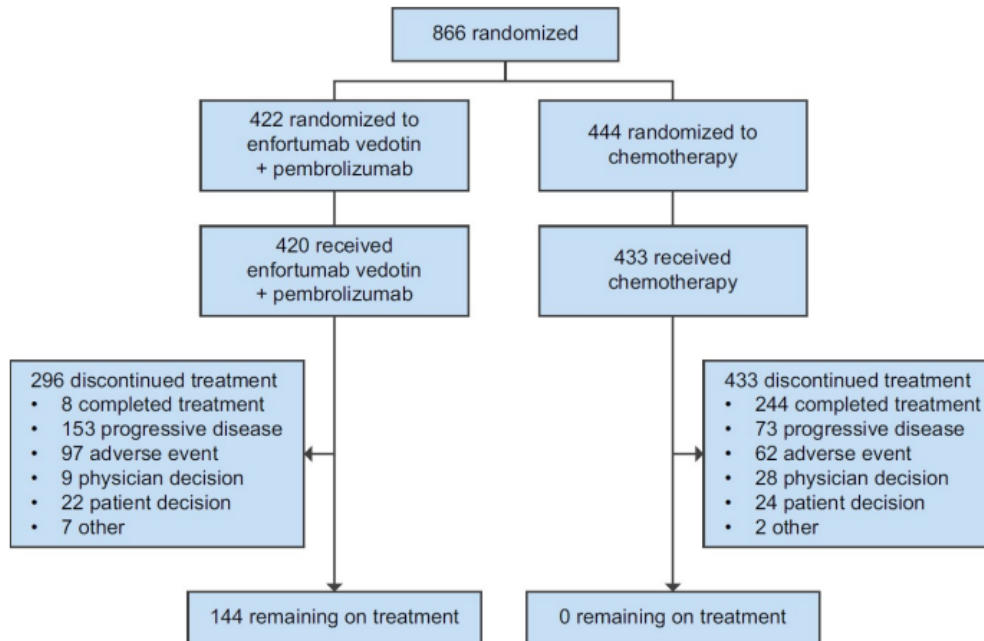
Στη μελέτη συμμετείχαν ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με ιστολογικά επιβεβαιωμένο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για μεταστατική νόσο. Οι συμμετέχοντες έπρεπε να παρουσιάζουν μετρήσιμη νόσο σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 και επαρκή λειτουργική κατάσταση, όπως αυτή οριζόταν από ECOG performance status 0–2.

Επιπλέον, βασικά κριτήρια ένταξης αποτέλεσαν η επαρκής λειτουργία οργάνων και μυελού των οστών, καθώς και η καταλληλότητα για χορήγηση θεραπείας με πλατίνα. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν τόσο ασθενείς κατάλληλοι για σισπλατίνη όσο και ασθενείς μη κατάλληλοι για σισπλατίνη, οι οποίοι μπορούσαν να λάβουν καρβοπλατίνη.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργές μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενεργά αυτοάνοσα νοσήματα που απαιτούσαν συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία, ενεργές λοιμώξεις ή προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς PD-1/PD-L1 ή enfortumab vedotin.

Συνολικά, 886 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη, εκ των οποίων 442 κατανεμήθηκαν στην ομάδα θεραπείας με enfortumab vedotin και pembrolizumab και 444 στην ομάδα χημειοθεραπείας. Κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης, σημαντικό ποσοστό ασθενών είχε διακόψει τη θεραπεία κυρίως λόγω εξέλιξης της νόσου ή εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής της μελέτης. Παρόλα αυτά, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών παρέμεινε υπό θεραπεία στην ομάδα του συνδυασμού enfortumab vedotin–pembrolizumab συγκριτικά με την ομάδα της χημειοθεραπείας.

Εικόνα 7 Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων



*Two patients randomized to the enfortumab vedotin–pembrolizumab group did not receive treatment because the patient was either randomized by error (an error on Interactive Web Response System) or had icteric cholestasis (grade 3) and severe thrombocytopenia. Eleven patients randomized to the chemotherapy group did not receive treatment because the patient did not meet creatinine clearance guidelines (1 patient), was randomized by error (1 patient), by physician’s decision (1 patient), progressive disease (1 patient), or withdrawal of consent (7 patients).

In the chemotherapy group, of the 234 cisplatin-eligible patients, 220 (94.0%) received cisplatin at first cycle, 8 received carboplatin at first cycle, and 6 were never treated. Of the 210 cisplatin-ineligible patients, 205 (97.6%) received carboplatin at first cycle; 5 were never treated.

Πηγή: (Powles et al., 2024)

3.2.3 Κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία

Τα κύρια τελικά σημεία της μελέτης EV-302/KEYNOTE-A39 ήταν η **συνολική επιβίωση** (Overall Survival, OS) και η **επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου** (Progression-Free Survival, PFS), όπως αξιολογήθηκε μέσω ανεξάρτητης κεντρικής ανασκόπησης σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1. **Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία** περιλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (Objective Response Rate, ORR), τη διάρκεια ανταπόκρισης, την ασφάλεια και ανεκτικότητα της θεραπείας, καθώς και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των ασθενών.

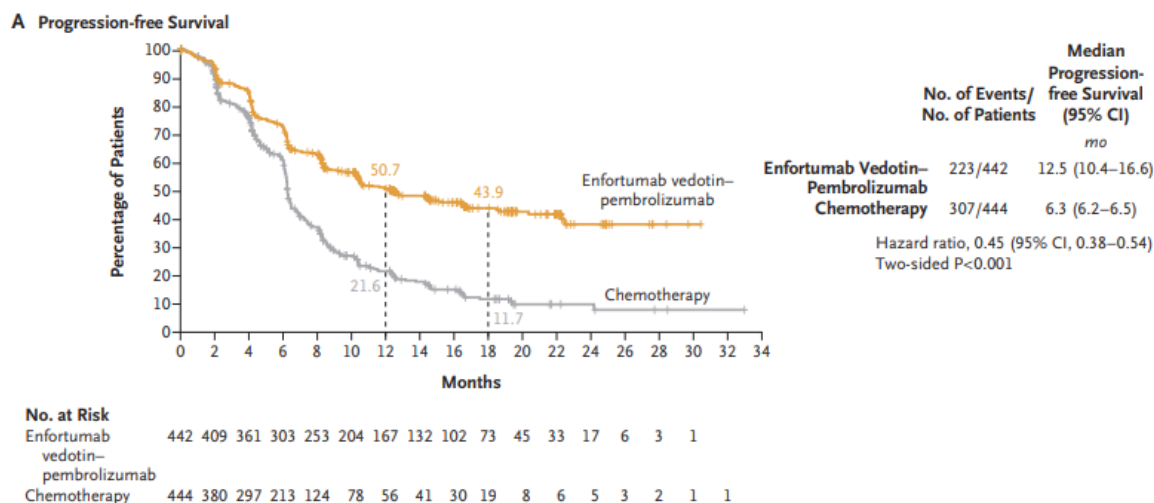
3.2.4 Ανάλυση δεδομένων και αποτελεσματικότητα

Η στατιστική ανάλυση της μελέτης πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό intention-to-treat (ITT), δηλαδή σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν. Η σύγκριση της συνολικής επιβίωσης (OS) και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση στρωματοποιημένου log-rank test. Οι λόγοι κινδύνου και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν μέσω στρωματοποιημένου μοντέλου παλινδρόμησης Cox, ενώ οι καμπύλες επιβίωσης εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο Kaplan–Meier. Οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν το εξεταζόμενο συμβάν κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης λογοκρίθηκαν κατά την τελευταία διαθέσιμη αξιολόγηση. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης κατά την αποκοπή των δεδομένων ήταν περίπου 17,2 μήνες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν σημαντική υπεροχή του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab έναντι της χημειοθεραπείας. Συγκεκριμένα, **η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 31,5 μήνες στην ομάδα του συνδυασμού έναντι 16,1 μηνών στην ομάδα της χημειοθεραπείας**, με λόγο κινδύνου HR=0,47 (95% CI: 0,38–0,58, $p<0,001$). Επιπλέον, η πιθανότητα συνολικής επιβίωσης στους 18 μήνες ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα του συνδυασμού συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία, όπως παρουσιάζεται και στις αντίστοιχες καμπύλες Kaplan–Meier.

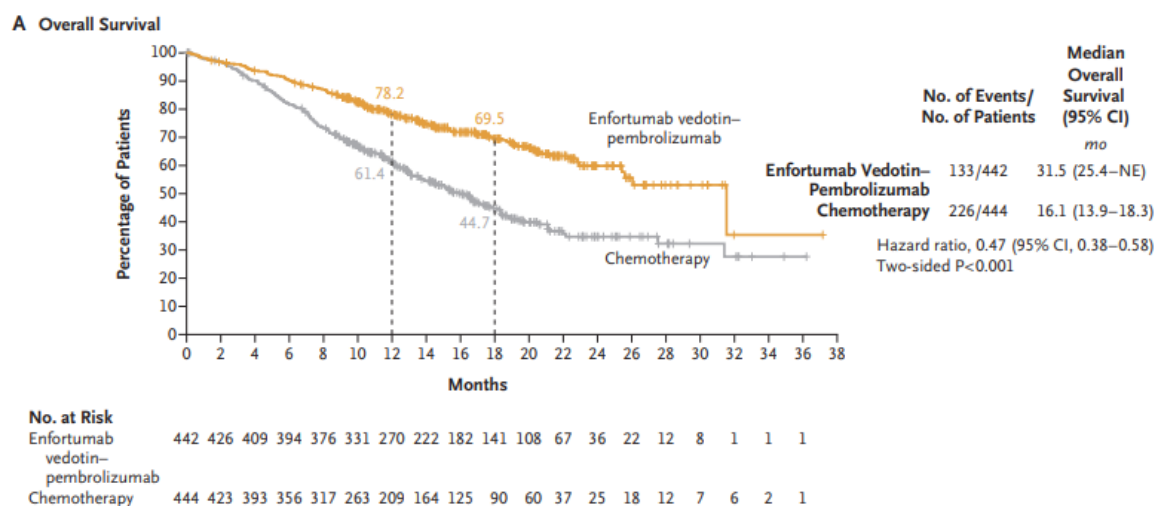
Παράλληλα, **η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 12,5 μήνες στην ομάδα enfortumab vedotin–pembrolizumab έναντι 6,3 μηνών στην ομάδα της χημειοθεραπείας**, με HR=0,45 (95% CI: 0,38–0,54, $p<0,001$). Οι καμπύλες Kaplan–Meier για την PFS έδειξαν σαφή και διατηρούμενο διαχωρισμό μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων ήδη από τους πρώτους μήνες παρακολούθησης.

Εικόνα 8 Καμπύλη Kaplan–Meier για επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου



Πηγή: (Powles et al., 2024)

Εικόνα 9 Καμπύλη Kaplan–Meier για συνολική επιβίωση



Πηγή: (Powles et al., 2024)

Όσον αφορά τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα του συνδυασμού enfortumab vedotin–pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (67,7% έναντι 44,4%), ενώ πλήρης ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 29,1% των ασθενών έναντι 12,5% αντίστοιχα. Επιπλέον, η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα παρέμβασης, γεγονός που υποδηλώνει πιο παρατεταμένο θεραπευτικό όφελος.

Αναφορικά με την ασφάλεια της θεραπείας, ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκαν στο 55,9% των ασθενών που έλαβαν enfortumab vedotin και pembrolizumab και στο 69,5% των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία. Παρότι παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες και στις δύο ομάδες θεραπείας, το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού θεωρήθηκε διαχειρίσιμο και συμβατό με προηγούμενα δεδομένα των δύο παραγόντων.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης EV-302/KEYNOTE-A39 υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός enfortumab vedotin και pembrolizumab προσφέρει σημαντικό και κλινικά ουσιώδες όφελος τόσο στη συνολική επιβίωση όσο και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου συγκριτικά με τη συμβατική χημειοθεραπεία, αποτελώντας μία ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο.

3.3 Μεθοδολογία Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab σε σύγκριση με τη συμβατική χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνα ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο. Η αξιολόγηση πραγματοποιείται μέσω **ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας** με σκοπό την εκτίμηση του πρόσθετου κόστους ανά κερδισμένο ποιοτικά προσαρμοσμένο έτος ζωής (QALY) του συνδυασμού enfortumab vedotin–pembrolizumab έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας.

Για τη διεξαγωγή της οικονομικής αξιολόγησης αναπτύχθηκε **διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης** (Partitioned Survival Model) με προσομοίωση 1000 ασθενείς, το οποίο προτείνεται από τον NICE και αποτελεί μία από τις συνηθέστερες προσεγγίσεις στις ογκολογικές οικονομικές αξιολογήσεις. Το μοντέλο περιλαμβάνει **τρεις βασικές καταστάσεις υγείας**: επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression-Free Survival), εξέλιξη της νόσου (Progressed Disease) και θάνατο.

Τα άτομα σε κάθε κατάσταση καθορίστηκαν από τις δύο ανεξάρτητες καμπύλες επιβίωσης (PFS και OS) που επιτρέπουν την υποδιαίρεση της καμπύλης OS. Επιπλέον, η σχέση μεταξύ του χρόνου που ξοδεύεται σε μια κατάσταση υγείας και της πιθανότητας εγκατάλειψης αυτής της κατάστασης υγείας αποτυπώνεται έμμεσα στο πλαίσιο του διαχωρισμένου μοντέλου επιβίωσης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν την κάθε θεραπεία ξεκινούν στην κατάσταση υγείας “χωρίς πρόοδο νόσου”. Στη συνέχεια, οι ασθενείς μεταβαίνουν απευθείας ή μέσω της προόδου της νόσου, στην τελική κατάσταση που είναι ο θάνατος. Το ποσοστό των ασθενών σε κάθε κατάσταση με την πάροδο του χρόνου προσδιορίζεται με βάση τις καμπύλες επιβίωσης, που προήλθαν από τα δεδομένα της κλινικής μελέτης EV-302/KEYNOTE-A39.

Βάσει των δεδομένων επιβίωσης των ασθενών της κλινικής μελέτης, το **προσδόκιμο ζωής** του πληθυσμού εκτιμήθηκε στους 180 μήνες και το μοντέλο ακολούθησε τους ασθενείς σε μηνιαίους κύκλους. Ωστόσο, δεδομένου ότι το θεραπευτικό σχήμα της μελέτης χορηγούνταν ανά 21 ημέρες, το μοντέλο αναπτύχθηκε αρχικά με κύκλο διάρκειας 21 ημερών. Για τη μετατροπή των εκτιμήσεων σε μηνιαία βάση εφαρμόστηκε συντελεστής αναγωγής 1,43 (30/21), ώστε τα κόστη και τα αποτελέσματα να εκφράζονται ανά μήνα. Στη συνέχεια, η χορήγηση των θεραπειών ενσωματώθηκε στον μηνιαίο κύκλο του μοντέλου και υπολογίστηκε η συνολική δια βίου δαπάνη ανά ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη τις επιμέρους δαπάνες απόκτησης, χορήγησης και παρακολούθησης για κάθε κατάσταση υγείας και για κάθε κύκλο του μοντέλου. Το ετήσιο **ποσοστό προεξόφλησης** που χρησιμοποιήθηκε είναι 3,5% και βασίστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες του NICE καθώς δεν υπάρχουν σχετικές οδηγίες στην Ελλάδα (NICE, 2013).

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης εκφράστηκαν σε συνολικό κόστος, έτη ζωής (LYs), ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs) και πρόσθετο λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER). **Ο**

δείκτης ICER υπολογίζεται ως ο λόγος της διαφοράς του συνολικού κόστους (Ci) προς τη διαφορά στο κλινικό αποτέλεσμα (Ei) των δύο θεραπειών μετρούμενο σε ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε υπό την **οπτική γωνία του Εθνικού Συστήματος Υγείας**, λαμβάνοντας υπόψη αποκλειστικά τα άμεσα ιατρικά κόστη. Οι τιμές κόστους βασίστηκαν σε δημοσιευμένα ΦΕΚ, δελτία τιμών φαρμάκων και διαθέσιμες ελληνικές πηγές αποζημίωσης υπηρεσιών υγείας, ενώ θεωρήθηκε ότι οι ιατρικές πράξεις πραγματοποιούνται σε δημόσιες δομές υγείας.

3.4 Κλινική αποτελεσματικότητα και ποιότητα ζωής

Τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης EV-302/KEYNOTE-A39 χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας. Συγκεκριμένα, από τις καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier OS, PFS (Εικόνα 8,9) και με τη χρήση της εφαρμογής PlotDigitizer εξήχθησαν οι αθροιστικές πιθανότητες συνολικής επιβίωσης OS και επιβίωσης δίχως πρόοδο της νόσου PFS για κάθε μήνα. (Πίνακας 1,2).

Πίνακας 1 Αθροιστικές πιθανότητες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan-Meier PF ανά μήνα

Μήνες	EV+Pembrolizumab	Χημειοθεραπεία
1	0.957711442	0.957239074
2	0.874194976	0.868170808
3	0.869006196	0.798805054
4	0.758945982	0.722505468
5	0.739858987	0.623683728
6	0.651986580	0.495223270
7	0.632268107	0.389807099
8	0.574252381	0.307835820
9	0.565309953	0.275539480
10	0.557297866	0.261804474
11	0.519240454	0.229565365
12	0.499290944	0.203468852
13	0.478130818	0.182065134
14	0.476986234	0.176342215
15	0.460429905	0.146010743
16	0.453140738	0.142767756
17	0.444086786	0.121020663
18	0.432665405	0.113199340
19	0.421283154	0.107476421
20	0.420008570	0.097466244
21	0.412126484	0.09526752

22	0.391443701	0.09515652
23	0.381830731	0.09426752
24	0.381726422	0.07542807
25	0.381604428	0.07508349
26	0.381562325	0.07488322
27	0.381441921	0.07458149
28	0.381306727	0.07448005
29	0.381226335	0.07433490
30	0.380006429	0.07420044
31	N/A	0.07413048
32	N/A	0.07300347
33	N/A	0.07315345

Πίνακας 2 Αθροιστικές πιθανότητες ολικής επιβίωσης σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan-Meier OS ανά μήνα

Μήνες	EV+Pembrolizumab	Χημειοθεραπεία
1	0.977977892	0.978136716
2	0.963445779	0.966145731
3	0.952272727	0.939308977
4	0.927272831	0.907895514
5	0.907014722	0.841727875
6	0.884114732	0.801924909
7	0.871012006	0.756184486
8	0.851238803	0.716876310
9	0.831703830	0.684476843
10	0.807404230	0.656127310
11	0.790489803	0.634686487
12	0.773842317	0.603478178
13	0.758090337	0.562264150
14	0.737840670	0.539155708
15	0.725214408	0.515809033
16	0.714732228	0.494368210
17	0.698840845	0.461866644
18	0.691594998	0.442565570
19	0.673994663	0.406222603
20	0.658986087	0.396216885
21	0.638259958	0.375082359
22	0.629445397	0.355479321
23	0.607766343	0.346902992
24	0.596807699	0.344029931
25	0.586569468	0.343902982
26	0.561055841	0.342902552
27	0.528673527	0.340545645

28	0.525673524	0.325057174
29	0.521673521	0.320454545
30	0.510073527	0.314254545
31	0.505338288	0.280378222
32	0.365076642	0.277205200
33	0.354097547	0.275104289
34	0.353097446	0.272106258
35	0.352097305	0.270002244
36	0.351097227	0.265101232
37	0.350087102	N/A

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

Για την κάλυψη της διάρκειας ενός χρονικού ορίζοντα ζωής και την εκτίμηση των καταστάσεων υγείας των ασθενών, οι καμπύλες επιβίωσης PFS και OS προεκτάθηκαν (**extrapolation**) έως ότου όλοι οι ασθενείς να έχουν είτε μεταβεί σε επόμενο στάδιο της νόσου είτε καταλήξει (180 μήνες). Ειδικότερα, ο **μηνιαίος ρυθμός κινδύνου (hazard rate) εκτιμήθηκε από το όψιμο σταθερό τμήμα** (“late stable tail”) των καμπυλών Kaplan–Meier και όχι από το ακραίο τελικό plateau των καμπυλών. Μετά το χρονικό σημείο κατά το οποίο οι καμπύλες παρουσίαζαν σταθεροποίηση του ρυθμού κινδύνου, θεωρήθηκε σταθερός μηνιαίος ρυθμός κινδύνου για την προέκταση των καμπυλών επιβίωσης. Η παραδοχή αυτή αντιστοιχεί πρακτικά σε εκθετική προσαρμογή (exponential extrapolation) των δεδομένων επιβίωσης για το μακροχρόνιο διάστημα πέραν της παρακολούθησης της μελέτης.

Η προσέγγιση αυτή βασίστηκε στο γεγονός ότι το τελικό σχεδόν οριζόντιο τμήμα των καμπυλών ενδέχεται να αντανakλά στατιστική αστάθεια λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που παραμένουν υπό παρακολούθηση και του αυξημένου βαθμού λογοκρισίας (censoring), οδηγώντας πιθανώς σε τεχνητά χαμηλή εκτίμηση του κινδύνου. Για τον λόγο αυτό, επιλέχθηκε χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι καμπύλες παρουσίαζαν σταθερή αλλά κλινικά ρεαλιστική φθίνουσα τάση, ώστε ο εκτιμώμενος ρυθμός κινδύνου να αντανakλά με μεγαλύτερη αξιοπιστία τη μακροχρόνια εξέλιξη της νόσου. Η προσέγγιση αυτή συνάδει με τη συνήθη πρακτική στις οικονομικές αξιολογήσεις ογκολογικών παρεμβάσεων, όπου αποφεύγεται η χρήση ακραίων terminal plateau περιοχών των Kaplan–Meier curves όταν αυτές θεωρούνται μη αντιπροσωπευτικές της πραγματικής υποκείμενης θνησιμότητας ή εξέλιξης της νόσου.

Ο μηνιαίος hazard υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο:

$$h = -\frac{\ln(S_2/S_1)}{\Delta t}$$

και χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για την παραμετρική extrapolation των πιθανοτήτων επιβίωσης έως τον χρονικό ορίζοντα των 15 ετών. Ο χρονικός ορίζοντας της ανάλυσης ορίστηκε στα 15 έτη, ώστε να αποτυπωθούν οι μακροχρόνιες κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις των θεραπευτικών στρατηγικών πέραν της περιόδου παρακολούθησης της κλινικής μελέτης.

Ομάδα ελέγχου (control arm)

Για την PFS της ομάδας ελέγχου χρησιμοποιήθηκε η τελευταία σταθερή περίοδος της καμπύλης μεταξύ των μηνών 18 και 23, όπου παρατηρήθηκε συνεπής φθίνουσα τάση της επιβίωσης.

- $S_1 = 0.11319934$ (μήνας 18)
- $S_2 = 0.09426752$ (μήνας 23)
- $\Delta t = 5$ μήνες

Ο εκτιμηθείς μηνιαίος hazard για την PFS της ομάδας ελέγχου ήταν:

$$h_{PFS} = 0.0366$$

Η μελλοντική πορεία της PFS μοντελοποιήθηκε μέσω εκθετικής συνάρτησης επιβίωσης:

$$S(t) = S_0 e^{-h(t-t_0)}$$

όπου S_0 αντιστοιχεί στην τελευταία παρατηρηθείσα πιθανότητα επιβίωσης και t_0 στο χρονικό σημείο της τελευταίας αξιόπιστης παρατήρησης της καμπύλης.

Αντίστοιχα, για την Overall Survival (OS) χρησιμοποιήθηκε η τελευταία σταθερή περίοδος της καμπύλης μεταξύ των μηνών 26 και 31, όπου:

- $S_1 = 0.342902552$ (μήνας 26)
- $S_2 = 0.280378222$ (μήνας 31)
- $\Delta t = 5$ μήνες

Ο εκτιμηθείς μηνιαίος hazard ήταν:

$$h_{OS} = 0.0404$$

Η μελλοντική πορεία της OS μοντελοποιήθηκε μέσω της ίδιας εκθετικής συνάρτησης.

Ομάδα θεραπείας (Treatment arm)

Για την PFS της ομάδας θεραπείας χρησιμοποιήθηκε η τελευταία σταθερή περίοδος της καμπύλης μεταξύ των μηνών 18 και 23, όπου παρατηρήθηκε συνεπής φθίνουσα τάση της επιβίωσης.

- $S_1 = 0.432665405$ (μήνας 18)
- $S_2 = 0.381830731$ (μήνας 23)
- $\Delta t = 5$ μήνες

Ο εκτιμηθείς μηνιαίος hazard για την PFS της ομάδας ελέγχου ήταν:

$$h_{PFS} = 0.025$$

Η μελλοντική πορεία της PFS μοντελοποιήθηκε μέσω εκθετικής συνάρτησης επιβίωσης:

$$S(t) = S_0 e^{-h(t-t_0)}$$

όπου S_0 αντιστοιχεί στην τελευταία παρατηρηθείσα πιθανότητα επιβίωσης και t_0 στο χρονικό σημείο της τελευταίας αξιόπιστης παρατήρησης της καμπύλης.

Αντίστοιχα, για την Overall Survival (OS) χρησιμοποιήθηκε η τελευταία σταθερή περίοδος της καμπύλης μεταξύ των μηνών 26 και 31, όπου:

- $S_1 = 0.561055841$ (μήνας 26)
- $S_2 = 0.505338288$ (μήνας 31)
- $\Delta t = 5$ μήνες

Ο εκτιμηθείς μηνιαίος hazard ήταν:

$$h_{OS} = 0.021$$

Η μελλοντική πορεία της OS μοντελοποιήθηκε μέσω της ίδιας εκθετικής συνάρτησης.

Στη συνέχεια, υπολογίστηκαν οι πιθανότητες παραμονής των ασθενών σε κάθε κατάσταση υγείας ανά μηνιαίο κύκλο για καθεμία από τις θεραπευτικές ομάδες, καθ' όλη τη διάρκεια του χρονικού ορίζοντα του μοντέλου (Πίνακας 3). Οι πιθανότητες αυτές προέκυψαν από τις αθροιστικές πιθανότητες των καμπυλών επιβίωσης της κλινικής μελέτης και από την προέκταση (extrapolation) αυτών έως τους 180 μήνες, όπως περιγράφηκε προηγουμένως.

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

Μήνες	EV+Pembrolizumab			Χημειοθεραπεία		
	PFS	PD	Dead	PFS	PD	Dead
1	0.957711442	0.020266449	0.022022108	0.957239074	0.020897638	0.021863287
2	0.874194976	0.089250803	0.036554221	0.868170808	0.097974925	0.033854266
3	0.869006196	0.083266531	0.047727273	0.798805054	0.140503916	0.060691030
4	0.758945982	0.168326745	0.072727273	0.722505468	0.185390049	0.092104483
5	0.739858987	0.167155735	0.092985277	0.623683728	0.218044145	0.158272126
6	0.651986580	0.232128152	0.115885268	0.495223270	0.306701639	0.198075091
7	0.632268107	0.238743986	0.128987993	0.389807099	0.366377387	0.243815514
8	0.574252381	0.276986422	0.148761197	0.307835820	0.409040489	0.283123690
9	0.565309953	0.266393877	0.168296169	0.275539480	0.408937363	0.315523156
10	0.557297866	0.250106364	0.192595769	0.261804474	0.394322836	0.343872689
11	0.519240454	0.271249351	0.209510196	0.229565363	0.405121124	0.365313512
12	0.499290944	0.274551373	0.226157682	0.203468852	0.400009326	0.396521822
13	0.478130818	0.279959519	0.241909663	0.182065134	0.380199016	0.437735849
14	0.476986234	0.260854436	0.262159329	0.176342215	0.362813493	0.460844292
15	0.460429905	0.264784503	0.274785592	0.146010743	0.369798290	0.484190966
16	0.453140738	0.261591495	0.285267772	0.142767756	0.351600454	0.505631790
17	0.444086786	0.254754059	0.301159155	0.121020663	0.340845981	0.538133355
18	0.432665405	0.258929594	0.308405001	0.113199340	0.329366230	0.557434429
19	0.421283154	0.252711509	0.326005336	0.107476421	0.298746182	0.593777397
20	0.420008570	0.238977516	0.341013913	0.097466244	0.298750642	0.603783114
21	0.412126484	0.226133474	0.361740042	0.095267527	0.279814833	0.624917640
22	0.391443702	0.238001696	0.370554603	0.095156524	0.260322794	0.644520678
23	0.381830731	0.225935611	0.392233657	0.094267517	0.252635465	0.653097008
24	0.381706427	0.215101272	0.403192300	0.075428074	0.268601848	0.655970078
25	0.381604445	0.204965041	0.413430532	0.075083491	0.268819502	0.656097008
26	0.381502342	0.179553514	0.438944159	0.074883221	0.268019772	0.657097008
27	0.381401239	0.147272374	0.471326472	0.074581493	0.265964155	0.659454355
28	0.381306471	0.144367136	0.474326472	0.074480052	0.250577123	0.674942824
29	0.381206454	0.140467151	0.478326472	0.074334905	0.246119640	0.679545455
30	0.380006426	0.130067142	0.489926472	0.074200441	0.240054105	0.685745455
31	0.371794407	0.133543881	0.494661711	0.074130481	0.206040741	0.719828778
32	0.362614771	0.002461872	0.634923358	0.073003471	0.204097730	0.722898799
33	0.353661785	0.000435228	0.645902992	0.073153451	0.201947750	0.724898799
34	0.344929843	0.008167168	0.646902992	0.070524439	0.201576762	0.727898799
35	0.336413492	0.015683516	0.647902992	0.067989909	0.202111291	0.729898799
36	0.328107413	0.022989595	0.648902992	0.065546467	0.199554734	0.734898799
37	0.320006412	0.030090596	0.649902992	0.063190837	0.191413735	0.745395428
38	0.312105426	0.033653861	0.654240714	0.060919864	0.183603691	0.755476445
39	0.304399515	0.034174535	0.661425950	0.058730507	0.176111187	0.765158306
40	0.296883864	0.034654267	0.668461869	0.056619831	0.168923352	0.774456816
41	0.289553776	0.035094654	0.675351575	0.054585012	0.162027837	0.783387153

42	0.282404667	0.035497227	0.682098105	0.052623317	0.155412788	0.791963896
43	0.275432071	0.035863493	0.688704436	0.050732123	0.149066833	0.800201043
44	0.268631629	0.036194891	0.695173480	0.048908896	0.142979061	0.808112043
45	0.261999091	0.036492819	0.701508090	0.047151193	0.137138999	0.815709808
46	0.255530312	0.036758628	0.707711061	0.045456658	0.131536600	0.823006742
47	0.249221244	0.036993627	0.713785128	0.043823022	0.126162223	0.830014754
48	0.243067951	0.037199081	0.719732970	0.042248097	0.121006617	0.836745286
49	0.237066581	0.037376211	0.725557209	0.040729771	0.116060905	0.843209324
50	0.231213386	0.037526223	0.731260414	0.039266012	0.111316569	0.849417419
51	0.225504707	0.037650192	0.736845101	0.037854857	0.106765436	0.855379706
52	0.219936976	0.037749292	0.742313732	0.036494417	0.102399665	0.861105918
53	0.214506713	0.037824567	0.747668720	0.035182875	0.098211729	0.866605401
54	0.209210523	0.037877052	0.752912425	0.033918456	0.094194410	0.871887134
55	0.204045097	0.037907742	0.758047161	0.032699484	0.090340779	0.876959737
56	0.199007206	0.037917603	0.763075191	0.031524326	0.086644189	0.881831492
57	0.194093774	0.037907566	0.767998734	0.030391389	0.083098261	0.886510350
58	0.189301515	0.037878531	0.772819960	0.029299173	0.079696877	0.891003950
59	0.184627639	0.037831364	0.777540997	0.028246214	0.076434163	0.895319627
60	0.180069166	0.037766909	0.782163925	0.027231089	0.073304486	0.899464425
61	0.175623243	0.037685973	0.786690785	0.026252452	0.070302439	0.903445111
62	0.171287089	0.037589345	0.791123571	0.025308981	0.067422837	0.907268183
63	0.167057996	0.037477765	0.795464239	0.024399419	0.064660701	0.910939880
64	0.162933319	0.037351976	0.799714704	0.023522545	0.062011258	0.914466198
65	0.158910481	0.037212679	0.803876840	0.022677184	0.059469924	0.917852892
66	0.154986968	0.037060556	0.807952482	0.021862204	0.057032306	0.921105490
67	0.151160326	0.036896246	0.811943429	0.021076513	0.054694184	0.924229302
68	0.147428164	0.036720397	0.815851439	0.020319059	0.052451513	0.927229428
69	0.143788156	0.036533614	0.819678237	0.019588826	0.050300410	0.930110764
70	0.140238008	0.036336483	0.823425510	0.018884837	0.048237149	0.932878014
71	0.136775519	0.036129571	0.827094910	0.018206147	0.046258157	0.935535696
72	0.133398519	0.035913424	0.830688057	0.017551849	0.044360004	0.938088147
73	0.130104898	0.035688567	0.834206535	0.016921065	0.042539400	0.940539535
74	0.126892597	0.035455509	0.837651895	0.016312951	0.040793190	0.942893860
75	0.123759607	0.035214736	0.841025656	0.015726691	0.039118343	0.945154966
76	0.120703972	0.034966723	0.844329308	0.015161564	0.037511956	0.947326544
77	0.117723789	0.034711914	0.847564306	0.014616621	0.035971240	0.949412139
78	0.114817176	0.034450753	0.850732078	0.014091324	0.034493520	0.951415155
79	0.111982324	0.034183657	0.853834019	0.013584906	0.033076232	0.953338863
80	0.109217475	0.033911036	0.856871500	0.013096687	0.031716912	0.955186401
81	0.106520881	0.033633264	0.859845858	0.012626014	0.030413199	0.956960786
82	0.103890871	0.033350722	0.862758407	0.012172256	0.029162828	0.958664915
83	0.101325797	0.033063775	0.865610429	0.011734806	0.027963624	0.960301570
84	0.098824054	0.032772763	0.868403183	0.011313077	0.026813502	0.961873421
85	0.096384079	0.032478019	0.871137901	0.010906504	0.025710461	0.963383036
86	0.094004348	0.032179863	0.873815789	0.010514543	0.024652581	0.964832877
87	0.091683372	0.031878658	0.876438028	0.010136668	0.023638020	0.966225312

88	0.089419702	0.031574525	0.879005774	0.009772373	0.022665013	0.967562614
89	0.087211921	0.031267926	0.881520159	0.009421172	0.021731864	0.968846966
90	0.085058651	0.030959056	0.883982293	0.009082589	0.020836947	0.970080464
91	0.082958546	0.030648194	0.886393261	0.008756176	0.019978702	0.971265122
92	0.080910292	0.030335582	0.888754126	0.008441494	0.019155632	0.972402874
93	0.078912613	0.030021459	0.891065931	0.008138121	0.018366303	0.973495576
94	0.076964251	0.029706056	0.893329694	0.007845651	0.017609336	0.974545014
95	0.075063996	0.029389591	0.895546413	0.007563691	0.016883410	0.975552899
96	0.073210664	0.029072274	0.897717067	0.007291865	0.016187258	0.976520877
97	0.071403082	0.028754306	0.899842612	0.007029807	0.015519664	0.977450528
98	0.069640134	0.028435885	0.901923986	0.006777168	0.014879462	0.978343370
99	0.067920713	0.028117187	0.903962107	0.006533608	0.014265532	0.979200860
100	0.066243744	0.027798382	0.905957874	0.006298801	0.013676801	0.980024398
101	0.064608185	0.027479653	0.907912167	0.006072433	0.0131112240	0.980815328
102	0.063012999	0.027161154	0.909825847	0.005854254	0.012570859	0.981574941
103	0.061457202	0.026843038	0.911699760	0.005643812	0.012051713	0.982304477
104	0.059939818	0.026525451	0.913534730	0.005440981	0.011553891	0.983005128
105	0.058459899	0.026208533	0.915331568	0.005245441	0.011076522	0.983678037
106	0.057016519	0.025892415	0.917091066	0.005056929	0.010618770	0.984324302
107	0.055608776	0.025577225	0.918813999	0.004875191	0.010179831	0.984944978
108	0.054235791	0.025263081	0.920501128	0.004699985	0.009758937	0.985541078
109	0.052896704	0.024950099	0.922153197	0.004531075	0.009355348	0.986113576
110	0.051590686	0.024638386	0.923770934	0.004368236	0.008968357	0.986663407
111	0.050316901	0.024328045	0.925355053	0.004211249	0.008597285	0.987191466
112	0.049074573	0.024019175	0.926906253	0.004059904	0.008241478	0.987698618
113	0.047862917	0.023711866	0.928425216	0.003913998	0.007900314	0.988185688
114	0.046681178	0.023406208	0.929912614	0.003773335	0.007573191	0.988653474
115	0.045528615	0.023102282	0.931369103	0.003637728	0.007259535	0.989102737
116	0.044404514	0.022800166	0.932795324	0.003506994	0.006958794	0.989534212
117	0.043308158	0.022499935	0.934191907	0.003380959	0.006670438	0.989948603
118	0.042238876	0.022201657	0.935559467	0.003259453	0.006393961	0.990346586
119	0.041195995	0.021905397	0.936898608	0.003142313	0.006128876	0.990728811
120	0.040178862	0.021611218	0.938209920	0.003029384	0.005874714	0.991095902
121	0.039186842	0.021319176	0.939493982	0.002920513	0.005631029	0.991448458
122	0.038219316	0.021029324	0.940751360	0.002815555	0.005397391	0.991787054
123	0.037275677	0.020741715	0.941982608	0.002714368	0.005173387	0.992112244
124	0.036355338	0.020456393	0.943188269	0.002616819	0.004958623	0.992424558
125	0.035457721	0.020173403	0.944368876	0.002522775	0.004752719	0.992724507
126	0.034582267	0.019892785	0.945524948	0.002432116	0.004555312	0.993012578
127	0.033728428	0.019614576	0.946656996	0.002344704	0.004366052	0.993289244
128	0.032895678	0.019338811	0.947765519	0.002260443	0.004184606	0.993554955
129	0.032083473	0.019065521	0.948851006	0.002179203	0.004010652	0.993810145
130	0.031291329	0.018794736	0.949913935	0.002100886	0.003843883	0.994055231
131	0.030518743	0.018526481	0.950954775	0.002025384	0.003684003	0.994290613
132	0.029765233	0.018260781	0.951973986	0.001952595	0.003530730	0.994516675
133	0.029030327	0.017997657	0.952972016	0.001882422	0.003383792	0.994733786

134	0.028313565	0.017737128	0.953949306	0.001814771	0.003242928	0.994942301
135	0.027614501	0.017479212	0.954906287	0.001749551	0.003107889	0.995142560
136	0.026932697	0.017223922	0.955843381	0.001686675	0.002978436	0.995334889
137	0.026267726	0.016971273	0.956761002	0.001626059	0.002854338	0.995519603
138	0.025619173	0.016721274	0.957659553	0.001567621	0.002735375	0.995697003
139	0.024986634	0.016473935	0.958539431	0.001511284	0.002621337	0.995867380
140	0.024369712	0.016229264	0.959401025	0.001456971	0.002512019	0.996031010
141	0.023768021	0.015987265	0.960244713	0.001404609	0.002407229	0.996188161
142	0.023181187	0.015747944	0.961070869	0.001354132	0.002306779	0.996339090
143	0.022608841	0.015511302	0.961879857	0.001305465	0.002210492	0.996484043
144	0.022050627	0.015277346	0.962672033	0.001258549	0.002118194	0.996623257
145	0.021506195	0.015046058	0.963447747	0.001213319	0.002029723	0.996756958
146	0.020975205	0.014817454	0.964207341	0.001169714	0.001944920	0.996885366
147	0.020457325	0.014591525	0.964951149	0.001127676	0.001863634	0.997008689
148	0.019952232	0.014368267	0.965679500	0.001087154	0.001785721	0.997127130
149	0.019459613	0.014147674	0.966392716	0.001048079	0.001711040	0.997240880
150	0.018979154	0.013929739	0.967091110	0.001010413	0.001639460	0.997350127
151	0.018510554	0.013714455	0.967774991	0.000974101	0.001570851	0.997455048
152	0.018053526	0.013501814	0.968444660	0.000939093	0.001505092	0.997555815
153	0.017607783	0.013291804	0.969100413	0.000905344	0.001442064	0.997652592
154	0.017173046	0.013084416	0.969742538	0.000872807	0.001381656	0.997745537
155	0.016749042	0.012879639	0.970371319	0.000841443	0.001323758	0.997834802
156	0.016335506	0.012677467	0.970987034	0.000811256	0.001268267	0.997920533
157	0.015932181	0.012477865	0.971589954	0.000782047	0.001215084	0.998002869
158	0.015538814	0.012280842	0.972180344	0.000753941	0.001164114	0.998081945
159	0.015155159	0.012086375	0.972758465	0.000726846	0.001115264	0.998157890
160	0.014780977	0.011894454	0.973324572	0.000700724	0.001068448	0.998230828
161	0.014416034	0.011705051	0.973878915	0.000675541	0.001023581	0.998300878
162	0.014060125	0.011518161	0.974421739	0.000651264	0.000980582	0.998368154
163	0.013712955	0.011333763	0.974953281	0.000627858	0.000939375	0.998432767
164	0.013374381	0.011151841	0.975473778	0.000605294	0.000899885	0.998494821
165	0.013044167	0.010972375	0.975983458	0.000583541	0.000862041	0.998554419
166	0.012722105	0.010795348	0.976482547	0.000562569	0.000825775	0.998611656
167	0.012407995	0.010620741	0.976971264	0.000542352	0.000791021	0.998666627
168	0.012101641	0.010448534	0.977449825	0.000522864	0.000757718	0.998719422
169	0.011802854	0.010278709	0.977918441	0.000504072	0.000725804	0.998770126
170	0.011511437	0.010111245	0.978377319	0.000485954	0.000695223	0.998818823
171	0.011227218	0.009946121	0.978826660	0.000468494	0.000665919	0.998865591
172	0.010950017	0.009783319	0.979266664	0.000451653	0.000637839	0.998910508
173	0.010679664	0.009622815	0.979697524	0.000435422	0.000610932	0.998953646
174	0.010415979	0.009464596	0.980119431	0.000419773	0.000585151	0.998995076
175	0.010158807	0.009308623	0.980532570	0.000404687	0.000560447	0.999034866
176	0.009907985	0.009154892	0.980937123	0.000390143	0.000536776	0.999073080
177	0.009663356	0.009003374	0.981333269	0.000376122	0.000514096	0.999109782
178	0.009424767	0.008854049	0.981721183	0.000362605	0.000492365	0.999145030
179	0.009192069	0.008706895	0.982101036	0.000349574	0.000471544	0.999178882

180	0.008965116	0.008561889	0.982472995	0.000337011	0.000451595	0.999211394
-----	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Τέλος, η ενσωμάτωση της ποιότητας ζωής στο μοντέλο πραγματοποιήθηκε μέσω τιμών χρησιμότητας για κάθε κατάσταση υγείας (Πίνακας 4). Καθώς η κλινική μελέτη EV-302/KEYNOTE-A39 δεν παρείχε άμεσα δεδομένα χρησιμότητας μέσω εργαλείων αξιολόγησης της ποιότητας ζωής, οι τιμές χρησιμότητας για τις καταστάσεις progression-free disease (PFD) και progressed disease (PD) αντλήθηκαν από δημοσιευμένη μελέτη οικονομικής αξιολόγησης στη βιβλιογραφία (Li et al., 2024).

Πίνακας 4 Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας

Κατάσταση υγείας	Τιμές χρησιμότητας
Ασθένεια χωρίς πρόοδο νόσου (PFS)	0.80
Πρόοδος νόσου (PD)	0.75

3.5 Ανάλυση κόστους

Η παρούσα οικονομική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε από την οπτική του ελληνικού Εθνικού Συστήματος Υγείας (ΕΣΥ), λαμβάνοντας υπόψη αποκλειστικά τις άμεσες ιατρικές δαπάνες που σχετίζονται με τη διαχείριση της νόσου και τη χορήγηση των υπό αξιολόγηση θεραπειών. Οι δαπάνες που αφορούσαν ιατρικές πράξεις και υπηρεσίες υγείας σε δημόσιες δομές υπολογίστηκαν βάσει των κρατικών τιμών αποζημίωσης, όπως αυτές δημοσιεύονται στα αντίστοιχα Φύλλα Εφημερίδας της Κυβερνήσεως (ΦΕΚ). Το κόστος των φαρμακευτικών σκευασμάτων αντλήθηκε από τον ιστότοπο «Γαληνός – Οδηγός Φαρμάκων», χρησιμοποιώντας τις νοσοκομειακές τιμές αποζημίωσης.

Στην ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκαν έμμεσες δαπάνες, όπως απώλεια παραγωγικότητας, απουσία από την εργασία ή έξοδα μετακίνησης των ασθενών. Επιπλέον, δεν λήφθηκαν υπόψη οικονομικές επιβαρύνσεις που σχετίζονται με υπηρεσίες παρεχόμενες σε ιδιωτικές δομές υγείας.

Οι άμεσες δαπάνες υγείας που ενσωματώθηκαν στο μοντέλο διακρίθηκαν στις ακόλουθες κατηγορίες:

- κόστος θεραπείας, το οποίο περιλάμβανε το κόστος απόκτησης και χορήγησης της θεραπείας,
- κόστος διαχείρισης της νόσου,
- κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Για την ενσωμάτωση των σχετικών πόρων και δαπανών στο μοντέλο πραγματοποιήθηκε στοχευμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση με σκοπό τον εντοπισμό δημοσιευμένων οικονομικών αξιολογήσεων και μελετών χρήσης πόρων που αφορούν τη θεραπεία του προχωρημένου ή μεταστατικού ουροθηλιακού καρκινώματος. Οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και τα βασικά χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 5 Μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας για EV+Pembrolizumab

Τίτλος	Συγγραφείς/ Έτος	Περιοδικό	Περιγραφή/Αποτελέσματα
Cost-effectiveness of first-line enfortumab vedotin in addition to pembrolizumab for metastatic urothelial carcinoma in the United States	Andong Li, Meiyu Wu, Ouyang Xie, Heng Xiang, Kehui Meng, Chongqing Tan, Long Wang, Xiaomin Wan, 2024	Frontiers in Immunology	Μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας. Η έρευνα αξιολόγησε αν ο συνδυασμός των φαρμάκων enfortumab vedotin και pembrolizumab είναι οικονομικά αποδοτικός ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα στις ΗΠΑ συγκρίνοντας τον με τη συμβατική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς κέρδισαν περίπου 2,10 επιπλέον έτη ζωής (LYs) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία και υπήρξε βελτίωση κατά 1,72 QALYs . Ο δείκτης ICER ήταν περίπου 559.000 \$ ανά QALY .
Cost-effectiveness of enfortumab vedotin plus pembrolizumab as a first-line treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in the United States	Yang Meng, Shujing Zhang, Mounir Aout, Aram Babcock, Haojie Li, Yizhen Lai, Sarah Brand-Wiita, Spencer Notinger, Abhi Bavle, Ronac Mamtani, 2025	Journal of Medical Economics	Μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας. Η έρευνα αξιολόγησε αν ο συνδυασμός των φαρμάκων enfortumab vedotin και pembrolizumab είναι οικονομικά αποδοτικός ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα στις ΗΠΑ συγκρίνοντας τον με τη συμβατική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς κέρδισαν 2,41 επιπλέον έτη ζωής (LYs) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία και υπήρξε βελτίωση κατά 1,78 QALYs . Ο δείκτης ICER ήταν περίπου 503,123 \$ ανά QALY .
EE162 Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab in Combination with Enfortumab Vedotin for First-Line Treatment of Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma	Nikolaos Yfantopoulos, Anastasios Skroumbelos, Antonis Karokis, George Emmanouil, Akanksha Rai, Diksha Vohra, Shujing (Shirley) Zhang, 2025	Value in Health (ISPOR Europe conference abstract)	Μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας. Η έρευνα αξιολόγησε αν ο συνδυασμός των φαρμάκων enfortumab vedotin και pembrolizumab είναι οικονομικά αποδοτικός ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα στην Ελλάδα συγκρίνοντας τον με τη συμβατική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς κέρδισαν 2,9 επιπλέον έτη ζωής (LYs) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία και υπήρξε βελτίωση κατά 1,7 QALYs . Ο δείκτης ICER ήταν περίπου €63,639 ανά QALY .
Enfortumab vedotin plus pembrolizumab for previously	Youwen Zhu, Kun Liu, Hong Zhu, Shan Li, Dan Yuan, 2025	Therapeutic Advances in Medical Oncology	Μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας. Η έρευνα αξιολόγησε αν ο συνδυασμός των φαρμάκων enfortumab vedotin και pembrolizumab είναι οικονομικά

untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a cost-effectiveness analysis			αποδοτικός ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα στην Κίνα συγκρίνοντας τον με τη συμβατική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς κέρδισαν 2,1 επιπλέον έτη ζωής (LYs) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία και υπήρξε βελτίωση κατά 1,72 QALYs . Ο δείκτης ICER ήταν περίπου \$254k ανά QALY .
--	--	--	--

3.5.1 Κόστος θεραπείας

Για λόγους εναρμόνισης των υπολογισμών, το κόστος όλων των θεραπευτικών σχημάτων και οι δόσεις μετατράπηκαν σε μηνιαία βάση, χρησιμοποιώντας συντελεστή 1.43 κύκλων ανά μήνα (1 μήνας = 4.35 εβδομάδες), ώστε να καταστεί δυνατή η σύγκριση μεταξύ διαφορετικών σταδίων θεραπείας και εναλλακτικών σχημάτων. Η δοσολογία των φαρμάκων βασίζεται στο σωματικό βάρος των ασθενών. Στην παρούσα ανάλυση θεωρήθηκε μέσος ασθενής βάρους 75 kg και μέση επιφάνεια σώματος (BSA) 1.8 m², σύμφωνα με τα διαθέσιμα δημογραφικά δεδομένα του ελληνικού πληθυσμού και προηγούμενες οικονομικές αξιολογήσεις (Gupta et al., 2025).

Επιπλέον, θεωρήθηκε ότι δεν υπάρχει δυνατότητα επαναχρησιμοποίησης ή ανακύκλωσης υπολειπόμενης ποσότητας φαρμάκου μετά την παρασκευή των δόσεων, με αποτέλεσμα κάθε αχρησιμοποίητη ποσότητα να απορρίπτεται και να επιβαρύνει το συνολικό κόστος της θεραπείας. Το συνολικό κόστος θεραπείας υπολογίστηκε με βάση τις τιμές ανά mg των φαρμακευτικών σκευασμάτων που είναι διαθέσιμα στην ελληνική αγορά. Για κάθε δραστική ουσία υπολογίστηκε η μέση τιμή ανά mg και στη συνέχεια το κόστος ανά δόση και ανά κύκλο θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη το αντίστοιχο δοσολογικό σχήμα.

Επιπλέον, για τους ασθενείς του σκέλους της χημειοθεραπείας που παραμένουν χωρίς εξέλιξη της νόσου, το 32.2% αυτών λαμβάνει θεραπεία συντήρησης με avelumab, σύμφωνα με τα δεδομένα της κλινικής μελέτης EV-302. Ως εκ τούτου, το συνολικό κόστος στο PF state υπολογίζεται ως το άθροισμα του κόστους χημειοθεραπείας για το σύνολο των ασθενών που βρίσκονται στην κατάσταση αυτή και του σταθμισμένου κόστους θεραπείας συντήρησης με avelumab, το οποίο εφαρμόζεται μόνο στο αντίστοιχο ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν τη συγκεκριμένη αγωγή.

Επακόλουθες θεραπείες:

Για τον υπολογισμό του κόστους επακόλουθης θεραπείας, εφαρμόστηκε προσέγγιση ανά ασθενή που έλαβε τέτοια θεραπεία. Συγκεκριμένα, για κάθε θεραπευτικό σκέλος υπολογίστηκε ένα σταθμισμένο αναμενόμενο κόστος επακόλουθης θεραπείας, το οποίο προέκυψε από τον πολλαπλασιασμό του κόστους κάθε θεραπευτικής κατηγορίας (π.χ. αναστολείς PD-1/PD-L1,

χημειοθεραπεία και λοιπές θεραπείες) με το αντίστοιχο ποσοστό χρήσης όπως αυτά αναφέρονται στη μελέτη, και στη συνέχεια με άθροιση των επιμέρους συνιστωσών (Powles et al., 2024).

Για την κατηγορία επακόλουθης θεραπείας με αναστολείς PD-1/PD-L1 χρησιμοποιήθηκε η pembrolizumab ως αντιπροσωπευτική θεραπεία της κατηγορίας, ενώ για την κατηγορία «λοιπές θεραπείες» χρησιμοποιήθηκε η docetaxel ως αντιπροσωπευτικό σχήμα, λόγω περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων και σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία και τη συνήθη πρακτική σε οικονομικές αξιολογήσεις στην ογκολογία. Σύμφωνα με την μελέτη η θεραπεία συντήρησης με avelumab στο σκέλος της χημειοθεραπείας μοντελοποιήθηκε ξεχωριστά ως κόστος της κατάστασης χωρίς εξέλιξη της νόσου και εφαρμόστηκε μόνο σε ασθενείς που παρέμεναν χωρίς εξέλιξη μετά την χημειοθεραπεία. (Powles et al., 2024).

Κόστος απόκτησης

Πίνακας 6 Κόστος απόκτησης φαρμάκων ανά μήνα

Φάρμακο	Περιεκτικότητα (mg) ανά συσκευασία	Δόση	Συχνότητα	N.T. (- 5% έκπτωση)	Μηνιαία Δόση	Μηνιαίο Κόστος
Enfortumab Vedotin 20mg/ml	30mg	94mg	2 δόσεις κάθε 21 ημέρες	702.23 €	268mg	6,320.07 €
Pembrolizumab 25mg/ml	100mg	200mg	1 δόση κάθε 21 ημέρες	2,119.76 €	286mg	6,359.29 €
Gemcitabine 100mg/ml	200mg	1800mg	2 δόσεις κάθε 21 ημέρες	3.59 €	5148mg	93.37 €
Cisplatin 50mg/50ml	50mg	126mg	1 δόση κάθε 21 ημέρες	3.85 €	180mg	15.39 €
Carboplatin 150mg/15ml	150mg	475mg	1 δόση κάθε 21 ημέρες	11.67 €	679mg	58.33 €
Docetaxel 160mg/16ml	160mg	135mg	1 δόση κάθε 21 ημέρες	87.97 €	154mg	87.97 €
Avelumab 20mg/ml	200mg	800mg	Κάθε 2 εβδομάδες	560.89 €	1600mg	1,121.78 €

Κόστος χορήγησης

Στο κόστος της θεραπείας συμπεριλαμβάνεται και το κόστος χορήγησης των θεραπειών. Για τον υπολογισμό της δαπάνης χορήγησης χρησιμοποιήθηκε το κόστος του ημερήσιου νοσηλίου από τον ιστότοπο «Γαληνός – Οδηγός Φαρμάκων» (80€) καθώς δεν υπάρχει κάποιο αντίστοιχο ΚΕΝ για τη χρήση χημειοθεραπείας.

Πίνακας 7 Κόστος χορήγησης θεραπειών

Σχήμα Θεραπείας	Συχνότητα	Κόστος χορήγησης	Κόστος χορήγησης ανά μήνα
Enfortumab Vedotin	2 δόσεις κάθε 21 ημέρες	160 €	229 €
Pembrolizumab	1 δόση κάθε 21 ημέρες	80 €	114 €
Gemcitabine	2 δόσεις κάθε 21 ημέρες	160 €	229 €
Cisplatin	1 δόση κάθε 21 ημέρες	80 €	114 €
Carboplatin	1 δόση κάθε 21 ημέρες	80 €	114 €
Docetaxel	2 δόσεις κάθε 21 ημέρες	80 €	114 €
Avelumab	Κάθε 2 εβδομάδες	80 €	160 €

3.5.2 Κόστος διαχείρισης νόσου

Το κόστος διαχείρισης της νόσου βασίζεται στη κατάσταση υγείας που βρίσκεται ο ασθενής. Πιο αναλυτικά, στη δαπάνη διαχείρισης της νόσου συμπεριλήφθηκαν έξοδα παρακολούθησης του ασθενή σε κάθε στάδιο (PF, PD) αλλά και η χρήση των πόρων. Επιπλέον, στην ανάλυση συμπεριλήφθηκε το κόστος φροντίδας των ασθενών στο τελικό στάδιο για τον τελευταίο μήνα ζωής, το οποίο παρουσιάζεται στην βιβλιογραφία (Perdikouri et al., 2023).

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται οι πόροι που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, το κόστος ανά μονάδα, η συχνότητα χρήσης αυτών κάθε μήνα αλλά και το συνολικό κόστος χρήσης των πόρων ανά μήνα (κύκλος). Το κόστος των ιατρικών πράξεων στα στάδια PFS και PD βασίζεται σε κρατικές αποζημιώσεις (ΦΕΚ 1851/Β/25-11-2010, ΦΕΚ 1702/Β/01-08-2011, ισότοπος «Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων»). Το είδος και η συχνότητα αυτών προέκυψε από τη διεθνή βιβλιογραφία και τη συνήθη πρακτική σε οικονομικές αξιολογήσεις στην ογκολογία.

Η συχνότητα παρακολούθησης και απεικονιστικών ελέγχων βασίστηκε στο πρωτόκολλο της μελέτης EV-302/KEYNOTE-A39, σύμφωνα με το οποίο οι απεικονιστικές εξετάσεις πραγματοποιούνταν κάθε 9 εβδομάδες για τους πρώτους 18 μήνες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες έως την εξέλιξη της νόσου. Με βάση τα παραπάνω, η συχνότητα των εξετάσεων υπολογίστηκε σε 0,48 ανά μήνα κατά τους πρώτους 18 μήνες και σε 0,36 μετά τους 18 μήνες. Ελλείψει ειδικότερων δεδομένων για τις λοιπές εξετάσεις παρακολούθησης, έγινε η παραδοχή ότι αυτές διενεργούνται με την ίδια συχνότητα. Ως εκ τούτου, εφαρμόστηκαν διαφορετικά κόστη διαχείρισης της νόσου για την κατάσταση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free state) κατά τους πρώτους 18 μήνες και για την περίοδο μετά τους 18 μήνες.

Πίνακας 8 Κόστος διαχείρισης σταδίου PFS

Ιατρική πράξη	Κόστος	Συχνότητα ανά μήνα		Κόστος ανά μήνα	
		Μέχρι τον μήνα 18	Μετά τον μήνα 18	Μέχρι τον μήνα 18	Μετά τον μήνα 18
Επίσκεψη σε γενικό γιατρό	13 €	0.48	0.36	34.08	25.56
Ακτινογραφία	71 €	0.48	0.36	6.24	4.68
ΗΚΓ	5.22 €	0.48	0.36	2.51	1.88
Εξετάσεις αίματος	19.08 €	0.48	0.36	9.16	6.87
Βιοχημικές εξετάσεις	117.51 €	0.48	0.36	56.40	42.30
Σύνολο				108.39	81.29

Ελλείπει διαθέσιμων δεδομένων από την μελέτη για την κατάσταση progressed disease, θεωρήθηκε ότι οι ασθενείς υποβάλλονται σε παρακολούθηση με την ίδια συχνότητα που προβλέπεται στο πρωτόκολλο μετά τους 18 μήνες (κάθε 12 εβδομάδες, συχνότητα 0,36 ανά κύκλο). Ωστόσο, οι εξετάσεις αίματος (γενική αίματος και βιοχημικός έλεγχος) θεωρήθηκε ότι πραγματοποιούνται μία φορά ανά κύκλο (1,43 ανά μήνα), σύμφωνα με τα πρωτόκολλα παρακολούθησης ασθενών που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία με enfortumab vedotin και pembrolizumab (Chemotherapy Protocol, 2026).

Πίνακας 9 Κόστος διαχείρισης σταδίου PD

Ιατρική πράξη	Κόστος	Συχνότητα ανά μήνα	Κόστος ανά μήνα
Επίσκεψη σε γενικό γιατρό	13 €	0.36	25.56
Ακτινογραφία	71 €	0.36	4.68
ΗΚΓ	5.22 €	0.36	1.88
Εξετάσεις αίματος	19.08 €	1.43	27.28
Βιοχημικές εξετάσεις	117.51 €	1.43	168.04
Σύνολο			227.44

Πίνακας 10 Κόστος διαχείρισης τελικού σταδίου

Ιατρική πράξη	Κόστος
Κόστος φροντίδας τελικού σταδίου	2,910 €

3.5.3 Κόστος ανεπιθύμητων ενεργειών

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκε το κόστος διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών (Α.Ε.) που σχετίζονται με τις υπό αξιολόγηση θεραπείες. Στο μοντέλο ενσωματώθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή υψηλότερου που αναφέρθηκαν στην κλινική μελέτη EV-302/KEYNOTE-A39, λαμβάνοντας υπόψη τη συχνότητα εμφάνισής τους σε κάθε θεραπευτικό σκέλος. Για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια υπολογίστηκε ένα αναμενόμενο κόστος ανά ασθενή, το οποίο προέκυψε από τον πολλαπλασιασμό της συχνότητας εμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας με το αντίστοιχο κόστος διαχείρισής της. Το συνολικό κόστος ανεπιθύμητων ενεργειών ανά θεραπευτικό σκέλος υπολογίστηκε ως το άθροισμα των επιμέρους σταθμισμένων δαπανών, το οποίο εφαρμόστηκε ως εφάπαξ κόστος κατά την έναρξη της θεραπείας, δεδομένου ότι τα διαθέσιμα δεδομένα αφορούσαν τη συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της μελέτης και όχι τη χρονική κατανομή της εμφάνισής τους. Τα κόστη διαχείρισης βασίστηκαν στις κρατικές αποζημιώσεις των αντίστοιχων Κλειστών Ελληνικών Νοσηλίων (KEN) (ΦΕΚ 946/Β/27-03-2012, ιστότοπος «Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων»).

Πίνακας 11 Κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών

		EV+Pembrolizumab		Chemotherapy	
Ανεπιθύμητη ενέργεια ≥3 %	Κόστος ανά επεισόδιο	Συχνότητα εμφάνισης	Μέσο κόστος ανά ασθενή	Συχνότητα εμφάνισης	Μέσο κόστος ανά ασθενή
Περιφερική νευροπάθεια	40 €	3.6	144 €	0	0 €
Κνησμός	40 €	1.1	44 €	0	0 €
Αλωπεκία	0 €	0.5	0 €	0.2	0 €
Μακουλοπατιώδες εξάνθημα	40 €	7.7	308 €	0	0 €
Κόπωση	1,033 €	3	3,099 €	4.2	4,339 €
Διάρροια	80 €	3.6	288 €	0.7	56 €
Μειωμένη όρεξη	0 €	1.1	0 €	1.4	0 €
Ναυτία	80 €	1.1	88 €	2.8	224 €
Αναιμία	1,033 €	3.4	3,512 €	31.4	32,436 €
Υπεργλυκαιμία	80 €	5	400 €	0	0 €
Ουδετεροπενία	1,312 €	4.8	6,297 €	30	39,355 €
Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	10 €	2.5	25 €	9	90 €
Θρομβοπενία	1,312 €	0.5	656 €	19.4	25,449 €
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	10 €	0	0 €	6.5	65 €
Σύνολο			14,861 €		102,014 €

3.5.4 Συνολικό κόστος

Στο διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης προστέθηκαν όλα τα κόστη που αναλύθηκαν προηγουμένως για κάθε θεραπευτική επιλογή και για κάθε κατάσταση υγείας. Για την κατάσταση PFS στην ομάδα του enfortumab vedotin σε συνδυασμό με pembrolizumab, η θεραπεία θεωρήθηκε ότι χορηγείται μέχρι μέγιστης διάρκειας 24 μηνών, σύμφωνα με τους κλινικούς περιορισμούς του pembrolizumab και τη σχετική καμπύλη Kaplan–Meier για τη διάρκεια θεραπείας. Αντίστοιχα, στην ομάδα της χημειοθεραπείας, κατά την κατάσταση PFS εφαρμόστηκε αρχικά χημειοθεραπευτικό σχήμα για το διάστημα των πρώτων κύκλων θεραπείας (0–4 μήνες), ενώ στη συνέχεια θεωρήθηκε μετάβαση σε avelumab (5–10 μήνες), σύμφωνα με τη μελέτη EV-302.

Για την κατάσταση PD, το κόστος υπολογίστηκε βάσει των δεδομένων subsequent treatments της μελέτης. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε σταθμισμένη προσέγγιση με βάση τα ποσοστά χρήσης κάθε θεραπευτικής κατηγορίας. Η εκτίμηση του κόστους πραγματοποιήθηκε με σταθμισμένη προσέγγιση, χρησιμοποιώντας τα ποσοστά χρήσης των επιμέρους θεραπευτικών κατηγοριών, όπως αυτά καταγράφηκαν στον πληθυσμό της μελέτης. Οι αντίστοιχες θεραπείες του PD εφαρμόστηκαν επαναληπτικά για κάθε κύκλο του μοντέλου, για όλους τους ασθενείς που βρίσκονταν στην κατάσταση progressed disease, και συνεχίστηκε μέχρι την αποχώρηση των ασθενών από την κατάσταση αυτή λόγω θανάτου.

3.6 Εκτίμηση του δείκτη ICER

Ο υπολογισμός του δείκτη ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) αποτελεί κεντρικό στοιχείο της ανάλυσης κόστους–αποτελεσματικότητας, καθώς αποτυπώνει το πρόσθετο κόστος που απαιτείται για την επίτευξη μιας επιπλέον μονάδας οφέλους (QALY) από μια εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση. Στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκε διαχωρισμένο μοντέλο επιβίωσης (partitioned survival model) με χρονικό ορίζοντα 180 μηνών. Για κάθε θεραπευτική κατηγορία, οι ασθενείς κατανέμονταν σε καταστάσεις υγείας (progression-free survival, progressed disease και θάνατος) βάσει των αντίστοιχων καμπυλών επιβίωσης.

Οι δαπάνες και οι τιμές χρησιμότητας που αντιστοιχούν σε κάθε κατάσταση υγείας ενσωματώθηκαν στο μοντέλο πολλαπλασιαζόμενες με τον αριθμό των ασθενών που βρίσκονταν σε κάθε κατάσταση σε κάθε κύκλο ανάλυσης. Στη συνέχεια, τα κόστη και τα QALYs προεξοφλήθηκαν με ετήσιο συντελεστή 3,5%, σύμφωνα με τις συνήθεις πρακτικές των οικονομικών αξιολογήσεων υγείας. Τέλος, το συνολικό προεξοφλημένο κόστος και τα συνολικά προεξοφλημένα QALYs αθροίστηκαν για κάθε θεραπευτική στρατηγική, και ο δείκτης ICER υπολογίστηκε ως ο λόγος της διαφοράς κόστους προς τη διαφορά αποτελεσματικότητας μεταξύ των συγκρινόμενων παρεμβάσεων.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της βασικής ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου. Το συνολικό μέσο κόστος ανά ασθενή για τη θεραπεία με enfortumab vedotin σε συνδυασμό με pembrolizumab ανέρχεται σε €205,817 ενώ το αντίστοιχο κόστος για τη χημειοθεραπεία είναι € 114,457.

Η αποτελεσματικότητα των θεραπειών παρουσιάζει διαφοροποίηση υπέρ του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab, με τα κερδισμένα έτη ζωής (LYs) να ανέρχονται σε 3.10 έναντι 2.00 της χημειοθεραπείας, και τα κερδισμένα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) να ανέρχονται σε 2.44 έναντι 1.55 αντίστοιχα. Από τον λόγο της διαφοράς κόστους προς τη διαφορά σε QALYs προκύπτει ότι ο δείκτης πρόσθετου κόστους–αποτελεσματικότητας (ICER) για τον συνδυασμό enfortumab vedotin και pembrolizumab έναντι της χημειοθεραπείας ανέρχεται σε **102,198 € ανά QALY**.

Πίνακας 12 Αποτελέσματα ανάλυσης

Θεραπεία	LYs	QALYs	Κόστος
EV + Pembrolizumab	3.10	2.44	205,817 €
Chemotherapy	2	1.55	114,457 €
Διαφορά	1.10	0.89	91.360 €
ICER	83,485 €	102,198 €	

Μέχρι και σήμερα στην Ελλάδα δεν υπάρχει θεσμοθετημένο όριο κόστους–αποτελεσματικότητας (willingness-to-pay threshold) για την αποτίμηση παρεμβάσεων υγείας, όπως συμβαίνει σε άλλες χώρες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ενδεικτικά, το Institute for Clinical and Economic Review (ICER) χρησιμοποιεί ως ενδεικτικό εύρος αποδοτικότητας τιμές μεταξύ \$100,000 και \$150,000 ανά QALY (ICER, 2019). Στο ελληνικό πλαίσιο, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη προσέγγιση για την εκτίμηση ενός ενδεικτικού ορίου κόστους–αποτελεσματικότητας βασίζεται στο κατά κεφαλήν Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν (ΑΕΠ), με αποδεκτό εύρος το 1 έως 3 φορές του κατά κεφαλήν ΑΕΠ (Tzanetakos & Gourzoulidis, 2023).

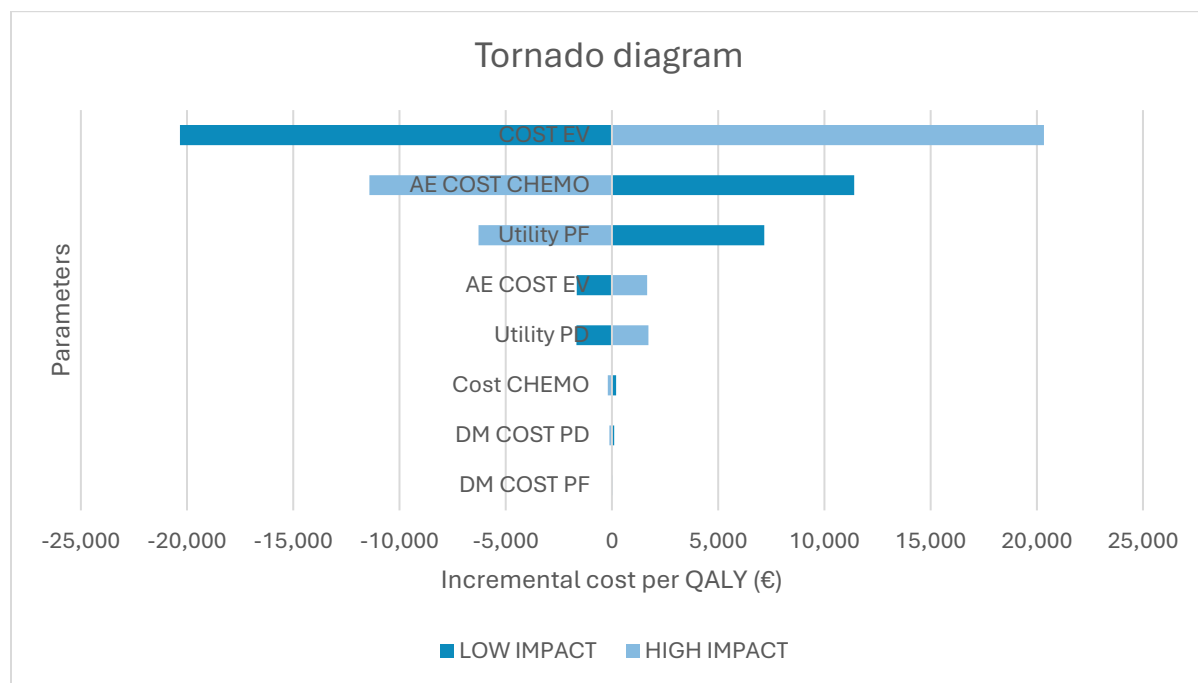
Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα προκαταρκτικά στοιχεία της Eurostat για το 2025, το κατά κεφαλήν ΑΕΠ της Ευρωπαϊκής Ένωσης εκτιμάται περίπου σε €41,600 σε όρους purchasing power standards (PPS) (Eurostat, 2026). Η Ελλάδα κατατάσσεται μεταξύ των χωρών με το χαμηλότερο κατά κεφαλήν ΑΕΠ στην ΕΕ, με επίπεδο περίπου στο 68% του ευρωπαϊκού μέσου όρου (Eurostat, 2026). Βάσει της αναλογίας αυτής, το κατά κεφαλήν ΑΕΠ της Ελλάδας εκτιμάται έμμεσα σε περίπου €28,000–€30,000. Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης, ο δείκτης ICER (€102,198/QALY) υπερβαίνει το ανώτερο όριο του παραπάνω εύρους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η θεραπευτική παρέμβαση δεν εμπίπτει στα συνήθως αποδεκτά όρια κόστους–αποτελεσματικότητας υπό τις παραδοχές του μοντέλου.

3.7 Ανάλυση ευαισθησίας

Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της αβεβαιότητας των παραμέτρων του μοντέλου στα αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας, πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση ευαισθησίας (one-way sensitivity analysis). Η ανάλυση αυτή επιτρέπει την αξιολόγηση της σταθερότητας των αποτελεσμάτων και τον εντοπισμό των παραμέτρων που επηρεάζουν περισσότερο τον λόγο οριακού κόστους-αποτελεσματικότητας (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER).

Στο πλαίσιο της ανάλυσης, οι βασικές παράμετροι του μοντέλου μεταβλήθηκαν εντός προκαθορισμένων ορίων, ενώ όλες οι υπόλοιπες παράμετροι διατηρήθηκαν σταθερές στις τιμές βάσης τους. Για τις παραμέτρους κόστους εφαρμόστηκε μεταβολή $\pm 10\%$ από την τιμή βάσης, ενώ για τις παραμέτρους χρησιμότητας εφαρμόστηκε μεταβολή $\pm 5\%$ από την αρχική τιμή. Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης.

Εικόνα 10 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας



Από την ανάλυση ευαισθησίας προκύπτει ότι ο δείκτης ICER είναι σχετικά ευαίσθητος σε μεταβολές των βασικών παραμέτρων του μοντέλου, με διαφοροποιήσεις που κυμαίνονται από €81,862 έως €122,531 ανά QALY. Η παράμετρος με τη μεγαλύτερη επίδραση στον δείκτη κόστους-αποτελεσματικότητας είναι το κόστος της θεραπείας με enfortumab vedotin. Συγκεκριμένα, η μείωση του κόστους του EV+Pembro κατά 10% οδηγεί σε σημαντική μείωση του

ICER στην ελάχιστη τιμή των €81,862/QALY, ενώ η αύξησή του κατά 10% οδηγεί σε αύξηση του ICER έως €122,531/QALY. Η συνολική επίδραση της παραμέτρου αυτής (range) ανέρχεται σε €20,336, καταδεικνύοντας ότι αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα μεταβολής του αποτελέσματος.

Αντίθετα, οι παράμετροι που σχετίζονται με τις χρησιμότητες των καταστάσεων υγείας (PF και PD) παρουσιάζουν μέτρια επίδραση στον ICER. Συγκεκριμένα, η χρησιμότητα της κατάστασης progression-free survival (PF) επηρεάζει τον δείκτη σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με την κατάσταση progressed disease (PD), με εύρος μεταβολής €7,165 και €1,664 αντίστοιχα. Η αύξηση της χρησιμότητας στο PF στάδιο οδηγεί σε μείωση του ICER, ενώ η μείωσή της έχει την αντίθετη επίδραση. Οι παράμετροι κόστους διαχείρισης της νόσου (disease management costs) τόσο στο PF όσο και στο PD στάδιο, καθώς και τα κόστη ανεπιθύμητων ενεργειών (adverse event costs), παρουσιάζουν πολύ μικρή έως αμελητέα επίδραση στον δείκτη ICER, με μεταβολές που είναι ουσιαστικά μη κλινικά σημαντικές.

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

Εικόνα 11 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 1

Ανάλυση ευαισθησίας με 25% μείωση στην τιμή του φαρμάκου (EV+Pembro)				
	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER (€/ QALY)
EV+Pembrolizumab	183,765 €	2.44	3.10	
Chemotherapy	114,457 €	1.55	2	
Διαφορά	69.308 €	0.89	1.10	
ICER		77,530 €	63,334 €	-24,14%

Στον παραπάνω πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας μετά από μείωση κατά 25% της τιμής του φαρμάκου Enfortumab Vedotin. Η μείωση της τιμής του φαρμάκου οδήγησε σε σημαντική μείωση του πρόσθετου κόστους της παρέμβασης, με αποτέλεσμα ο δείκτης οριακού λόγου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) να διαμορφωθεί στα 77,530 €/QALY. Σε σύγκριση με την ανάλυση βάσης, ο ICER μειώθηκε κατά 24,14%, γεγονός που καταδεικνύει ότι **η τιμή του φαρμάκου αποτελεί κρίσιμη παράμετρο που επηρεάζει την οικονομική αποδοτικότητα της παρέμβασης**.

Εικόνα 12 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 2

Ανάλυση ευαισθησίας με 1,5% ετήσιο ποσοστό προεξόφληση				
	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER (€/ QALY)
EV+Pembrolizumab	209,283 €	2.59	3.29	
Chemotherapy	114,813 €	1.61	2.08	
Διαφορά	94.470 €	0.98	1.21	
ICER		96,226 €	78,487 €	-5.84%

Μεταβάλλοντας το ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης από 3.5% σε 1,5% παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση στον δείκτη ICER (€/QALY). Έτσι, αποδεικνύεται πως τα αποτελέσματα **δεν είναι ευαίσθητα στο ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης**.

Εικόνα 13 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας - Σενάριο 3

Ανάλυση ευαισθησίας με μηδενικό κόστος φροντίδας τελικού σταδίου				
	Κόστος	QALYs	LYs	Ποσοστό μεταβολής ICER (€/ QALY)
EV+Pembrolizumab	203,247 €	2.44	3.10	
Chemotherapy	111,748 €	1.55	2	
Διαφορά	91.499 €	0.89	1.10	
ICER		102,352 €	83,612 €	0,15%

Στο τελευταίο σενάριο ανάλυσης ευαισθησίας εξετάστηκε ο παράγοντας κόστους φροντίδας τελικού σταδίου. Μεταβάλλοντας το κόστος του τελευταίου μήνα ζωής από € 2,910 σε € 0, παρατηρήθηκε ελάχιστη μεταβολή του δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας ανά κερδισμένο QALY, όπως παρουσιάζεται στον παραπάνω πίνακα. Συμπεραίνοντας, πως τα αποτελέσματα της ανάλυσης **δεν είναι ευαίσθητα στον παράγοντα κόστους φροντίδας τελικού σταδίου**.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας επιδεικνύουν πως **ο παράγοντας της τιμής του φαρμακευτικού σκευάσματος Enfortumab Vedotin έχει την μεγαλύτερη επιρροή** στον καθορισμό των αποτελεσμάτων της μελέτης κόστους αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, με μείωση της τιμής του φαρμάκου κατά 25%, η τιμή του δείκτη ICER (€/QALY) μεταβαίνει στα € 77,530. Στην Ελλάδα η τιμή αυτή είναι εκτός των ορίων αποδοχής, όπως αναλύθηκε προηγουμένως, και άρα η παρέμβαση κρίνεται ως μη οικονομικά αποδοτική.

3.8 Περιορισμοί της ανάλυσης

Η παρούσα ανάλυση υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αρχικά, η κλινική αποτελεσματικότητα του μοντέλου βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης EV-302 Trial και στην εξωπολική προσαρμογή των καμπυλών επιβίωσης πέραν της περιόδου παρακολούθησης της μελέτης. Ελλείψει μακροχρόνιων κλινικών δεδομένων, η προέκταση των καμπυλών βασίστηκε στον εκτιμώμενο ρυθμό κινδύνου του τελευταίου σταθερού διαστήματος των διαθέσιμων δεδομένων. Η προσέγγιση αυτή προϋποθέτει ότι ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου ή θανάτου παραμένει σταθερός στο μέλλον, υπόθεση που ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζει πλήρως τη μακροχρόνια πορεία των ασθενών στην κλινική πρακτική.

Επιπλέον, η μελέτη παρείχε μόνο συγκεντρωτικά στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση επακόλουθων θεραπειών, χωρίς πληροφορίες για τη χρονική στιγμή έναρξης, τη διάρκεια θεραπείας ή τη διαδοχή των επιμέρους σχημάτων. Ως αποτέλεσμα, το κόστος των επακόλουθων θεραπειών υπολογίστηκε ως σταθμισμένο μέσο κόστος ανά ασθενή με βάση τα ποσοστά χρήσης των θεραπευτικών κατηγοριών που αναφέρθηκαν στη μελέτη. Παράλληλα, για ορισμένες κατηγορίες χρησιμοποιήθηκαν αντιπροσωπευτικά θεραπευτικά σχήματα, όπως η pembrolizumab για την κατηγορία των αναστολέων PD-1/PD-L1 και η docetaxel για την κατηγορία «λοιπές θεραπείες», γεγονός που ενδέχεται να μην αποτυπώνει πλήρως την ετερογένεια της πραγματικής κλινικής πρακτικής.

Ένας επιπλέον περιορισμός αφορά τα κόστη διαχείρισης της νόσου, καθώς η μελέτη δεν παρείχε αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τις εξετάσεις παρακολούθησης, τις ιατρικές επισκέψεις και τη συχνότητα χρήσης των πόρων υγείας. Για τον λόγο αυτό, οι σχετικές παράμετροι βασίστηκαν σε δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας και προσαρμόστηκαν στο ελληνικό περιβάλλον αποζημίωσης. Επιπλέον, οι τιμές χρησιμότητας προέρχονται από διεθνείς πηγές και ενδέχεται να μην αντανακλούν πλήρως τις προτιμήσεις υγείας του ελληνικού πληθυσμού.

Τέλος, το κόστος διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπολογίστηκε με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 που αναφέρθηκαν στη μελέτη και εφαρμόστηκε ως μέσο αναμενόμενο κόστος ανά ασθενή, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη ο ακριβής χρόνος εμφάνισής τους. Παράλληλα, το μοντέλο θεωρεί ότι όλοι οι ασθενείς που βρίσκονται στην ίδια κατάσταση υγείας (progression-free ή progressed disease) έχουν τα ίδια κόστη και τις ίδιες τιμές χρησιμότητας, ενώ στην πραγματική κλινική πρακτική ενδέχεται να υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των ασθενών.

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση και Συμπεράσματα

4.1. Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία παρουσιάστηκε ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab σε σύγκριση με τη συμβατική χημειοθεραπεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα. Η ανάλυση βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης EV-302/KEYNOTE-A39, στην οποία αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab έναντι της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα (gemcitabine και cisplatin ή carboplatin). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντική βελτίωση τόσο στη συνολική επιβίωση όσο και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου για τους ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό enfortumab vedotin και pembrolizumab. Η παρούσα ανάλυση διερεύνησε κατά πόσο το πρόσθετο κλινικό όφελος της θεραπείας δικαιολογείται από το αυξημένο κόστος της από την οπτική του ελληνικού συστήματος υγείας.

Το enfortumab vedotin είναι ένα συζευγμένο μονοκλωνικό αντίσωμα (antibody-drug conjugate) που στοχεύει τη nectin-4, μια πρωτεΐνη η οποία εκφράζεται σε υψηλό βαθμό στα κύτταρα του ουροθηλιακού καρκινώματος. Σε συνδυασμό με την pembrolizumab, έναν αναστολέα του υποδοχέα PD-1, έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την αντικαρκινική ανοσιακή απόκριση και βελτιώνει σημαντικά τα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών με προχωρημένη νόσο.

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκε υπό την οπτική γωνία του Εθνικού Συστήματος Υγείας, παραλείποντας τις ιδιωτικές δαπάνες και το έμμεσο κόστος. Για την ανάλυση της αποτελεσματικότητας υπολογίστηκαν τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) και τα έτη ζωής (LYs). Οι τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των QALYs αντλήθηκαν από τη βιβλιογραφία και ήταν 0,80 για την κατάσταση χωρίς εξέλιξη της νόσου και 0,75 για την κατάσταση μετά την εξέλιξη της νόσου. Το ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης που χρησιμοποιήθηκε για το κόστος και τα οφέλη ήταν 3,5%. Επιπλέον, στην ανάλυση έγινε χρήση διαχωρισμένου μοντέλου επιβίωσης (Partitioned Survival Model), με χρονικό ορίζοντα 180 μηνών, ώστε να αποτυπωθεί το σύνολο των κλινικών και οικονομικών εκβάσεων των ασθενών.

Τα αποτελέσματα της βασικής ανάλυσης υπέδειξαν ότι η διαφορά στο συνολικό κόστος των δύο παρεμβάσεων ανέρχεται σε περίπου €91.360 ανά ασθενή, ενώ **η διαφορά στα κερδισμένα QALYs υπολογίστηκε σε 0,89**. Καταλήγοντας, **ο λόγος πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) εκτιμήθηκε στα €10,198 ανά κερδισμένο QALY** για όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Στην Ελλάδα δεν έχει θεσμοθετηθεί επίσημο κατώφλι κόστους-

αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, σύμφωνα με την προσέγγιση που βασίζεται στο κατά κεφαλήν ΑΕΠ, το αποδεκτό εύρος εκτιμάται μεταξύ μίας και τριών φορές του κατά κεφαλήν ΑΕΠ, δηλαδή περίπου €28,000–€90,000 ανά QALY. Με βάση το εύρος αυτό, **ο δείκτης ICER της παρούσας ανάλυσης (€102,198/QALY) υπερβαίνει το ανώτερο όριο αποδοχής** και συνεπώς ο συνδυασμός enfortumab vedotin και pembrolizumab δεν μπορεί να θεωρηθεί κόστους-αποτελεσματικός υπό τις παραδοχές του μοντέλου. Ωστόσο, η ανάλυση σεναρίου έδειξε ότι με **μείωση της τιμής του φαρμάκου κατά 25%, ο δείκτης ICER μειώνεται στα €77,530 ανά QALY, τιμή που βρίσκεται εντός των συνήθως αποδεκτών ορίων κόστους-αποτελεσματικότητας για την Ελλάδα**. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η τιμή του φαρμάκου αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα που επηρεάζει την οικονομική αποδοτικότητα της παρέμβασης.

4.2. Σύγκριση με άλλες μελέτες

Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο έχει διερευνηθεί σε αρκετές πρόσφατες οικονομικές αξιολογήσεις, κυρίως υπό το πρίσμα του αμερικανικού συστήματος υγείας.

Συνολικά, οι μελέτες αυτές καταλήγουν σε συνεπή αποτελέσματα, σύμφωνα με τα οποία ο συγκεκριμένος θεραπευτικός συνδυασμός προσφέρει σημαντικό κλινικό όφελος σε όρους συνολικής επιβίωσης και ποιότητας ζωής, αλλά δεν θεωρείται οικονομικά αποδοτικός με βάση τα συνήθη όρια willingness-to-pay στις Ηνωμένες Πολιτείες (\$100,000–\$150,000 ανά QALY). Οι εκτιμώμενοι δείκτες ICER στις δημοσιευμένες αναλύσεις κυμαίνονται γενικά σε υψηλά επίπεδα, συχνά υπερβαίνοντας τα \$250,000 ανά QALY.

Συγκεκριμένα, οι μελέτες των Zhu et al. (2025) και Chiddarwar et al. (2025), οι οποίες βασίστηκαν στα δεδομένα της κλινικής μελέτης EV-302/KEYNOTE-A39, κατέληξαν ότι ο συνδυασμός enfortumab vedotin και pembrolizumab δεν είναι οικονομικά αποδοτικός στις Ηνωμένες Πολιτείες, με εκτιμώμενους δείκτες ICER περίπου \$267,491 και \$525,239 ανά QALY, σημαντικά υψηλότερους από τα συνήθη όρια αποδοτικότητας (\$150,000/QALY).

Παράλληλα, η μελέτη των Meng et al. (2025) έδειξε ότι η παρέμβαση δεν είναι cost-effective στο βασικό σενάριο, καθώς ο ICER υπερβαίνει τα συνήθη όρια willingness-to-pay (\$100,000–\$150,000/QALY), με την ανάλυση ευαισθησίας να αναδεικνύει ως βασικό παράγοντα το κόστος του enfortumab vedotin. Αντίστοιχα, οι αναλύσεις των Li et al. (2024) έδειξαν ακόμη υψηλότερο ICER της τάξης των \$558,973 ανά QALY, επιβεβαιώνοντας ότι η συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση δεν θεωρείται οικονομικά αποδοτική έναντι της καθιερωμένης χημειοθεραπείας υπό τις τρέχουσες τιμές φαρμάκων.

Παρόμοια ευρήματα παρουσιάζονται και όσον αφορά την Κίνα με δείκτη ICER \$254,339 ανά QALY από την μελέτη Zhu et al. (2025), με την ανάλυση ευαισθησίας να αναδεικνύει ως βασικό παράγοντα το κόστος του enfortumab vedotin. Ταυτόχρονα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η

μοναδική ελληνική ανάλυση που παρουσιάστηκε στο ISPOR Europe 2025, η οποία κατέληξε ότι ο συνδυασμός είναι οικονομικά αποδοτικός στην Ελλάδα, με εκτιμώμενο ICER €63,639/QALY (Yfantopoulos et al., 2025).

Συνολικά, τα διεθνή ευρήματα είναι συνεπή ως προς το ότι, παρά τη σημαντική κλινική υπεροχή του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab σε όρους συνολικής επιβίωσης και ποιότητας ζωής, **η υψηλή τιμή του θεραπευτικού σχήματος αποτελεί τον κύριο περιοριστικό παράγοντα για την επίτευξη αποδεκτής σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας.**

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης για το ελληνικό σύστημα υγείας (ICER €102,198/QALY) είναι σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς κατατάσσονται στο ίδιο εύρος τάξης μεγέθους με τις αντίστοιχες αναλύσεις, επιβεβαιώνοντας ότι η οικονομική αποδοτικότητα του συνδυασμού είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στο κόστος των φαρμάκων και στις παραδοχές της μοντελοποίησης.

4.3. Συμπεράσματα

Ανακεφαλαιώνοντας, η παρούσα οικονομική αξιολόγηση του συνδυασμού enfortumab vedotin και pembrolizumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο καταδεικνύει ότι, παρά το σημαντικό κλινικό όφελος σε όρους συνολικής επιβίωσης και ποιότητας ζωής, η θεραπεία συνοδεύεται από αυξημένο οικονομικό κόστος σε σχέση με τη χημειοθεραπεία. Το αποτέλεσμα της βασικής ανάλυσης δείχνει ότι ο δείκτης ICER παραμένει σε οριακά αποδεκτά επίπεδα για το ελληνικό σύστημα υγείας, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία των οικονομικών παραδοχών και των τιμολογιακών δεδομένων στη διαμόρφωση της τελικής αξιολόγησης.

Τα ευρήματα της ανάλυσης ευαισθησίας αναδεικνύουν ότι το αποτέλεσμα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο κυρίως στο κόστος του enfortumab vedotin και, σε μικρότερο βαθμό, στις παραδοχές επιβίωσης και διάρκειας θεραπείας, γεγονός που υποδηλώνει ότι ακόμη και μικρές μεταβολές στις τιμές ή στις κλινικές παραμέτρους μπορούν να επηρεάσουν ουσιαστικά τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης, σε συνδυασμό με τη διεθνή βιβλιογραφία, δείχνουν ότι ο συνδυασμός EV + pembrolizumab αποτελεί μια κλινικά αποτελεσματική αλλά οικονομικά οριακή θεραπευτική επιλογή, της οποίας η αποδοτικότητα εξαρτάται κρίσιμα από το επίπεδο τιμολόγησης και τις παραδοχές του μοντέλου. Υπό αυτό το πρίσμα, η βελτίωση της πρόσβασης των ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες θα πρέπει να συνεκτιμάται με την ανάγκη ορθολογικής κατανομής των πόρων, μέσω διαφανών και τεκμηριωμένων διαδικασιών λήψης αποφάσεων στο σύστημα υγείας.

Ελληνική Βιβλιογραφία

- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΡΧΗ (2025). *Σύστημα Λογαριασμών Υγείας (ΣΛΥ) έτους 2023*. [online] Available at: <https://www.statistics.gr/documents/20181/6378f70e-1a85-4da9-0fce-30e359e87372>.
- Tzanetakos, C. and Gourzoulidis, G. (2023). Does a Standard Cost-Effectiveness Threshold Exist? The Case of Greece. *Value in Health Regional Issues*, 36, pp.18–26. doi:<https://doi.org/10.1016/j.vhri.2023.02.006>.
- Yfantopoulos, N., SKROUMPELOS, A., Karokis, A., Emmanouil, G., Rai, A., Vohra, D. and Zhang, S. (Shirley) (2025). EE162 Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab in Combination With Enfortumab Vedotin for First-Line Treatment of Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Value in Health*, 28(12), pp.S132–S133. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2025.09.546>.

Αγγλική Βιβλιογραφία

- Babjuk, M., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Compérat, E.M., Dominguez Escrig, J.L., Gontero, P., Liedberg, F., Masson-Lecomte, A., Mostafid, A.H., Palou, J., van Rhijn, B.W.G., Rouprêt, M., Shariat, S.F., Seisen, T., Soukup, V. and Sylvester, R.J. (2021). European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *European Urology*, [online] 81(1), pp.S0302-2838(21)019783. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>.
- Burger, M., Catto, J.W.F., Dalbagni, G., Grossman, H.B., Herr, H., Karakiewicz, P., Kassouf, W., Kiemeny, L.A., La Vecchia, C., Shariat, S. and Lotan, Y. (2013). Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European urology*, [online] 63(2), pp.234–241. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>.
- Center (2024). *FDA approves enfortumab vedotin-ejfv with pembrolizumab for locally ad.* [online] U.S. Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-enfortumab-vedotin-ejfv-pembrolizumab-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer> [Accessed 7 Apr. 2026].
- Chemotherapy Protocol (2026). *Enfortumab vedotin-Pembrolizumab (EV-P)*. [online] Available at: <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy->

SOPs1/Bladdercancer/Enfortumab-Vedotin-Pembrolizumab.pdf?utm_source=chatgpt.com [Accessed 30 May 2026].

Chiddarwar, T.V., Jalal, H., Alarid-Escudero, F., Garibay, D., Kumar, P., Chowdhury, K.R., Jacobs, B.L., Mathew, P., Wong, J.B. and Kuntz, K.M. (2025). Cost-Effectiveness of Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab for First-Line Metastatic Urothelial Cancer in the United States. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, [online] 28(7), pp.1009–1017. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2025.03.010>.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. (2024). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-h-c-005392-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Accessed 7 Apr. 2026].

Du, J., Shen, H., Zeng, T., Liu, W. and Xie, Y. (2025). Targeted therapies for urothelial carcinoma: From FGFR inhibitors to next-generation antibody-drug conjugates (Review). *International Journal of Oncology*, 68(2), pp.1–17. doi:<https://doi.org/10.3892/ijo.2025.5841>.

ESMO (2022). *Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. [online] Esmo.org. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-bladder-cancer>.

European Association of Urology (2024). *EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer*. [online] Uroweb - European Association of Urology. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer>.

Filho, A.M., Briganti, A., Jemal, A. and Bray, F. (2025). Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European Urology*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.12.011>.

Freedman, N.D. (2011). Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. *JAMA*, 306(7), pp.737–745. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2011.1142>.

Global cancer observatory (2022). *Statistics at a glance, 2022 Top 5 most frequent cancers Number of new cases 65 703*. [online] Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/300-greece-fact-sheet.pdf>.

Gu, J. and Wu, X. (2011). Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. *Personalized Medicine*, [online] 8(3), pp.534–544. doi:<https://doi.org/10.2217/pme.11.15>.

Gupta, S., Lloriot, Y., Van der Heijden, M.S., Bedke, J., Valderrama, B.P., Kikuchi, E., Fléchon, A., Petrylak, D., De Santis, M., Galsky, M.D., Lee, J.L., Swami, U., Sridhar, S.S., De Giorgi, U., Wright, P., Shih, V., Lu, Y.-T., Guan, X., Dillon, R. and Shetty, A. (2025). Enfortumab vedotin plus pembrolizumab versus chemotherapy in patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (EV-302): patient-reported outcomes from an

open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet. Oncology*, [online] 26(6), pp.795–805. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00158-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00158-5).

Ibrahim Jubber, Ong, S., Bukavina, L., Black, P.C., Comp  rat, E., Kamat, A.M., Kiemeney, L.A., Lawrentschuk, N., Lerner, S.P., Meeks, J.J., Moch, H., Necchi, A., Panebianco, V., Sridhar, S.S., Brennan, P., James W.F. Catto and Cumberbatch, M. (2023). Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *European Urology*, 84(2), pp.176–190. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.03.029>.

Ionova, Y., Vuong, W., Sandoval, O., Fong, J., Vu, V., Zhong, L. and Wilson, L. (2022). Cost-Effectiveness Analysis of Atezolizumab Versus Durvalumab as First-Line Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer in the USA. *Clinical drug investigation*, [online] 42(6), pp.491–500. doi:<https://doi.org/10.1007/s40261-022-01157-3>.

Kamat, A.M., Hahn, N.M., Efsth  iou, J.A., Lerner, S.P., Malmstr  m, P.-U., Choi, W., Guo, C.C., Lotan, Y. and Kassouf, W. (2016). Bladder cancer. *The Lancet*, [online] 388(10061), pp.279–293. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30512-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30512-8).

Kogevinas, M., Mannetje, A. 't, Cordier, S., Ranft, U., Gonz  lez, C.A., Vineis, P., Chang-Claude, J., Lynge, E., Wahrendorf, J., Tzonou, A., J  ckel, K.-H., Serra, C., Porru, S., Hours, M., Greiser, E. and Boffetta, P. (2003). Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes & Control*, 14(10), pp.529–534. doi:<https://doi.org/10.1023/b:caco.00000007962.19066.9c>.

Kwon, W.-A. (2024). FGFR Inhibitors in Urothelial Cancer: From Scientific Rationale to Clinical Development. *Journal of Korean Medical Science*, 39(43). doi:<https://doi.org/10.3346/jkms.2024.39.e320>.

Li, A., Wu, M., Xie, O., Xiang, H., Meng, K., Tan, C., Wang, L. and Wan, X. (2024). Cost-effectiveness of first-line enfortumab vedotin in addition to pembrolizumab for metastatic urothelial carcinoma in the United States. *Frontiers in immunology*, [online] 15, p.1464092. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1464092>.

Meng, Y., Zhang, S., Aout, M., Babcock, A., Li, H., Lai, Y., Brand-Wiita, S., Notinger, S., Bavle, A. and Mamtani, R. (2025). Cost-effectiveness of enfortumab vedotin plus pembrolizumab as a first-line treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in the United States. *Journal of medical economics*, [online] 28(1), pp.1779–1797. doi:<https://doi.org/10.1080/13696998.2025.2567190>.

Michael E Drummond, Mark J Sculpher, George W Torrance, Bernie J O'Brien, and Greg L Stoddart (2005). *Basic types of economic evaluation*. [online] Available at: <https://academic.oup.com/book/54294/chapter-abstract/422502121?redirectedFrom=PDF&login=false>.

Michael F. Drummond (2002). (PDF) *Methods for The Economic Evaluation of Health Care Programmes*. [online] ResearchGate. Available at:

https://www.researchgate.net/publication/227467531_Methods_for_The_Economic_Evaluation_of_Health_Care_Programmes.

Mohammad, R., Al-Sharifi, A., Abdul, R. and Al-Saegh, A. (2022). Study about The Relationship between Schistosomiasis and Bladder cancer in Najaf Al-Ashraf hyphen During... *HIV Nursing*, [online] 2(22), pp.206–220. Available at: https://www.researchgate.net/publication/365196138_Study_about_The_Relationship_between_Schistosomiasis_and_Bladder_cancer_in_Najaf_Al-Ashraf_hyphen_During_2020_Al-sader_Teaching_Hospital-Iraq [Accessed 29 Mar. 2026].

Muhammad Ashir Shafique, Haseeb, A., Mohammad Arham Siddiq, Abdullah Mussarat, Hussain Sohail Rangwala and Muhammad Saqlain Mustafa (2023). Current and Emerging Treatments for Urothelial Carcinoma: A Focus on Enfortumab Vedotin. *Cancer management and research*, Volume 15, pp.699–706.
doi:<https://doi.org/10.2147/cmar.s418009>.

Naqvi, A., Faisal, K.S., Raina, A., Zahra, K., Riaz, Z.B., Shah, V.S., Ewan Kemar Cobran, Singh, P., Hussain, S.A., Bryce, A.H. and Riaz, I.B. (2024). Cost-effectiveness analysis of contemporary first-line (1L) agents in locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *Journal of Clinical Oncology*, 42(16_suppl), pp.4591–4591.
doi:https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.4591.

OECD (2025a). *Health*. [online] OECD. Available at: <https://www.oecd.org/en/topics/health.html>.

OECD. (2025b). *Health expenditure in relation to GDP: Health at a Glance 2025*. [online] Available at: https://www.oecd.org/en/publications/2025/11/health-at-a-glance-2025_a894f72e/full-report/health-expenditure-in-relation-to-gdp_6e4c2773.html.

Powles, T., Valderrama, B.P., Gupta, S., Bedke, J., Kikuchi, E., Hoffman-Censits, J., Iyer, G., Christof Vulsteke, Se Hoon Park, Sang Joon Shin, Castellano, D., Fornarini, G., Li, J.-R., Mahmut Gümüş, Mar, N., Yohann Lorient, Aude Fléchon, Duran, I., Drakaki, A. and Narayanan, S. (2024). Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *The New England Journal of Medicine*, [online] 390(10), pp.875–888.
doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2312117>.

Rosenberg, J.E., O'Donnell, P.H., Balar, A.V., McGregor, B.A., Heath, E.I., Yu, E.Y., Galsky, M.D., Hahn, N.M., Gartner, E.M., Pinelli, J.M., Liang, S.-Y., Melhem-Bertrandt, A. and Petrylak, D.P. (2019). Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, [online] 37(29), pp.2592–2600.
doi:<https://doi.org/10.1200/JCO.19.01140>.

Sittimart, M., Rattavipapong, W., Mirelman, A.J., Hung, T.M., Dabak, S., Downey, L.E., Jit, M., Teerawattananon, Y. and Turner, H.C. (2024). An overview of the perspectives used in

health economic evaluations. *Cost effectiveness and resource allocation*, 22(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12962-024-00552-1>.

Sternschuss, M. and Rosenberg, J.E. (2025). Enfortumab vedotin and pembrolizumab: redefining the standard of care for previously untreated advanced urothelial cancer. *Future Oncology*, pp.1–16. doi:<https://doi.org/10.1080/14796694.2025.2482363>.

World Cancer Research Fund. (2024). *Bladder cancer statistics | World Cancer Research Fund*. [online] Available at: <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/bladder-cancer-statistics/>.

World Health Organization (2010a). *MONITORING THE BUILDING BLOCKS OF HEALTH SYSTEMS*. [online] Who.int. Available at: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/a4b7c7f8-9084-4d76-b512-fa5a7597ec06/content>.

World Health Organization (2010b). *The World Health Report 2010*. [online] www.who.int. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564021>.

World Health Organization (2021). *Health financing*. [online] www.who.int. Available at: https://www.who.int/health-topics/health-financing#tab=tab_1.

World Health Organization (2022). *Global Spending on health: Rising to the Pandemic's Challenges*. [online] www.who.int. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240064911>.

World Health Organization (2023). *Tracking Universal Health Coverage: 2023 Global monitoring report*. [online] www.who.int. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240080379>.

World Health Organization (2024). *Global spending on health: Coping with the pandemic*. [online] www.who.int. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086746>.

World Health Organization (2025). *How does population ageing affect health system financial sustainability and affordable access to health care in Europe?* [online] Who.int. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289061810>.

Yajima, S., Hirose, K. and Masuda, H. (2025). Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma. *JAMA Network Open*, 8(3), pp.e250250–e250250. doi:<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.0250>.

Zhang, D., Ren, J., Ye, J., Wu, R., Wang, J., Li, D., Bai, Y. and Han, P. (2025). Bladder cancer risk factors: a comprehensive umbrella review of meta-analyses. *International Journal of Surgery*. doi:<https://doi.org/10.1097/js9.0000000000003371>.

Zhang, Y., Rumgay, H., Li, M., Yu, H., Pan, H. and Ni, J. (2023). The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040. *Journal of Global Health*, [online] 13, p.04109. doi:<https://doi.org/10.7189/jogh.13.04109>.

Zhu, Y., Liu, K., Zhu, H., Li, S. and Yuan, D. (2025). Enfortumab vedotin plus pembrolizumab for previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Therapeutic advances in medical oncology*, [online] 17, p.17588359241295544. doi:<https://doi.org/10.1177/17588359241295544>.

Παράρτημα

Τιμές Φαρμάκων

Δραστική ουσία	Περιγραφή	Νοσοκομειακή τιμή
Enfortumab Vedotin	PADCEV PD.C.S.INF 30MG/VIAL 1 VIAL	€ 739.19
Pembrolizumab	KEYTRUDA C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1 VIALx4ML	€ 2,231.33
Gemcitabine	GEMCITABINE/ACCORD C/S.SOL.IN 100MG/ML BTx1VIALx2ML	€ 3.78
Cisplatin	CISPLATIN/HOSPIRA SOL.INF 50MG/50ML VIAL BTx1 VIALx50 ML	€ 4.05
Carboplatin	CARBOPLATIN/HOSPIRA SOL.INF 150MG/15ML VIAL BT x 1 VIAL x 15 ML (σε φιαλίδιο διαφανές)	€ 12.28
Docetaxel	DOCETAXEL/HOSPIRA C/S.SOL.IN 10MG/ML BTx1VIALx16ML (160MG/16ML)	€ 92.60
Avelumab	BAVENCIO C/S.SOL.IN 20MG/ML BTx1 VIAL x 10ML	€ 590.41

Πηγή: Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων

Κόστος ιατρικών πράξεων ΕΟΠΥΥ

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

Πηγή: Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων

Βιοχημικές εξετάσεις	Κόστος
Αλβουμίνη ορού	€ 4.00
Κρεατινίνη	€ 4.05
Ουρία	€ 2.26
Ουρικό Οξύ	€ 2.88
Νάτριο	€ 5.22
Μαγνήσιο Ορού	€ 3.00
Κάλιο	€ 5.22
Ασβέστιο ορού	€ 4.05
Προσδιορισμός στο αίμα χολερυθρίνης (BIL)	€ 2.88
Τριγλυκερίδια αίματος	€ 4.49
LDH	€ 4.75
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HBA1C)	€ 7.16
Σάκχαρο	€ 2.26
Καμπύλη Σακχάρου	€ 5.22
TSH	€ 20.54
Αλκαλική φωσφατάση αίματος (ALP)	€ 5.02
Τρανσαμινάσες αίματος (SGPT)	€ 4.49
Τρανσαμινάσες αίματος (SGOT)	€ 4.49
γgt	€ 5.02
Βιταμίνη Β-12	€ 15.29
Προσδιορισμός στο αίμα ολικών λευκωμάτων και διαχωρισμός αυτών (χρωματομετρικώς)	€ 5.22
Σύνολο	€ 117.51

Πηγή: Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων