

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ
ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ “ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ”

**“Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Pertuzumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε
HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού”**

ΡΟΥΤΖΟΥΝΗ ΚΥΡΙΑΚΗ (ΟΔΥ 1740)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΡΑΪΚΟΥ ΜΑΡΙΑ

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

ΠΕΙΡΑΙΑΣ

2020

Department of Economics



M.Sc. in Health Economics and Management

“Cost effectiveness analysis of Pertuzumab versus placebo in HER2 positive metastatic breast cancer”

Routzouni Kyriaki

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

2020

Αφιερωμένο στην οικογένειά μου

Ευχαριστίες

Για την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος του Πανεπιστημίου Πειραιά, “Οικονομικά και διοίκηση της υγείας”, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Ράϊκου Μαρία, τόσο για την πρόθυμη συνεργασία όσο και για επιστημονική καθοδήγησή της, παρά τις αντιξοότητες που προέκυψαν και το βεβαρημένο πρόγραμμά της.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την συμπαράσταση, την στήριξη και την κατανόησή τους καθ’όλη τη διάρκεια περάτωσης των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Περίληψη

Εισαγωγή. Ο καρκίνος του μαστού είναι από τους συχνότερα εμφανιζόμενους καρκίνους διεθνώς. Σύμφωνα με την κλινική μελέτη CLEOPATRA (NCT00567190) το Pertuzumab, στην ενδιάμεση ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2015, κατέδειξε μια πρωτοφανή απόλυτη αύξηση της Ολικής Επιβίωσης (OS) κατά 15,7 μήνες. Μετά την διάμεση παρακολούθηση των ασθενών για 50 μήνες, η διάμεση Ολική Επιβίωση ήταν 56,5 μήνες για την ομάδα παρέμβασης και 40,8 μήνες για την ομάδα ελέγχου. Η μείωση της θνησιμότητας τη δεδομένη χρονική στιγμή ήταν 32% (hazard ratio 0.68, $p < 0.001$).

Η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε κατά την ολοκλήρωση της κλινικής μελέτης έδειξε ότι η διάμεση Συνολική Επιβίωση για το Pertuzumab ήταν 57,1 μήνες ενώ για την ομάδα ελέγχου ήταν 40,8 μήνες αντίστοιχα. Δηλαδή προέκυψε μια απόλυτη διαφορά κατά 16,3 μήνες υπέρ της ομάδας παρέμβασης. Σημαντικό επίσης είναι το γεγονός ότι το συνολικό προφίλ ασφάλειας του τριπλού συνδυασμού ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας του Pertuzumab. Δηλαδή, δεν συσχετίστηκε με αύξηση της επίπτωσης της συμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVD) ή με μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και τον απλό συνδυασμό Trastuzumab και Docetaxel.

Το Pertuzumab (Perjeta) είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, που ως βασική λειτουργία έχει την αναστολή των μονοπατιών σηματοδότησης των ενδοκυττάρων αυξητικών παραγόντων (HER2) και μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης και απόπτωση, αντίστοιχα (www.ema.europa.eu Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος). Το Pertuzumab εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (Food and Drug Administration) στις 8 Ιουνίου 2012, ενώ στην Ελλάδα η πρώτη έγκριση δόθηκε στις 4 Μαρτίου 2013. Το κόστος του τριπλού συνδυασμού Pertuzumab, Trastuzumab και Docetaxel και η αποτελεσματικότητα συγκρινόμενο με τον απλό συνδυασμό Trastuzumab και Docetaxel στον HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού δεν έχει αξιολογηθεί στην Ελλάδα.

Σκοπός. Η ανάλυση αυτή σκοπό έχει την εκτίμηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας του Pertuzumab σε σύγκριση με τον απλό συνδυασμό ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα, από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας.

Μέθοδος. Για την ανάλυση έγινε χρήση του μοντέλου Markov. Το μοντέλο επιβίωσης εμπεριέχει τρεις καταστάσεις υγείας: χωρίς εξέλιξη της νόσου PFS, με πρόοδο της νόσου PD και θάνατο. Ο πληθυσμός ενδιαφέροντος ήταν ενήλικες 54 ετών με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ενώ δεδομένα αντλήθηκαν από την ελληνική και ξένη βιβλιογραφία.

Το μοντέλο επιβίωσης αφορούσε κύκλους διάρκειας ενός μηνός και αφορούσε μια υποθετική ομάδα ασθενών από την αρχή λήψης της θεραπείας έως το θάνατο. Οι πιθανότητες και τα δεδομένα για την OS και για την PFS αντλήθηκαν από την κλινική μελέτη αναφοράς CLEOPATRA και στη συνέχεια ακολούθησε γενίκευση των αποτελεσμάτων για περίοδο 120 μηνών, η οποία καλύπτει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών (lifetime analysis). Η κλινική αποτελεσματικότητα του τριπλού συνδυασμού συνδυάστηκε και με την ποιότητα ζωής και η εκτίμηση του αντίστοιχου κόστους έγινε με τον συνδυασμό χρήσης πόρων και μοναδιαίας τιμής σύμφωνα με τις κρατικές τιμές αποζημίωσης. Ο υπολογισμός του κόστους και της αποτελεσματικότητας έγινε για κάθε κατάσταση υγείας, ανά κύκλο και ανά ασθενή. Επιπρόσθετα, ακολούθησε ανάλυση ευαισθησίας λόγω των αβεβαιοτήτων που παρήγαγαν παράμετροι του μοντέλου.

Αποτελέσματα. Ο τριπλός συνδυασμός pertuzumab/trastuzumab/docetaxel σε σύγκριση με placebo/trastuzumab/docetaxel ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού παρουσίασε μεγαλύτερο κόστος ανά ασθενή, ενώ ταυτόχρονα βελτίωσε το προσδόκιμο επιβίωσης (LYs) και τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Ο δείκτης ICER εκτιμήθηκε στα €197.844,95/κερδισμένο QALY και στα €123.653,09/κερδισμένο έτος ζωής (LYG) για το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενή. Η ανάλυση ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκε έδειξε ότι τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα στην τιμή των φαρμάκων ενώ δεν παρουσιάζουν ευαισθησία στο ποσοστό προεξόφλησης.

Συμπεράσματα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης το Pertuzumab συγκρινόμενο με εικονικό φάρμακο ως θεραπεία για τον HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού φαίνεται να μην αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή θεραπείας για το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Ελλάδας.

Λέξεις κλειδιά. HER-2 θετικός καρκίνος του μαστού, ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, οικονομική αξιολόγηση, Pertuzumab, Trastuzumab, Docetaxel, ICER.

Abstract

Breast cancer is one of the most common cancers worldwide. Based on the findings of the interim analysis of the clinical trial CLEOPATRA (NCT00567190) conducted in 2015, Pertuzumab resulted in an unprecedented absolute increase in Overall Survival by 15.7 months. After a median follow-up of 50 months, the median Overall Survival was 56.5 months for the Pertuzumab group and 40.8 months for the placebo group respectively. At the time, a 32% reduction in mortality was recorded, (hazard ratio 0.68, $p < 0.001$).

Over the whole duration of the study (end-of-study analysis), the median Overall Survival of Pertuzumab was 57.1 months while for the control group was 40.8 months respectively. In other words, there was an absolute difference of 16.3 months in favor of the intervention group. Also important is the fact that the overall safety profile of the triplet was consistent with the safety profile of Pertuzumab. It was not associated with a higher incidence of symptomatic left ventricular dysfunction (LVD) or reductions in the left ventricular ejection fraction (LVEF) compared to placebo and the simple combination of Trastuzumab and Docetaxel.

Pertuzumab (Perjeta®) is a recombinant humanized monoclonal antibody that, as a key function, inhibits intracellular growth factor (HER2) signaling pathways and can lead to inhibition of cell proliferation and apoptosis, respectively. (www.ema.europa.eu, SPC). Pertuzumab was approved by the US FDA (Food and Drug Administration) on June 8, 2012, while in Greece the first approval was given on March 4, 2013. The cost-effectiveness of the combination of Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel compared with the simple combination of Trastuzumab and Docetaxel in HER-2 positive metastatic breast cancer has not been evaluated in Greece.

Objective: The purpose of this analysis is to evaluate the cost-effectiveness of Pertuzumab compared to the simple combination as a first-line treatment for patients with HER-2 positive metastatic breast cancer, in Greece. The viewpoint of the analysis is that of the Greek National Health System.

Method: The analysis uses a Markov model. The model was comprised of three health states: Progression Free (PFS), Progressed Disease (PD) and death. The population of interest was adults 54 years old at the start of the model with HER-2 positive metastatic breast cancer. The data used to populate the model were drawn from international and Greek published sources.

The model follows a hypothetical group of patients from the beginning of treatment till death over monthly cycles. Data and probabilities for OS and PFS were derived from the clinical trial CLEOPATRA, and were extrapolated to a period of 120 months thus covering the life expectancy of these patients (lifetime analysis). Clinical effectiveness was assessed in terms of life expectancy and quality adjusted life expectancy and the corresponding cost was estimated by combining the volume of resources used with their unit costs based on NHS current prices. The cost and effectiveness were calculated for each health state, per cycle and per patient. In

addition sensitivity analysis was performed due to the uncertainties introduced by model parameters.

Result: The triplet combination of pertuzumab/trastuzumab/docetaxel compared to placebo/trastuzumab/docetaxel as first line treatment in adult patients with HER2 positive metastatic breast cancer was more costly per patient, while at the same time improved the life expectancy (LYs) and the quality of life (QALYs). The ICER was estimated at €197,844.95/QALY gained and at €123,653.09/LY gained for the life expectancy of those patients. The sensitivity analysis showed that the results are sensitive to drug unit cost and do not appear to be sensitive to the discount rate.

Conclusion: According to the results of this study, Pertuzumab compared to placebo as a treatment for HER2 positive metastatic breast cancer, is considered a non cost-effective treatment option for the National Health System of Greece.

Key words. HER-2 positive metastatic breast cancer, cost-effectiveness analysis, economic evaluation, Pertuzumab, Trastuzumab, Docetaxel, ICER

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	VI
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	VII
ABSTRACT	IX
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	XV
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	XVII
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	XIX
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	XIX
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	XXI
A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
Εισαγωγή	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο	5
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ	5
Εισαγωγή	5
1.1 Στόχοι των υγειονομικών συστημάτων	5
1.2 Το Ευρωπαϊκό Υγειονομικό Μοντέλο	6
1.3 Η χρησιμότητα της οικονομικής ανάλυσης στη λήψη απόφασης για την κατανομή πόρων	7
1.4 Η Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας-Διεθνής εμπειρία και πρακτική	11
1.5 Ποιούς και σε τι ενημερώνει η Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας	14
1.6 Μεθοδολογία και κριτήρια Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας	15
1.7 Παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή ΑΤΥ στη λήψη αποφάσεων	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο	23

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	23
2.1 Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο	25
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ (C50)	25
3.1 Η ιστορία του καρκίνου του μαστού	25
3.2 Ορισμός νόσου	25
3.3 Αιτιολογία της νόσου	26
3.4 Ανατομία του μαστού	26
3.5 Επιδημιολογία της νόσου	28
3.6 Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα	33
3.7 Παθολογία μαστού	36
3.8 Παράγοντες κινδύνου	36
3.9 Διάγνωση	39
3.10 Σταδιοποίηση	40
3.11 Πρόληψη	44
3.11.1 Πρωτογενής πρόληψη Ca μαστού	44
3.11.2 Δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού	45
3.12 Συμπτώματα	47
3.13 Θεραπεία	48
3.14 Περτουζουμάμπη (rhuMAb 2C4 Perjeta®)	49
3.15 Τραστουζουμάμπη (rhuMAb HER2, Herceptin®)	51
3.16 Δοσεταξέλη (Docetaxel)	52
Β. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο	55
ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	55

4.1 Σκοπός	55
4.2 Δεδομένα και μέθοδος	55
4.2.1. Περιγραφή και αποτελέσματα της κλινικής μελέτης CLEOPATRA	56
4.2.2. Ασφάλεια φαρμάκου και Παρενέργειες	61
4.3 Μεθοδολογία μελέτης	61
4.3.1. Μοντέλο ανάλυσης	61
4.4 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και Ποιότητας ζωής	63
4.5 Εκτίμηση του κόστους	76
4.5.1. Κόστος θεραπείας	82
4.5.2 Κόστος παρακολούθησης	84
4.5.3. Κόστος διαχείρισης της νόσου στα στάδια PF και PD	85
4.5.4. Κόστος διαχείρισης Α.Ε.	89
4.5.5 Εκτίμηση του δείκτη ICER	92
4.5.6. Ανάλυση ευαισθησίας	94
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο	97
ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	97
5.1 Συζήτηση	97
5.2 Σύγκριση με άλλες μελέτες	98
5.3 Συμπεράσματα	99
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	105
Ξένη Βιβλιογραφία	105
Ελληνική Βιβλιογραφία	107
Διαδίκτυο	108

Κατάλογος διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1 Κεφαλαιακές δαπάνες για την υγεία ως ποσοστό των τρέχοντων δαπανών για την υγεία, 2017	8
Διάγραμμα 2 Οι δαπάνες υγείας ως μερίδιο του ΑΕΠ, 2018	9
Διάγραμμα 3 Μέση ετήσια αύξηση των δαπανών υγείας και του κατά κεφαλήν ΑΕΠ, 2003-2018.....	9
Διάγραμμα 4 Κατά κεφαλήν δαπάνες υγείας, 2018.....	10
Διάγραμμα 5 Ετήσια αύξηση κατά κεφαλήν δαπανών υγείας (πραγματικοί όροι), 2008-2018	10
Διάγραμμα 6 Επίπτωση καρκίνου του μαστού για τα δύο φύλα, για όλες τις ηλικίες στην Ελλάδα, 2012	34
Διάγραμμα 7 Νέα κρούσματα καρκίνου του μαστού-Θάνατοι στην Ελλάδα, 2012	35
Διάγραμμα 8 Ποσοστά όλων των τύπων καρκίνου στην Ελλάδα, 2012.....	35

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1 Βασικές διαστάσεις προσέγγισης για την ανάπτυξη ενός συστήματος ATY	18
Πίνακας 2 Σταδιοποίηση καρκίνου του μαστού	41
Πίνακας 3 Εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού	45
Πίνακας 4 Ενδογενείς παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ...	45
Πίνακας 5 Κλινική μελέτη CLEOPATRA.....	56
Πίνακας 6 Αθροιστικές πιθανότητες σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά μήνα παρακολούθησης.....	66
Πίνακας 7 Αθροιστικές πιθανότητες Επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά μήνα παρακολούθησης.....	69
Πίνακας 8 Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα παρέμβασης	73
Πίνακας 9 Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα ελέγχου	76
Πίνακας 10 Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας.....	76
Πίνακας 11 Σύνοψη των μελετών κόστους που εντοπίστηκαν κατά τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	81
Πίνακας 12 Κόστος απόκτησης φαρμάκου θεραπείας.....	83
Πίνακας 13 Δαπάνη χορήγησης θεραπείας.....	84
Πίνακας 14 Δαπάνη παρακολούθησης ασθενή ανά κατάσταση υγείας	85
Πίνακας 15 Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PF.....	87
Πίνακας 16 Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PD	88
Πίνακας 17 Κόστος διαχείρισης ΑΕ	90
Πίνακας 18 Επιμέρους δαπάνες και συνολικό κόστος/ασθενή για καταστάσεις υγείας PF και PD, για κάθε μήνα	91
Πίνακας 19 Αποτελέσματα Βασικής Ανάλυσης.....	93
Πίνακας 20 Αποτελέσματα Ανάλυσης με προεξοφλητικό επιτόκιο 5%.....	95
Πίνακας 21 Αποτελέσματα Ανάλυσης με μείωση τιμών κατά 25%.....	95
Πίνακας 22 Αποτελέσματα Ανάλυσης με μείωση τιμών κατά 50%.....	96
Πίνακας 23 Αποτελέσματα Ανάλυσης με μείωση τιμών κατά 70%.....	96

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1 Ανατομία μαστού	27
Εικόνα 2 Εκτιμώμενα ποσοστά συχνότητας καρκίνου παγκοσμίως ανά 100.000, 2018	28
Εικόνα 3 Εκτιμώμενη θνητότητα από καρκίνο, 2018.....	29
Εικόνα 4 Ποσοστά επίπτωσης καρκίνου και ποσοστά θνησιμότητας ανά ήπειρο, 2018.....	30
Εικόνα 5 Νέα περιστατικά καρκίνου, 2018.....	31
Εικόνα 6 Θάνατοι από καρκίνο, 2018	31
Εικόνα 7 Κατανομή καρκίνου μαστού ανά στάδιο και ανά χώρα, 2010-2014	32
Εικόνα 8 Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου, PFS	59
Εικόνα 9 Ολική Επιβίωση, OS.....	60

Παραρτήματα

Παράρτημα 1	100
Παράρτημα 2 Δαπάνη ανά επεισόδιο διαχείρισης ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας \geq 3ου βαθμού	102

Συντομογραφίες

CEA	Cost Effectiveness Analysis
CUA	Cost Utility Analysis
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
HTAi	Health Technology Assessment International
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
LY	Life Years
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVD	Left Ventricular Dysfunction
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for health and Care Excellence
OS	Overall Survival
PD	Progressed Disease
PIF	Pharma Innovation Forum
PFS	Progression-Free Survival
QALY	Quality Adjusted Life Years
RnD	Research and Development
WHO	World Health Organization
ΑΕΠ	Ακαθάριστο Εθνικό Προϊόν
ΑΤΥ	Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας
ΕΟΠΥΥ	Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας
ΟΟΣΑ	Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ο σχεδιασμός της υγειονομικής πολιτικής κάθε χώρας είναι ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα που ταλανίζει τις σύγχρονες κοινωνίες, ενώ παράλληλα αποτελεί και έναν από τους βασικότερους κλάδους της οικονομίας. Παγκοσμίως, τα συστήματα υγείας καλούνται να αντιμετωπίσουν την πρόκληση της παροχής υγειονομικής φροντίδας σε συνθήκες περιορισμού των πόρων. Οι αυξημένες δαπάνες και οι περιορισμένοι πόροι στην υγεία καθιστούν ζωτικής σημασίας την ανάγκη να κατανεμηθούν οι εν λόγω πόροι μέσα στο σύστημα υγείας όσο πιο αποδοτικά γίνεται, ώστε να παραχθούν υπηρεσίες υγείας που θα ικανοποιήσουν και θα βελτιώσουν τα επίπεδα υγείας του πληθυσμού μιας χώρας. Στον τομέα της υγείας, απαιτούνται πολιτικές, πρακτικές και αποφάσεις, προκειμένου να μεγιστοποιηθούν όχι μόνο οι θετικές επιπτώσεις των υγειονομικών παρεμβάσεων στην υγεία του πληθυσμού αλλά και η αξία που προκύπτει από το κόστος παροχής των παρεμβάσεων αυτών.

Η οικονομική επιστήμη στο χώρο της υγείας σκοπό έχει τη διερεύνηση των μηχανισμών παραγωγής, διανομής και κατανάλωσης αγαθών και υπηρεσιών υγείας, καθώς και την άριστη κατανομή των πόρων προκειμένου να επιτευχθεί ένα άριστο επίπεδο υγείας του πληθυσμού.

Έτσι, η εφαρμογή της οικονομικής αξιολόγησης στην υγεία στοχεύει στο να αναδείξει κατά πόσο οι πόροι κατανέμονται στις θεραπευτικές προσεγγίσεις που αποφέρουν τη μεγαλύτερη δυνατή καλυτέρευση στην υγεία και στην ποιότητα ζωής του πληθυσμού, ενώ ταυτόχρονα προτείνει κατευθύνσεις ως προς τη λήψη αποφάσεων κατανομής των πόρων μέσα στα πλαίσια καθορισμένων κρατικών προϋπολογισμών με γνώμονα εκείνες τις επιλογές που θα επιφέρουν τα μέγιστα δυνατά αποτελέσματα (Κυριόπουλος, Νιάκας, 1994).

Η αναγκαιότητα τεκμηριωμένης οικονομικής αξιολόγησης των προγραμμάτων υγείας γίνεται ολοένα και εντονότερη. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει την οικονομική αξιολόγηση ως “την τεκμηρίωση της κατανομής των διαθέσιμων πόρων μεταξύ ανταγωνιστικών εναλλακτικών χρήσεων και διανομή των παραγόμενων προϊόντων στον ευρύτερο πληθυσμό” (www.euro.who.int/observatory/glossary.htm). Σημαντικό να αναφερθεί είναι ο γεγονός ότι η οικονομική αξιολόγηση δεν συγγεί την οικονομική αποδοτικότητα με την ιατρική αποτελεσματικότητα. Αντιθέτως, στόχος των οικονομολόγων είναι να καταφέρουν να συνδυαστούν τα επιθυμητά κλινικά αποτελέσματα με το ελάχιστο δυνατό κόστος, δεδομένων των διαθέσιμων πόρων.

Παράδειγμα οδηγό αποτελεί η *Πρωτοβουλία Διαχείρισης Πόρων (Resource Management Initiative)* του Βρετανικού Εθνικού Συστήματος Υγείας (NHS), που ξεκίνησε το 1986 και μία από τις αρμοδιότητες ήταν η παροχή πληροφοριών στους γιατρούς ώστε να τους διευκολύνει να εντοπίσουν σημεία όπου γίνονται σπατάλες καθώς και να τονίσουν σημεία που θα μπορούσαν να υπάρξουν οφέλη.

Ένα από τα μεθοδολογικά εργαλεία της Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας (ATY) είναι η οικονομική ανάλυση των θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι οποίες μπορεί να είναι φαρμακευτικά σκευάσματα, ιατρικές κλινικές πρακτικές, ιατροτεχνολογικά προϊόντα κ.α.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται προσπάθεια να αποτιμηθεί το κόστος και η αποτελεσματικότητα ενός ογκολογικού φαρμάκου, του Pertuzumab σε συνδυασμό με Trastuzumab και Docetaxel σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και τον απλό συνδυασμό Trastuzumab και Docetaxel ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η ανάλυση βασίζεται στο μοντέλο Markov.

Η εργασία αποτελείται από το θεωρητικό και το ερευνητικό μέρος και απαρτίζεται από πέντε κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο του θεωρητικού μέρους γίνεται παρουσίαση της Αξιολόγησης των Τεχνολογιών Υγείας και του τρόπου αλλά και του βαθμού συσχέτισής της με τη λήψη αποφάσεων που σκοπό έχουν τη χάραξη πολιτικών υγείας, ενώ παράλληλα παρουσιάζονται οι παράγοντες που δύναται να επηρεάσουν τη σχέση αυτή. Επιπλέον, γίνεται προσπάθεια χαρτογράφησης της ελληνικής πραγματικότητας σε ό,τι αφορά την εφαρμογή της ATY στο χώρο του φαρμάκου.

Στο δεύτερο κεφάλαιο θα παρουσιαστούν οι μέθοδοι οικονομικής ανάλυσης που χρησιμοποιούνται για την οικονομική αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας, ενώ στο επόμενο κεφάλαιο θα παρουσιαστεί η ασθένεια του καρκίνου του μαστού, το επιδημιολογικό προφίλ της νόσου, τα στάδια, οι αιτιολογικοί παράγοντες, τα συμπτώματα και τα είδη θεραπείας.

Στη συνέχεια ακολουθεί το ερευνητικό μέρος της εργασίας, κεφάλαιο τέταρτο, όπου θα γίνει αναλυτική περιγραφή της εφαρμογής του μοντέλου Markov για την εκτίμηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας του μονοκλωνικού αντισώματος Pertuzumab σε συνδυασμό με το μονοκλωνικό αντίσωμα Trastuzumab και του αντινεοπλασματικού παράγοντα Docetaxel έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) και του απλού συνδυασμού Trastuzumab και Docetaxel σε ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Θα παρουσιαστούν τα δεδομένα της κλινικής αποτελεσματικότητας της θεραπείας, όπως αυτά παρουσιάζονται στην κλινική μελέτη αναφοράς, CLEOPATRA (NCT00567190), και θα παρουσιαστούν και τα δεδομένα κόστους όπως αντλήθηκαν από την σχετική βιβλιογραφία. Με βάση τα δεδομένα, έγινε εκτίμηση του δείκτη πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER), ενώ ταυτόχρονα πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας λόγω αβεβαιοτήτων που παρουσίαζε το μοντέλο.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρουσιάζονται διεξοδικά στο τελευταίο κεφάλαιο, ακολουθεί συζήτηση και παρατίθενται τα συνακόλουθα συμπεράσματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ

Εισαγωγή

Η χάραξη πολιτικών υγείας στόχο έχει να διασφαλίσει το μέγιστο υγειονομικό οφέλος για την κοινωνία ή για μια ομάδα ασθενών, ελατώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο και το κόστος. Τα τελευταία χρόνια η εξέλιξη των τεχνολογιών υγείας είναι ραγδαία, γεγονός που έχει συντελέσει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και στη βελτίωση του επιπέδου υγείας του πληθυσμού. Στο ίδιο όμως χρονικό διάστημα υπάρχουν παράγοντες που έχουν επιδράσει στον Παγκόσμιο χάρτη υγείας, για παράδειγμα ο τρόπος ζωής, το άγχος, οι διατροφικές συνήθειες, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και η έλλειψη σωματικής άσκησης.

Σκοπός της χρήσης της οικονομικής αξιολόγησης στο χώρο της υγείας είναι η ανάδειξη του κατά πόσο οι σχετιζόμενοι πόροι κατανέμονται στις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές ώστε να επιφέρουν την μεγιστοποίηση της ποιότητας ζωής του πληθυσμού καθώς και την ανάλογη βελτιστοποίηση της υγείας. Έτσι, η οικονομική αξιολόγηση έρχεται να καθοδηγήσει τη λήψη αποφάσεων που αφορούν την πιο ορθολογική κατανομή των πόρων, μέσα στα πλαίσια καθορισμένων κρατικών προϋπολογισμών, στις θεραπευτικές εναλλακτικές που θα μεγιστοποιήσουν τα αναμενόμενα αποτελέσματα (Κυριόπουλος, Νιάκας, 1994).

1.1 Στόχοι των υγειονομικών συστημάτων

Γενικά, τα συστήματα υγείας έχουν δομηθεί γύρω από τις ακόλουθες αρχές που ταυτόχρονα εκπροσωπούν και τους στόχους των υγειονομικών συστημάτων. Αυτές είναι 1) η αρχή της αποδοτικότητας, 2) της κλινικής αποτελεσματικότητας και 3) της ισότητας και κοινωνικής δικαιοσύνης.

1. **Αποδοτικότητα.** Η αποδοτικότητα αφορά το σύνολο των πόρων που χρησιμοποιούνται προκειμένου να υλοποιηθούν οι στόχοι του συστήματος υγείας. Δηλαδή, μελετάται η σχέση μεταξύ των εισροών και εκροών.

2. **Κλινική αποτελεσματικότητα.** Η αποτελεσματικότητα αφορά τον βαθμό υλοποίησης των στόχων που έχουν τεθεί εκ των προτέρων. Δηλαδή, αναφέρεται στην βέλτιστη χρήση των κλινικών πόρων έτσι ώστε να παραχθεί το μέγιστο κλινικό αποτέλεσμα.

3. **Ισότητα και Κοινωνική δικαιοσύνη** . Στην υγεία η ισότητα παρουσιάζει πολλές διαστάσεις. Ειδικότερα, η ισότητα μεταφράζεται ως ίσες ευκαιρίες στην πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας, καθώς και γεωγραφική ισότητα.

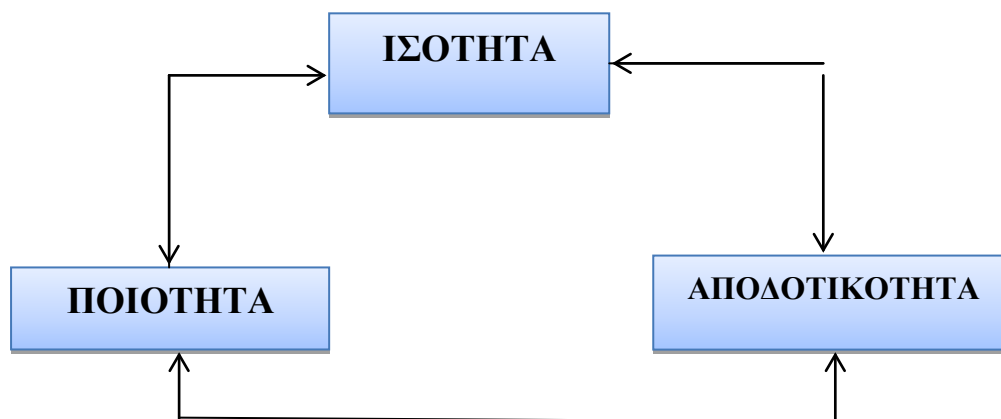
Δεν είναι βέβαια λίγες οι φορές που καθιστάται δύσκολος ο συνδυασμός και των τριών στόχων ταυτόχρονα. Αρκετές είναι οι περιπτώσεις όπου η αρχή της ισότητας συγκρούεται με την αρχή της αποτελεσματικότητας. Γίνεται έτσι εμφανές, πως το πρόβλημα της ισότητας δεν δύναται να επιλυθεί μόνο μέσα από πολιτικές υγείας, αλλά θα πρέπει να απαντηθεί μέσα από τη γενικότερη δημόσια και κοινωνική πολιτική της κάθε χώρας (Υφαντόπουλος, 2003).

1.2 Το Ευρωπαϊκό Υγειονομικό Μοντέλο

Το 2001 στο Γκέτενμποργκ, το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο ανακοίνωσε τους εξής στόχους:

1. εξασφάλιση της προσβασιμότητας όλων των πολιτών στις υπηρεσίες υγείας
2. βελτιστοποίηση της ποιότητας των υπηρεσιών υγείας
3. οικονομική βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας.

Έτσι, δημιουργήθηκε το τρίπτυχο των στόχων για την υγεία: ισότητα – ποιότητα – αποδοτικότητα. Προκειμένου λοιπόν να επιτευχθούν οι στόχοι αυτοί, γίνεται περισσότερο εμφανές το γεγονός πως οι πολιτικές που ακολουθούνται στο χώρο της υγείας πρέπει να αλλάξουν (Υφαντόπουλος, 2003).



1.3 Η χρησιμότητα της οικονομικής ανάλυσης στη λήψη απόφασης για την κατανομή πόρων

Τα Οικονομικά της Υγείας είναι η επιστήμη εκείνη που ασχολείται με την αξιολόγηση, την επιλογή και την κατανομή των περιορισμένων πόρων στο υγειονομικό σύστημα, προκειμένου να εξασφαλιστεί η βελτίωση του επιπέδου υγείας του πληθυσμού (Υφαντόπουλος, 2003).

Οι πόροι που χρησιμοποιούνται στον τομέα της υγείας, διακρίνονται σε ανθρώπινους, υλικούς και οικονομικούς. Η ζήτηση για υπηρεσίες υγείας είναι αυτή που θα μεταβάλει την διαθέσιμη ποσότητα των πόρων και σύμφωνα με αυτή καλούνται οι επαγγελματίες υγείας να σχεδιάσουν τον κατάλληλο συνδυασμό που τελικά θα καταναείμει βέλτιστα τους διαθέσιμους πόρους. Σύμφωνα με τη συστημική προσέγγιση, οι πόροι που εισέρχονται (inputs) σε ένα σύστημα υγείας υπόκεινται σε διαδικασίες προκειμένου να αποδώσουν εκροές (outputs). Οι εκροές σταθμίζονται βάσει της αποδοτικότητας και της αποτελεσματικότητας των πόρων. Καίριο είναι οι περιορισμένοι διαθέσιμοι πόροι να χρησιμοποιούνται με ευελιξία. Δηλαδή, γνώμονα των οικονομικών αξιολογήσεων αποτελεί η επιβεβαίωση του αποδοτικότερου καταμερισμού των πόρων (Μπουρσανίδης, 2003).

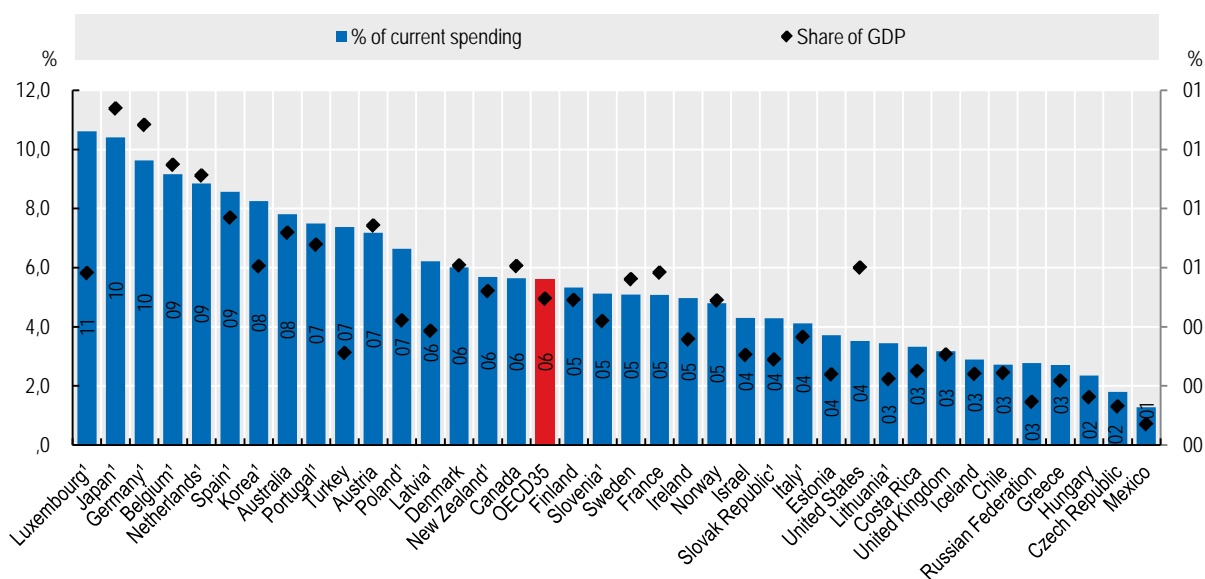
Επομένως, το κόστος των πόρων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από όλους τους εμπλεκόμενους, με απώτερο σκοπό να διευκρινιστεί αν οι πόροι χρησιμοποιούνται σε κάθε περίπτωση προς το καλύτερο αποτέλεσμα. Διαφαίνεται, λοιπόν, η ανάγκη καταμερισμού των υπηρεσιών υγείας, όπου οι πόροι είναι πεπερασμένοι και η επιλογή είναι ανάγκη. Βέβαια, στο σημείο αυτό δεν είναι σπάνιες οι αντιρρήσεις της ιατρικής κοινότητας, η οποία αρνείται την λήψη ιατρικής απόφασης βάσει του κόστους, παρά το γεγονός ότι κατανοεί την στενότητα των πόρων, αφού κάτι τέτοιο το θεωρεί σχεδόν ανήθικο (Κυριόπουλος και Νιάκας, 1994).

Έτσι, αναπτύχθηκε ένα διεπιστημονικό εργαλείο συστηματικής ανάλυσης, η Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας (ΑΤΥ), η οποία αντικείμενο έχει την εκτίμηση των άμεσων και έμμεσων, των βραχυχρόνιων και μακροπρόθεσμων, των προβλεπόμενων και μη συνεπειών χρήσης τεχνολογιών υγείας, λαμβάνοντας υπόψη κλινικά αποτελέσματα, επιδημιολογικά στοιχεία, οικονομικές αξιολογήσεις, την ασφάλεια του ασθενή, κοινωνικούς κανόνες και ηθικές αξίες (World Health Organization, 2015). Η Οικονομική Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας είναι η συγκριτική ανάλυση δύο ή περισσότερων παρεμβάσεων ως προς το κόστος αλλά και το αποτέλεσμα και στόχο έχει να αναδείξει την θεραπεία που μπορεί να προσφέρει το μέγιστο δυνατό όφελος με το μικρότερο δυνατό κόστος.

Ως “Τεχνολογία Υγείας” ορίζεται “οποιαδήποτε παρέμβαση χρησιμοποιείται για την προώθηση της υγείας, την αποτροπή, τον εντοπισμό, την θεραπεία, την αποκατάσταση της ασθένειας ή τη μακροχρόνια φροντίδα της. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει φαρμακευτικά σκευάσματα, ιατροτεχνολογικό εξοπλισμό, προγράμματα πρόληψης, θεραπευτικές ή κλινικές διαδικασίες και οργανωτικά συστήματα που χρησιμοποιούνται για τη φροντίδα υγείας” (Αρχαία ελληνικής ιατρικής, 2013).

Στην κατεύθυνση αυτή συνέβαλε η σπουδαία ώθηση της επιστήμης και της έρευνας (R&D) με την εξέλιξη της ιατρικής βιομηχανίας, την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικώνσκευασμάτων και τεχνολογιών που στοχεύουν στην βελτιστοποίηση της υγείας. Η ταυτόχρονη όμως οικονομική κρίση, η αύξηση των χρόνιων παθήσεων και η γήρανση του πληθυσμού ασκούν αυξανόμενες πιέσεις για τις δαπάνες υγείας. Παρ'όλα αυτά οι δαπάνες υγείας έχουν υπερκεράσει τα επίπεδα οικονομικής ανάπτυξης στην πλειονότητα των χωρών του ΟΟΣΑ. Αυτό φαίνεται στα ακόλουθα διαγράμματα:

Διάγραμμα 1 Κεφαλαιακές δαπάνες για την υγεία ως ποσοστό των τρέχοντων δαπανών για την υγεία, 2017

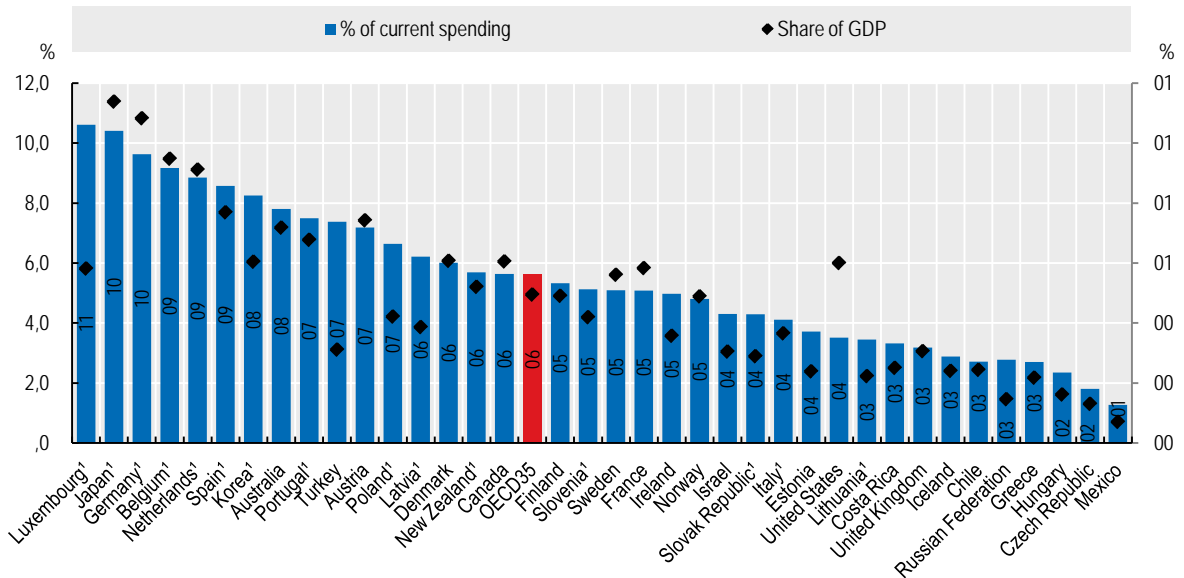


Πηγή: OECD Health Statistics 2019, OECD National Accounts.

Το κατά κεφαλήν ΑΕΠ είναι ένα μέτρο της οικονομικής παραγωγής μιας χώρας που αντιπροσωπεύει τον αριθμό των ανθρώπων της. Διαχωρίζει το ακαθάριστο εγχώριο προϊόν της χώρας από τον συνολικό πληθυσμό της. Αυτό το καθιστά την καλύτερη μέτρηση του βιοτικού επιπέδου μιας χώρας. Εκφράζει το πόσο ευημερούσα μια χώρα αισθάνεται για κάθε έναν από τους πολίτες της.

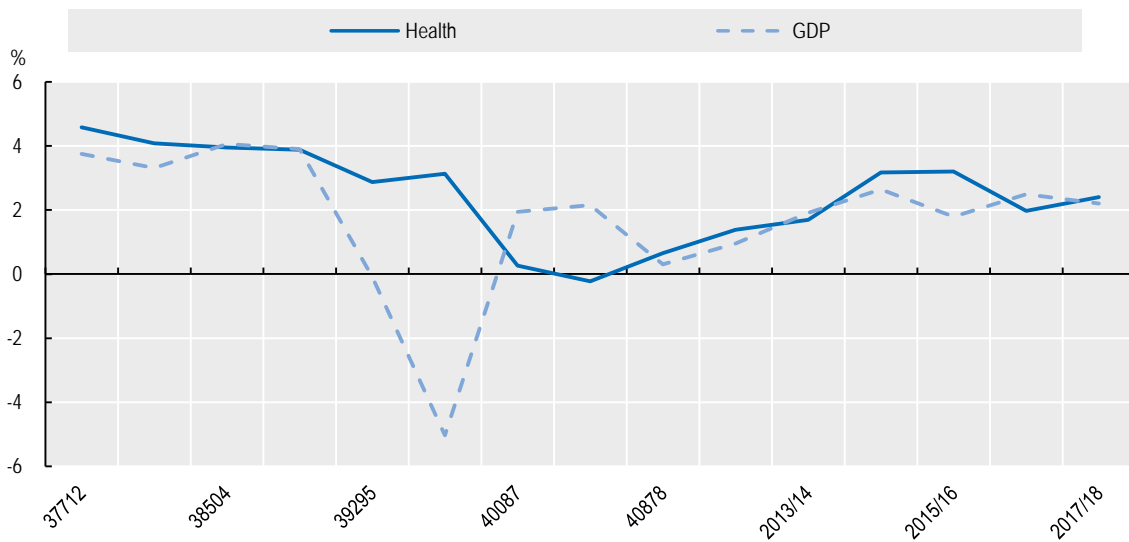
Έτσι, στο Διάγραμμα 2 απεικονίζονται οι δαπάνες υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ, 2018, με το Λουξεμβούργο να καταλαμβάνει την πρώτη θέση και την Ελλάδα να καταλαμβάνει την 34^η θέση ανάμεσα στις 37 χώρες του ΟΟΣΑ.

Διάγραμμα 2 Οι δαπάνες υγείας ως μερίδιο του ΑΕΠ, 2018



Πηγή: OECD Health Statistics 2019, OECD National Accounts.

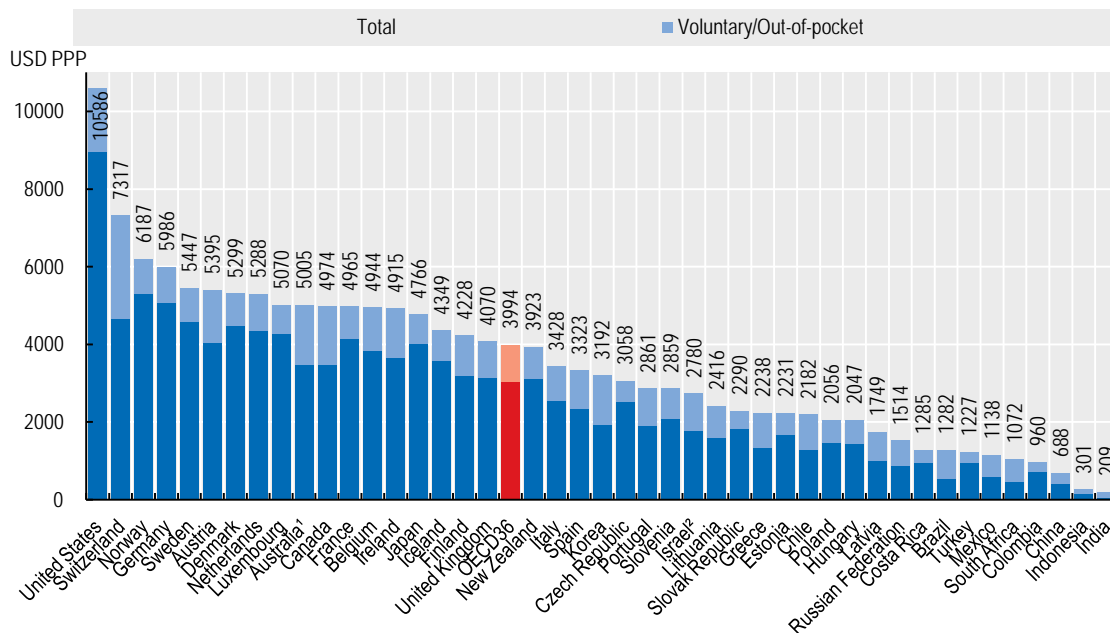
Διάγραμμα 3 Μέση ετήσια αύξηση των δαπανών υγείας και του κατά κεφαλήν ΑΕΠ, 2003-2018



Πηγή: OECD Health Statistics 2019, OECD National Accounts.

Στο ακόλουθο διάγραμμα παρουσιάζονται οι κατά κεφαλήν δαπάνες υγείας, με τις ΗΠΑ να καταλαμβάνουν την πρώτη θέση και τις σκανδιναβικές χώρες να την ακολουθούν.

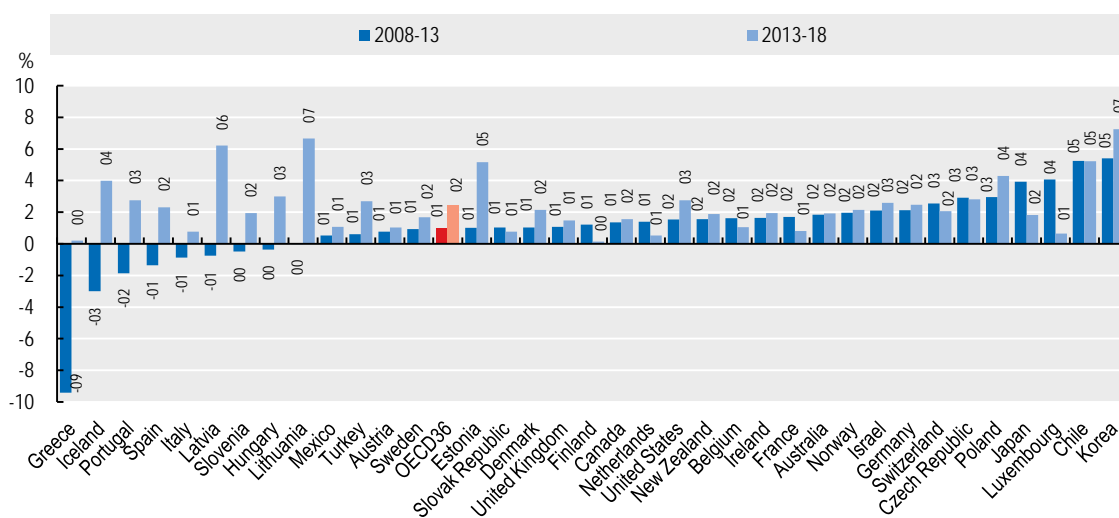
Διάγραμμα 4 Κατά κεφαλήν δαπάνες υγείας, 2018



Πηγή: OECD Health Statistics 2019, OECD National Accounts.

Ενώ σε επόμενο διάγραμμα φαίνεται η ετήσια αύξηση των κατά κεφαλήν δαπανών υγείας σε πραγματικούς όρους, με την Ελλάδα να παρουσιάζει την χαμηλότερη αύξηση, η οποία φαίνεται να έχει αρνητικό πρόσημο.

Διάγραμμα 5 Ετήσια αύξηση κατά κεφαλήν δαπανών υγείας (πραγματικοί όροι), 2008-2018



Πηγή: OECD Health Statistics 2019, OECD National Accounts

Έτσι, οι χώρες παγκοσμίως προσπαθούν να διασφαλίσουν την κάλυψη των αναγκών υγείας του πληθυσμού με τον ταυτόχρονο εξορθολογισμό των δαπανών υγείας, ούτως ώστε οι πολιτικές που ακολουθούνται να είναι όσο το δυνατόν πιο δίκαιες.

Βασικό εργαλείο, κατά τον Drummond, για την τιμολόγηση και αποζημίωση νέων τεχνολογιών υγείας είναι η Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας (ΑΤΥ). Έτσι, η ΑΤΥ προέκυψε ως απάντηση στα ερωτήματα των υπευθύνων λήψης αποφάσεων σχετικά με την ανεξέλεγκτη διάχυση των δαπανηρών ιατρικών τεχνολογιών.

1.4 Η Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας-Διεθνής εμπειρία και πρακτική

Στα ανεπτυγμένα συστήματα υγείας η προώθηση της Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς αποτελεί μια διεπιστημονική διαδικασία η οποία χρησιμοποιεί σαφείς μεθόδους για τον προσδιορισμό της αξίας μιας τεχνολογίας υγείας σε διάφορα σημεία του κύκλου ζωής της. Σκοπός είναι να ενημερωθούν οι λήπτες αποφάσεων ώστε να προωθηθεί ένα αποτελεσματικό, δίκαιο και υψηλής ποιότητας σύστημα υγείας.

Ιστορικά, η ΑΤΥ εμφανίστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1970 στις ΗΠΑ από το Γραφείο Αξιολόγησης Τεχνολογίας. Αποτέλεσμα της πρωτοβουλίας αυτής ήταν:

- η ίδρυση του Διεθνούς Δικτύου Οργανισμών Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας (INAHTA) ως μη κερδοσκοπικού οργανισμού το 1993, ο οποίος το 2010 απαριθμούσε 52 μέλη σε 26 κράτη,
- η δημιουργία της Διεθνούς Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας,
- η δημιουργία του Εθνικού Ινστιτούτου Κλινικής Αριστείας και του Ευρωπαϊκού Δικτύου για την Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας, με έναρξη εργασιών το Νοέμβριο του 2008 ως μια ευρωπαϊκή συνεργασία με 25 ιδρυτικά μέλη από 15 χώρες της Ευρώπης.

Από το 1993-2008, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή προωθεί την Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας χρηματοδοτώντας τέσσερα μεγάλα έργα, με απώτερο σκοπό την ενίσχυσή της εντός της Ευρώπης.

Σήμερα, με την ίδρυση του Ευρωπαϊκού Δικτύου για την Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας έχει γίνει το πρώτο βήμα για τη δημιουργία μιας λειτουργικής βάσης που αποβλέπει στην συνεργασία των ευρωπαϊκών χωρών στα θέματα της Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας. Την ίδια στιγμή περίπου 15 χώρες έχουν επίσημους οργανισμούς ΑΤΥ, ενώ ταυτόχρονα πολλές είναι οι χώρες που εκδηλώνουν έντονο ενδιαφέρον ανάμειξης. Μία από τις πρώτες ευρωπαϊκές

χώρες που ενεπλάκησαν στην διαδικασία Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας ήταν η Σουηδία, ενώ παράλληλα η Γαλλία, το Ηνωμένο Βασίλειο και η Ολλανδία χρησιμοποίησαν έντονα τα διάφορα διαθέσιμα επιστημονικά πρότυπα προκειμένου να αποφασίσουν ποιες θα ήταν οι τεχνολογίες υγείας που θα έπρεπε να παρέχονται στο εθνικό σύστημα υγείας τους.

Το 1979, το Σουηδικό Ινστιτούτο για το Σχεδιασμό και τον Εξορθολογισμό των Υπηρεσιών Υγείας (The Swedish Planning and Rationalization Institute of the Health Services, SPRI) υπήρξε χορηγός ενός διεθνούς εργαστηρίου Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας στη Στοκχόλμη. Η διαδικασία αυτή είχε σαν αποτέλεσμα την έναρξη εφαρμογής των βέλτιστων προτάσεων που αφορούσαν την πολιτική υγείας και την συνακόλουθη λήψη τόσο κλινικών όσο και διοικητικών αποφάσεων για θέματα που αφορούσαν τις παροχές υγειονομικής φροντίδας υγείας.

Τα 1982, η Ευρώπη και οι ΗΠΑ αναλαμβάνουν την πρωτοβουλία να σχεδιάσουν τη δημιουργία του διεθνούς επιστημονικού περιοδικού για την Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας (International Journal of Technology Assessment in Health Care) και το 1984 εκδόθηκε το πρώτο τεύχος. Την ίδια χρονική περίοδο λήφθηκαν μέτρα για τη δημιουργία της Διεθνούς Κοινότητας για την Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας (International Society on Technology Assessment in Health Care, ISTAHC), η οποία συνεδρίασε για πρώτη φορά το 1985 στην Κοπεγχάγη στο Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, με τη συμμετοχή περίπου 60 αντιπροσώπων και η οποία διαλύθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 2000. Το 2003, η Διεθνής Κοινότητα ανασχηματίστηκε στη Διεθνή Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας (Health Technology Assessment International, HTAi) στο αντίστοιχο πρώτο ετήσιο συνέδριο που έλαβε χώρα στην Αλβέρτα του Καναδά. Σήμερα, απαρτίζεται από τρία φόρουμ πολιτικής: 1) το παγκόσμιο φόρουμ πολιτικής, το οποίο ιδρύθηκε το 2007, 2) το φόρουμ πολιτικής της Ασίας που ιδρύθηκε το 2013 και 3) το φόρουμ πολιτικής της Λατινικής Αμερικής που ιδρύθηκε το 2016 και εκπροσωπεί 82 οργανισμούς και πάνω από 2.500 ανεξάρτητα μέλη από 65 χώρες διεθνώς. Στόχος των φόρουμ αυτών είναι ο σχεδιασμός στρατηγικών Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας καθώς και η απαραίτητη ανάπτυξη το τομέα αυτού (www.htai.org).

Το 1987, το Σουηδικό Συμβούλιο Αξιολόγησης Τεχνολογίας της Φροντίδας Υγείας (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) ιδρύει τον πρώτο εθνικό οργανισμό. Λίγα χρόνια μετά, η Γαλλία και η Ισπανία ιδρύουν αντίστοιχους επίσημους οργανισμούς. Στη δεκαετία του 1990, ιδρύθηκαν αντίστοιχοι οργανισμοί στη Σκωτία, στη Δανία, στη Γερμανία, στη Νορβηγία, στη Φιλανδία, στην Ελβετία, στην Αυστρία και στην Ουγγαρία ενώ τα τελευταία χρόνια το Βέλγιο, η Λετονία, η Ιρλανδία, η Ιταλία και η Πολωνία προχώρησαν σε αντίστοιχες πρωτοβουλίες.

Στη Μεγάλη Βρετανία, ιδρύεται το 1999 ο Εθνικός Οργανισμός Υγείας και Κλινικής Αριστείας (NICE) (NICE, 2018), ο οποίος χρηματοδοτείται από το κράτος αλλά αποτελεί ανεξάρτητο οργανισμό. Το 2005 δημοσιεύει έναν οδηγό που καθορίζει τις κοινωνικές και επιστημονικές παραμέτρους εκτίμησης της αξίας μιας τεχνολογίας υγείας ώστε να ενημερωθεί και να αναπτυχθεί ανάλογα η καθοδήγηση σχετικά με τη λήψη αποφάσεων. Ρόλος του είναι να

παρέχει επιστημονικά τεκμηριωμένες τεχνικές πληροφορίες και προτάσεις στο κράτος, που σχετίζονται με τον κίνδυνο, την ασφάλεια, την κλινική αποτελεσματικότητα, και την σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας θεραπειών, φαρμακευτικών σκευασμάτων και υγειονομικών παρεμβάσεων. Επιπλέον, ο NICE έχει την εξουσιοδότηση έκδοσης κατευθυντήριων οδηγιών σχετικών με τις υπηρεσίες υγείας και τη δημόσια υγεία (NICE Cancer Drugs Fund, 2017). Πρόσφατα, λόγω της τεχνολογικής εξέλιξης ο οργανισμός έχει οδηγηθεί και στην αξιολόγηση ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού.

Στην Αλβέρτα του Καναδά, το 2017 (Alberta Gov, 2017), η εφαρμογή της ΑΤΥ διευρύνεται πέρα από την έρευνα για την υιοθέτηση νέων τεχνολογιών σε μοντέλα φροντίδας υγείας, σε τομείς υπηρεσιών υγείας καθώς και σε συγκριτικές αναλύσεις εναλλακτικών παρεμβάσεων. Επιπρόσθετα, προκειμένου να ενισχυθεί η διασύνδεση μεταξύ της τεκμηρίωσης και της πολιτικής για την βέλτιστη παροχή υπηρεσιών υγείας, δρομολογεί την αξιολόγηση της εφαρμογής των συστάσεων της ΑΤΥ. Έτσι, γίνεται εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της αποδοτικότητας μιας πολιτικής πριν και μετά την εφαρμογή της ΑΤΥ, προκειμένου να ελεγχθεί η επίτευξη των προβλεπόμενων αποτελεσμάτων και της αναμενόμενης ωφέλειας, η εναρμόνιση των συνακόλουθων δαπανών με αυτές που είχαν προϋπολογισθεί και να ελεγχθεί η εμφάνιση απρόβλεπτων και ανεπιθύμητων συνεπειών που χρήζουν ανάπτυξης διορθωτικής πολιτικής.

Στην Ιαπωνία (Shiroiwa Takeru et al, 2017), γίνεται εφαρμογή κριτηρίων για την επιλογή τεχνολογιών υγείας που τίθενται προς αξιολόγηση. Τέτοια είναι ο βαθμός καινοτομίας (premium rate) και το “μέγεθος της αγοράς” στο οποίο απευθύνονται οι τεχνολογίες υγείας.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η ΑΤΥ ορίζεται ως “η συστηματική εκτίμηση των ιδιοτήτων, των αποτελεσμάτων ή/και των επιπτώσεων των τεχνολογιών υγείας”. Ως Τεχνολογίες Υγείας ορίζονται “οι παρεμβάσεις εκείνες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την προώθηση της υγείας, την πρόληψη, διάγνωση ή θεραπεία μιας ασθένειας ή για την αποκατάσταση ή μακροχρόνια φροντίδα”. Πρωταρχικός στόχος της ΑΤΥ είναι η ενημέρωση σε εθνικό, περιφερειακό και τοπικό επίπεδο για θέματα που αφορούν στην προμήθεια, στη χρηματοδότηση ή στην κατάλληλη χρήση της τεχνολογίας, καθώς και την αποφυγή επένδυσης κεφαλαίων σε παρηκμασμένες και αναποτελεσματικές τεχνολογίες. Έτσι, η ΑΤΥ σκοπεύει στη ενημέρωση της χάραξης πολιτικής που σχετίζεται με την τεχνολογία στον τομέα της υγειονομικής φροντίδας. Μέχρι σήμερα η αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας γίνεται σε κάθε χώρα ξεχωριστά. Όμως, τον Ιούνιο του 2016 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αποφάσισε την έναρξη μιας Πρωτοβουλίας (Κεντρική Ευρωπαϊκή Διαδικασία), η οποία έχει ορίζοντα ολοκλήρωσης το 2020 και στοχεύει στην ανάπτυξη κοινών μεθοδολογιών αξιολόγησης, την παραγωγή κοινών κλινικών αξιολογήσεων και ολοκληρωμένων εκθέσεων ΑΤΥ από όλα τα κράτη μέλη της Ε.Ε, δηλαδή να αντικατασταθεί η μεμονωμένη εθνική αξιολόγηση της κάθε χώρας μέλους (OECD, Δημοσιονομική βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας, γεφυρώνοντας τις προοπτικές υγείας και χρηματοδότησης).

(Κανονισμός Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και Συμβουλίου σχετικά με την αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας και την τροποποίηση της οδηγίας 2011/24/ΕΕ <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/EL/COM-2018-51-F1-EL-MAIN-PART-1.PDF>)

Συνοπτικά, στόχος της δράσης αυτής είναι:

- η διασφάλιση της καλύτερης λειτουργίας της εσωτερικής αγοράς,
- η συμβολή στην παροχή υψηλού επιπέδου προστασίας της ανθρώπινης υγείας,
- η βελτίωση της διαθεσιμότητας καινοτόμων τεχνολογιών υγείας για τους ασθενείς στην Ε.Ε.,
- η διασφάλιση της αποτελεσματικής χρήσης των πόρων και η ενίσχυση της ποιότητας της ΑΤΥ σε όλη την Ε.Ε.,
- η ενίσχυση της προβλεψιμότητας για τις επιχειρήσεις
- η προώθηση της σύγκλισης όσον αφορά τα εργαλεία, τις διαδικασίες και τις μεθοδολογίες για την ΑΤΥ
- η διασφάλιση της χρήσης των κοινών αποτελεσμάτων στα κράτη μέλη
- η διασφάλιση της μακροπρόθεσμης βιωσιμότητας της συνεργασίας στον τομέα της ΑΤΥ σε επίπεδο Ε.Ε.

Όπως έχει αναφερθεί από το Ευρωπαϊκό Παρατηρητήριο για τις Πολιτικές και τα Συστήματα Υγείας, “ οι ερευνητές καλούνται να αξιολογήσουν τις καινοτόμες τεχνολογίες, προκειμένου να δώσουν μια τεκμηριωμένη λύση στα προβλήματα που σχετίζονται με θέματα πολιτικής, με γνώμονα την ασφάλεια, την αποδοτικότητα, την αποτελεσματικότητα, και παράλληλα θα πρέπει να εξετάζουν τις προτάσεις τους λαμβάνοντας υπόψη τις ψυχολογικές, κοινωνικές, δεοντολογικές, οργανωτικές, επαγγελματικές και οικονομικές προεκτάσεις. Η διατύπωση των ερωτημάτων της έρευνας μετατοπίζει το ζήτημα της πολιτικής και τον προβληματισμό λήψης αποφάσεων σε ερωτήματα που μπορούν να βρουν απάντηση μέσα από την αξιολόγηση των επιστημονικών στοιχείων”.

1.5 Ποιούς και σε τι ενημερώνει η Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας

Η ΑΤΥ έχει σημαντικό ρόλο μέσα στα υγειονομικά συστήματα, αφού αναλαμβάνει να ενισχύσει τους λήπτες πολιτικών αποφάσεων σε ζητήματα που αφορούν την καινοτομία της τεχνολογίας, την διάχυσή της και την πρόσβαση του πληθυσμού. Έτσι, καλείται να απευθύνει τα πορίσματά της στους εξής:

- Τα κοινοβούλια και τις κρατικές υπηρεσίες (π.χ., για αποφάσεις σχετικά με την έγκριση ρύθμισης, αποζημίωσης προγραμμάτων δημόσιας υγείας)
- Τους επαγγελματίες υγείας (π.χ., για αποφάσεις σχετικά με την υιοθέτηση της τεχνολογίας και την εφαρμογή κατευθυντήριων οδηγιών)
- Τα νοσοκομεία (π.χ., για αποφάσεις σχετικά με την προμήθεια εξοπλισμού, την παροχή υπηρεσιών κλπ)
- Τους παρόχους ιδιωτικής ασφάλισης υγείας (π.χ., για αποφάσεις σχετικά με το είδος και την έκταση της ασφαλιστικής κάλυψης)
- Τους ασθενείς (π.χ., για αποφάσεις σχετικά με την πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας, για κοινή λήψη αποφάσεων με τους επαγγελματίες υγείας)
- Την κοινωνία (π.χ., πληροφορίες για τις μελλοντικές αποφάσεις σχετικά με την υγειονομική περίθαλψη)
- Την ιατρική βιομηχανία (π.χ., για αποφάσεις σχετικά με την παραγωγή και την εμπορία ιατρικών προϊόντων) (Α. Μορφονιός, 2013).

1.6 Μεθοδολογία και κριτήρια Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας

Γενικότερα, οι βασικές παράμετροι μιας ολοκληρωμένης μελέτης Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας είναι:

- Η ασφάλεια της Τεχνολογίας: Απαραίτητο είναι να έχει προηγηθεί η εκτίμηση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μιας φαρμακευτικής, διαγνωστικής ή θεραπευτικής τεχνολογίας υγείας.
- Η αποτελεσματικότητα και η δραστηριότητα: Θα πρέπει να εκτιμηθεί η δυνατότητα επίτευξης των αναμενόμενων αποτελεσμάτων σε πραγματικές και σε ιδανικές συνθήκες.
- Η αποδοτικότητα (οικονομική αξιολόγηση): Αφού εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα θα πρέπει απαραίτητα να εκτιμηθεί και η αποδοτικότητα, δηλαδή η βέλτιστη χρήση των πόρων.
- Οι κοινωνικές συνέπειες: Για την εκτίμηση αυτή θα πρέπει να συμπεριληφθούν τόσο η ισότιμη πρόσβαση στη νέα τεχνολογία όσο και το κόστος ευκαιρίας της νέας τεχνολογίας.

- Τα δεοντολογικά και ηθικά ζητήματα: Απαραίτητο είναι να ληφθούν υπ'όψιν οι ηθικές επιπτώσεις και προεκτάσεις ώστε να ληφθεί η απόφαση για την χρήση μιας νέας τεχνολογίας.
- Η αποδοχή, η διαθεσιμότητα, η πρόσβαση και οι ενδείξεις για τη χρήση: Η αξιολόγηση λειτουργικών θεμάτων είναι απαραίτητη για τη χρήση μιας τεχνολογίας υγείας (Α. Μορφονιός, 2013).

Επιπρόσθετα, οι κυριότερες κατευθυντήριες γραμμές αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας, που έχουν προταθεί στη διεθνή βιβλιογραφία αφορούν τα εξής:

1. Σαφή καθορισμό της οπτικής γωνίας υπό το πρίσμα της οποίας πραγματοποιείται η οικονομική αξιολόγηση.

Η οικονομική ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί από την οπτική γωνία των ασφαλιστικών οργανισμών, της κοινωνίας, των νοσοκομείων, των ιατρών ή των χρηστών υπηρεσιών υγείας. Ο υπολογισμός του κόστους θα διαφοροποιείται ανάλογα με το ποιος φέρει το βάρος του ή αντίστοιχα ποιος επωφελείται από το πρόγραμμα υγείας. Για παράδειγμα, ο υπολογισμός του κόστους από την οπτική γωνία της κοινωνίας θα πρέπει να περιλαμβάνει το κόστος όλων των παρενεργειών, της νοσηρότητας καθώς και την εξοικονόμηση πόρων από την αποφυγή της ασθένειας, ενώ ο υπολογισμός του κόστους από την οπτική γωνία ενός δημόσιου νοσοκομείου θα πρέπει να περιλαμβάνει μόνο το κόστος που το ίδιο καλείται να καλύψει. Έτσι, ένα πρόγραμμα μπορεί να προτιμάται όταν εξετάζεται από την οπτική γωνία ενός δημόσιου νοσοκομείου ή του ασφαλιστικού οργανισμού, αλλά όχι όταν εξετάζεται από την οπτική γωνία της κοινωνίας.

2. Περιγραφή των εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Απαραίτητη είναι η εκτενής περιγραφή των εναλλακτικών πρακτικών πριν την εφαρμογή των αρχών της οικονομικής αξιολόγησης, ενώ σημαντικός είναι και ο καθορισμός των αντικειμενικών στόχων της εκάστοτε εναλλακτικής.

3. Τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του προγράμματος

Βάσει της αποτελεσματικότητας θα επιλεγθεί ή θα απορριφθεί ένα πρόγραμμα υγείας. Στην οικονομική αξιολόγηση, η αποτελεσματικότητα θα πρέπει να διαφοροποιείται από την αποδοτικότητα, βάσει στοιχείων που επικυρώνουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου υπό εξέταση.

4. Σαφής προσδιορισμός του οφέλους και του κόστους της κάθε εναλλακτικής θεραπευτικής παρέμβασης.

Χρέος του οικονομικού αναλυτή είναι να ορίσει σαφώς τα οφέλη και τα κόστη που θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην αξιολόγηση. Στο σημείο αυτό, δεν είναι σπάνια η εμφάνιση δυσκολιών ως προς την αποτίμηση του οφέλους, όμως καθιστάται απαραίτητη η αναφορά σε

αυτό προκειμένου να τεκμηριωθεί η τελική επιλογή της συγκεκριμένης πρακτικής. Στην προσπάθεια εκτίμησης του αποτελέσματος επιχειρείται ο υπολογισμός των πόρων που απελευθερώνονται, δηλαδή προσπαθούμε να υπολογίσουμε την βελτίωση της ποιότητας ζωής από κάθε εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση. Ένα σημαντικό αποτέλεσμα, το οποίο είναι δύσκολο να αποτιμηθεί, είναι η δημιουργία χρόνου πλήρους υγείας, ο οποίος προσδιορίζεται από την βελτίωση της ποιότητας ζωής, από τη διάθεση για ανάπαυση ή εργασία. Η δυσκολία έγκειται στην αβεβαιότητα ότι τα άτομα αποτιμούν ισάξια την ωφέλεια από την χρήση της εκάστοτε τεχνολογίας (Drummond et al, 2002).

Η ωφέλεια μπορεί να αποτιμηθεί βάσει του χρήστη των υπηρεσιών υγείας, της κοινωνίας ή του παρόχου υπηρεσιών υγείας. Τα οφέλη μπορεί να είναι είτε άμεσα-ιατρικά είτε άμεσα-μη ιατρικά είτε έμμεσα, με ή χωρίς υλική υπόσταση (Sperry, 1997). Τα κοινωνικά οφέλη, αλλά κυρίως τα οφέλη για τους ασθενείς, είναι τα κλινικά αποτελέσματα, τα οποία, όμως, δεν αποτελούν βάση σύγκρισης για τις διαφορετικές ιατρικές πρακτικές. Έτσι, τα οφέλη μπορούν να αποτιμηθούν σύμφωνα με τις προτιμήσεις των χρηστών υπηρεσιών υγείας και να εκτιμηθούν ως ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs).

5. Αποτίμηση μελλοντικού κόστους-αποτελέσματος σε παρούσες αξίες

Οι λόγοι για τους οποίους η αξία του κόστους και της αποτελεσματικότητας μεταβάλλεται μέσα στο χρόνο είναι η χρονική προτίμηση των ατόμων. Γι' αυτό στις αξιολογήσεις κόστους-αποτελέσματος αναγκαίο είναι τα κόστη και η αποτελεσματικότητα να υπόκεινται σε τεχνικές προεξόφλησης ώστε να αποδίδονται σε παρούσες αξίες (π.χ οι εμβολιασμοί, αν και διενεργούνται μια δεδομένη χρονική στιγμή, τα αποτελέσματα τους εμφανίζονται αρκετά χρόνια αργότερα).

6. Χρήση ανάλυσης ευαισθησίας για πρόβλεψη της αβεβαιότητας στην εκτίμηση κόστους-αποτελέσματος

Κοινό γνώρισμα των αξιολογήσεων είναι η ύπαρξη αβεβαιότητας στις εκτιμήσεις τους. Η διενέργεια ανάλυσης ευαισθησίας έρχεται να αποσαφηνίσει τον βαθμό στον οποίο η αβεβαιότητα των δεδομένων κόστους-οφέλους είναι σε θέση να επηρεάσει τα αποτελέσματα της ανάλυσης (Sperry, 1997). Η ανάλυση ευαισθησίας μπορεί να δείξει ότι παρά την αβεβαιότητα μιας μεταβλητής τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι αμετάβλητα σε μεταβολές της παραμέτρου αυτής (Ydvarhelyi et al, 1992). Δηλαδή, αν τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα στις μικρές μεταβολές της ανεξάρτητης μεταβλητής (π.χ., κόστος θεραπείας), αυτό είναι κάτι που ο λήπτης αποφάσεων πρέπει να λάβει υπόψη (Sperry, 1997).

1.7 Παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή ATY στη λήψη αποφάσεων

Η Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας χρησιμοποιείται κυρίως για να ενημερώνει σχετικά με τις αποφάσεις τιμολόγησης και αποζημίωσης των ιατροτεχνολογικών προϊόντων. Η διαδικασία αυτή διαφέρει από χώρα σε χώρα, σε ότι αφορά τον αριθμό των εμπλεκόμενων φορέων, τον τύπο των τεχνολογιών και τη σκοπιά της διαδικασίας αξιολόγησης.

Στην ακόλουθη εικόνα φαίνεται το μεθοδολογικό πλαίσιο για την παραγωγή και ανταλλαγή πληροφοριών ATY.

Πίνακας 1 Βασικές διαστάσεις προσέγγισης για την ανάπτυξη ενός συστήματος ATY

Βασικό Μοντέλο τομέων ATY		
Full HTA	1. Πρόβλημα υγείας & υφιστάμενη χρήση τεχνολογίας	Rapid Relative Effectiveness Assessment (REA)
	2. Περιγραφή & τεχνικά χαρακτηριστικά της τεχνολογίας που χρησιμοποιείται.	
	3. Ασφάλεια	
	4. Κλινική αποτελεσματικότητα	National Appraisal Domains
	5. Αξιολόγηση κόστους & οικονομική αξιολόγηση	
	6. Ηθική ανάλυση	
	7. Οργανωτικές πτυχές	
	8. Κοινωνικές πτυχές & πτυχές ασθενών	
	9. Νομικές πτυχές	

EUnetHTA Core Model Domains (www.eunethta.eu/hta-core-model)

Τα βασικά χαρακτηριστικά που διέπουν το σύνολο των προσεγγίσεων ATY είναι τα παρακάτω:

- Η εκτίμηση της συγκριτικής κλινικής αποτελεσματικότητας.
- Η εκτίμηση των κοινωνικο-οικονομικών παραμέτρων.
- Η αξιολόγηση των δεδομένων και της παραγωγής της τελικής σύστασης.

Ανεξάρτητα της μεθοδολογικής προσέγγισης, στην αξιολόγηση κοινός παρανομαστής οφείλει να είναι η διαφάνεια των διαδικασιών. Αυτό επιτυγχάνεται με τη διενέργεια κλινικών μελετών, συγκριτικών αναλύσεων, μελετών παρατήρησης, μετεγκριτική συλλογή δεδομένων, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη γνώμη των ειδικών, των συστηματικών αναλύσεων και των μεταanalύσεων. Τα βασικά εμπόδια κατά την διαμόρφωση ενός συστήματος ΑΤΥ είναι η επάρκεια σε πόρους για την υποδομή και η επάρκεια σε δυναμικό, η επάρκεια δεξιοτήτων και γνώσεων, η εξασφάλιση των προϋποθέσεων για την βιωσιμότητα του εγχειρήματος, οι κατευθυντήριες οδηγίες για το πώς θα πρέπει να αναπτυχθεί μια τέτοια διαδικασία στην εκάστοτε χώρα, καθώς και κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με τη διενέργεια των αξιολογήσεων.

Στο πλαίσιο αυτό, στην Ελλάδα, το αρμόδιο υπουργείο συνεργάζεται με την επιστημονική κοινότητα στα πλαίσια μελέτης, και πιο συγκεκριμένα με το London School of Economics (LSE), την οποία υπογράφουν ο καθηγητής Πάνος Καναβός και η ερευνήτρια Anna-Maria Fontrier από το LSE, σε συνεργασία με τον αναπληρωτή καθηγητή του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου Κυριάκο Σουλιώτη. Η μελέτη αναφέρεται συνολικά στο θέμα της τιμολόγησης και αποζημίωσης των φαρμάκων και παρουσιάζονται εκτενώς τα πεδία που θα πρέπει να καλύπτονται από ένα σύστημα ΗΤΑ, ενώ ιδιαίτερα σημαντική κρίνεται η αναφορά στην οικονομική αξιολόγηση των νέων θεραπειών (London School of Economics, 2017).

Επιπλέον, τονίζεται πως η οικονομική αξιολόγηση και η εκτίμηση του κλινικού οφέλους θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για την οικονομική αξιολόγηση. Σύμφωνα με την μελέτη του LSE παρουσιάστηκαν οι 13 προτεινόμενες Κατευθυντήριες Γραμμές Οικονομικής Αξιολόγησης. Αυτές είναι οι ακόλουθες:

1. **Κοινός στόχος:** εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας και αποτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Η φαρμακοοικονομική ανάλυση θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται ως βασικό κριτήριο αποζημίωσης και εισαγωγής των φαρμάκων στον θετικό κατάλογο.
2. **Προετοιμασία της αίτησης:** η οικονομική ανάλυση θα πρέπει να βασίζεται σε δεδομένα από διαθέσιμες κλινικές μελέτες και πληροφορίες κόστους ανάλογα με την περίπτωση, προκειμένου να υποστηριχθεί η αίτηση. Οι σχέσεις του φυσικού προσώπου που προετοιμάζει την αίτηση με την φαρμακευτική εταιρεία θα πρέπει να αποσαφηνίζονται. Σε περίπτωση που η οικονομική ανάλυση έχει ήδη γίνει στο πλαίσιο αντίστοιχων διαδικασιών, θα πρέπει να «ελληνικοποιείται».
3. **Προοπτική της μελέτης:** η οικονομική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει το άμεσο κόστος και όφελος και να διεξάγεται υπό το πρίσμα της περιθάλψης συνολικά. Η ανάλυση σε ευρύτερο κοινωνικό επίπεδο, είναι ανακοινώσιμη μόνο εάν είναι αιτιολογημένη και τεκμηριωμένη.
4. **Σχέδιο ανάλυσης και ζητούμενο έρευνας:** θα πρέπει να αποσαφηνίζεται στην ανάλυση το αντικείμενο της έρευνας και η οικονομικές προεκτάσεις του.

5. **Ενδείξεις:** μια φαρμακοοικονομική ανάλυση θα πρέπει να γίνεται με γνώμονα την ένδειξη ή τις ενδείξεις κυκλοφορίας του φαρμάκου.
6. **Εναλλακτικές επιλογές (συγκριτικά στοιχεία):** χρήσιμο είναι να γίνει σύγκριση του κόστους και των αποτελεσμάτων των ευρέως χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, των φθηνότερων φαρμάκων και των συνταγογραφούμενων φαρμάκων με το κόστος και τα αντίστοιχα αποτελέσματα των νεότερων φαρμάκων. Εάν ένα νέο φάρμακο συγκαταλέγεται σε κάποιο υπάρχον θεραπευτικό σχήμα, θα πρέπει να συγκρίνεται με το ευρέως χρησιμοποιούμενο εναλλακτικό φάρμακο. Οι δόσεις και η διάρκεια των συγκρινόμενων θεραπειών θα πρέπει να εναρμονίζονται με τις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας.
7. **Είδος φαρμακοοικονομικής ανάλυσης:** πρέπει να αναφέρεται το είδος της φαρμακοοικονομικής αξιολόγησης. Οι διαθέσιμες οικονομικές αναλύσεις είναι οι ακόλουθες:
 - Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους: εάν το νέο φάρμακο εμφανίζει ισάξια θεραπευτική αποτελεσματικότητα με εκείνη που παρουσιάζει το φάρμακο σύγκρισης, τότε εξετάζεται μόνο το κόστος.
 - Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας: δύο ή περισσότερες εναλλακτικές θεραπείες με κοινό στόχο συγκρίνονται ως προς το κόστος και τα αποτελέσματα. Η τιμή κόστους ανά μονάδα επιτυγχάνεται με τη χρήση του δείκτη σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER).
 - Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας: είναι μια πιο ολοκληρωμένη μορφή ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας και περιλαμβάνει την αποτίμηση της αποτελεσματικότητας σε όρους προσδόκιμου επιβίωσης σταθμισμένου για ποιότητα ζωής (QALY): αυτή είναι η συνιστώμενη μονάδα μέτρησης, αφού για την εκτίμηση του κόστους ανά αποτέλεσμα ενσωματώνει τις προτιμήσεις των ασθενών. Οι μέθοδοι που συνιστώνται για την αποτίμηση της χρησιμότητας των προτιμήσεων του ασθενούς είναι τα ερωτηματολόγια EuroQol και του δείκτη Health Utility Index.
 - Ανάλυση κόστους-οφέλους: αποτιμά τόσο το κόστος όσο και το κλινικό όφελος σε χρηματικούς όρους.
8. **Αξιολόγηση αποτελεσμάτων:** Οι δείκτες που καθορίζουν το θεραπευτικό όφελος ενός προϊόντος είναι η θνησιμότητα, η νοσηρότητα, η ποιότητα ζωής και η ευκολία χρήσης από τον ασθενή. Το ζητούμενο αποτέλεσμα είναι να υπάρχουν θετικές μεταβολές σε παραμέτρους όπως η μείωση της συχνότητας εμφάνισης συμπτωμάτων, επιπλοκών και παρενεργειών, καθώς και η πρόληψη του θανάτου.

Βασικό εργαλείο μέτρησης του αποτελέσματος στην οικονομική ανάλυση αποτελούν οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Οι βασικές παράμετροι των κλινικών μελετών που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν:

- Ορθό σχεδιασμό μελέτης
- Σαφή δήλωση του υπό εξέταση ερωτήματος
- Συγκρίσιμες ομάδες ασθενών κατά την τυχαιοποίηση
- Χρονική διάρκεια μελέτης
- Ανάλυση του δείγματος βάσει της “πρόθεσης για θεραπεία” (ITT population)
- Κλινική και στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων

Η οικονομική ανάλυση μπορεί να βασίζεται σε μία μόνο κλινική μελέτη ή σε μετα-ανάλυση κλινικών μελετών. Η τελευταία αυξάνει την εγκυρότητα των εκτιμήσεων των διαφορών μεταξύ του νέου φαρμάκου και του φαρμάκου σύγκρισης. Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών θα πρέπει να παρουσιάζονται ως σύνοψη που θα περιλαμβάνει:

- Τον αριθμό των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία
- Τον αριθμό των ασθενών που αποσύρθηκαν από τη μελέτη
- Τον αριθμό επιτυχιών και αποτυχιών της θεραπείας
- Τις μεταβολές στις μέσες τιμές για την ομάδα

9. **Στοιχεία κόστους:** Εάν η οικονομική ανάλυση γίνεται λαμβάνοντας υπόψη συνολικά τον τομέα της περίθαλψης, τότε θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλες οι άμεσες δαπάνες εντός του συστήματος.

Τα άμεσα κόστη υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Φάρμακα (άμεσο κόστος θεραπείας καθώς και των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παρενεργειών)
- Ιατρικές υπηρεσίες
- Νοσοκομειακές υπηρεσίες
- Διαγνωστικές υπηρεσίες
- Κάθε άλλη άμεση ιατρική υπηρεσία

- Μη ιατρικά έξοδα
- Κόστος κοινωνικών υπηρεσιών
- Ασθενείς που ταξιδεύουν
- Άλλα έξοδα για τον ασθενή ή την οικογένειά του

Για όλα τα παραπάνω απαραίτητο είναι να αναφέρονται οι πηγές άντλησης των δεδομένων που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του κόστους.

- 10. Συνοπτική παρουσίαση δεδομένων:** Χρήσιμο είναι να περιλαμβάνει την ανάλυση που συγκρίνει τις σχετικές εναλλακτικές λύσεις, καθώς και το κόστος θεραπείας ανά ομάδες, δηλαδή στο σκέλος της παρέμβασης, όπου χορηγήθηκε το νέο φάρμακο και τα αντίστοιχα αποτελέσματα έναντι της εναλλακτικής θεραπείας (π.χ., μείωση των θανάτων). Η ανάλυση θα πρέπει ακόμα να εκτιμά το συνολικό ετήσιο κόστος των θεραπειών στο σύστημα υγείας, καθώς και το συνολικό όφελος.
- 11. Προεξόφληση κόστους και οφέλους:** Το κόστος και τα οφέλη προεξοφλούνται με ετήσιο συντελεστή 3.5%. Εάν χρησιμοποιείται άλλο ποσοστό προεξόφλησης, πρέπει να παρέχεται αιτιολόγηση.
- 12. Ανάλυση ευαισθησίας:** Η διενέργεια ανάλυσης ευαισθησίας είναι υποχρεωτική και πρέπει να αιτιολογούνται λεπτομερώς οι στατιστικοί έλεγχοι που πραγματοποιούνται γύρω από τις κυριότερες μεταβλητές.
- 13. Μοντελοποίηση:** Προτιμάται στις περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατή η εφαρμογή ανάλυσης με άλλους τρόπους. Η παρουσίαση του μοντέλου πρέπει να επιτρέπει την διερεύνηση των αναλύσεων. Οι αποφάσεις σχετικά με τη χρήση της αποτελεσματικότητας και των πηγών πρέπει να τεκμηριώνονται (Healthmag,2019).

Κεφάλαιο 2°

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Στόχος του σχεδιασμού των πολιτικών υγείας είναι διασφάλιση της μεγιστοποίησης του υγειονομικού οφέλους του πληθυσμού μιας χώρας με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση του κινδύνου αλλά και του κόστους, δεδομένων των διαθέσιμων πόρων. Σχεδόν πάντα όμως, ένα σύστημα υγείας αδυνατεί να καλύψει τις ολόενα και αυξανόμενες ανάγκες και επιθυμίες του πληθυσμού για ποιοτικότερες και αποτελεσματικότερες θεραπείες. Η συμπεριφορά αυτή βασίζεται στο “νόμο της ανεπάρκειας”, βάσει του οποίου κανένα υγειονομικό σύστημα και καμία χώρα δεν έχει την απαραίτητη επάρκεια υγειονομικών πόρων ώστε να εξασφαλίζει “πλήρη υγεία” προκειμένου να ικανοποιήσει όλες τις πληθυσμιακές ανάγκες (Υφαντόπουλος Γ.Ν., 2003).

Έτσι, η σκοπιμότητα της χρησιμοποίησης της οικονομικής αξιολόγησης γίνεται εμφανής και σαν σκοπό έχει να αποδείξει το κατά πόσο οι διαθέσιμοι πόροι κατανέμονται σε εκείνες τις θεραπευτικές προσεγγίσεις που θα επιφέρουν τη μεγαλύτερη δυνατή βελτίωση στην υγεία και την βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής του πληθυσμού. Η οικονομική αξιολόγηση παρουσιάζει τα εξής χαρακτηριστικά γνωρίσματα:

1. Ασχολείται με τις εισροές και τις εκροές των δραστηριοτήτων.
2. Αφορά επιλογές, οι οποίες γίνονται βάσει πολλών κριτηρίων (Drummond et al, 2002).

Η οικονομική ανάλυση μελετά τα κόστη και τα αποτελέσματα δύο ή περισσότερων παρεμβάσεων. Ο ΠΟΥ ορίζει την οικονομική αξιολόγηση ως “τεκμηρίωση της κατανομής των περιορισμένων πόρων μεταξύ ανταγωνιστικών εναλλακτικών χρήσεων και διανομή των εκροών που παράγονται από αυτές τις χρήσεις στα μέλη της κοινωνίας”. (www.euro.who.int/observatory/glossary.htm)

2.1 Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης

Οι διαφορετικές μέθοδοι αξιολόγησης διακρίνονται στις εξής:

1. Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (Cost Minimization Analysis, CMA): η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους μπορεί να διενεργηθεί όταν οι τεχνολογίες που συγκρίνονται έχουν σχεδόν παρόμοια οφέλη και ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Στην περίπτωση αυτή, η οικονομική αξιολόγηση ουσιαστικά πραγματοποιείται για την αναζήτηση εκείνης της εναλλακτικής λύσης που θα έχει το χαμηλότερο δυνατό κόστος. Η καταλληλότητα διεξαγωγής μιας τέτοιας οικονομικής ανάλυσης είναι αμφιλεγόμενη, λόγω της υπόθεσης ότι τα αποτελέσματα των υπό σύγκριση παρεμβάσεων είναι κοινά. Για το λόγο αυτό προτείνεται η διενέργεια ανάλυσης ευαισθησίας.

2. Ανάλυση κόστους-οφέλους (Cost Benefit Analysis, CBA): Πολλές φορές όταν οι εναλλακτικές θεραπείες που αξιολογούνται δεν έχουν το ίδιο αποτέλεσμα είμαστε αναγκασμένοι να καθορίσουμε έναν κοινό παρονομαστή βάσει του οποίου θα γίνει η σύγκριση των εκβάσεων. Για το λόγο αυτό γίνεται προσπάθεια να συνδεθεί το σύνολο των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από μια συγκεκριμένη υπηρεσία ή πρόγραμμα με μια μονάδα μέτρησης της αξίας του, δηλαδή το χρήμα. Αυτό προϋποθέτει ότι τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων πρέπει να αποτιμηθούν σε χρηματικούς όρους.
3. Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (Cost Effectiveness Analysis, CEA): Στην περίπτωση αυτή μπορεί η επιθυμητή έκβαση να είναι κοινή στις παρεμβάσεις που συγκρίνονται, όμως η κάθε παρέμβαση μπορεί να δίνει αυτή την έκβαση με διαφορετικό βαθμό επιτυχίας αλλά και με διαφορετικό κόστος. Τα πορίσματα από τέτοιου είδους συγκρίσεις μπορεί να διατυπώνονται είτε με όρους κόστους ανά μονάδα αποτελέσματος είτε με όρους αποτελέσματος ανά μονάδα κόστους.
4. Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (Cost Utility Analysis, CUA): Η χρησιμότητα αποτελεί μια δεύτερη μονάδα μέτρησης της αξίας προκειμένου να αποτιμηθεί το όφελος μιας παρέμβασης. Ο όρος χρησιμότητα χρησιμοποιείται προκειμένου να γίνει αναφορά στις προτιμήσεις που μπορεί να έχουν τα άτομα ή η κοινωνία για οποιοδήποτε συγκεκριμένο σύνολο εκβάσεων υγείας. Σε κάθε περίπτωση, η γενική έκβαση συνήθως εκφράζεται σε ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALY). Πλεονέκτημα των QALYs, ως μονάδα μέτρησης των εκροών υγείας, είναι ότι μπορούν να συμπεριλάβουν ταυτόχρονα τα οφέλη από τη μειωμένη νοσηρότητα και τη μειωμένη θνησιμότητα και να τα ενσωματώσουν σε μια ενιαία μονάδα μέτρησης.

Στοιχεία κόστους στην οικονομική αξιολόγηση

- Εισροές: ως εισροές νοούνται οι πόροι που χρησιμοποιήθηκαν ή χάθηκαν και οι οποίοι διακρίνονται στα εξής:
 1. Άμεσα κόστη. Τα άμεσα κόστη μπορεί να αφορούν όλα εκείνα τα κόστη που σχετίζονται άμεσα με μια ασθένεια ή μια τεχνολογία. Μπορεί να αφορούν είτε κόστη που βαρύνουν το σύστημα υγείας, π.χ. υλικά, εξοπλισμός, ανθρώπινο δυναμικό και υπηρεσίες, είτε κόστη εκτός του συστήματος υγείας, π.χ. χρόνος μεταφοράς ασθενών.
 2. Έμμεσα κόστη. Μπορεί να αφορούν προσωρινή απουσία από την εργασία, μειωμένη ικανότητα για εργασία λόγω ασθένειας ή ανικανότητας ή απουσία παραγωγικότητας λόγω πρόωρου θανάτου.

Έτσι, γίνεται αντιληπτό πως η υιοθέτηση της οικονομικής αξιολόγησης από την Πολιτεία εμπεριέχει την εξέταση από μια ευρύτερη κοινωνική οπτική, με κριτήρια την κοινωνική δικαιοσύνη και την οικονομική αποδοτικότητα. Η κοινωνική δικαιοσύνη αφορά την ισότιμη πρόσβαση του συνολικού πληθυσμού μιας χώρας σε μια τεχνολογία και η οικονομική αποδοτικότητα αφορά βελτίωση της υγείας του πληθυσμού με μια συγκεκριμένη δαπάνη.

Κεφάλαιο 3^ο

Καρκίνος μαστού (C50)

3.1 Η ιστορία του καρκίνου του μαστού

Ήδη από την εποχή των αρχαίων Αιγυπτίων συναντάμε περιγραφές περιστατικών καρκίνου του μαστού. Ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο “καρκίνος” ή “καρκίνωμα” για τη μύτη, τον τράχηλο της μήτρας, το λαιμό και τους μαστούς.

Στο "De Medicina libri octo" (περί Ιατρικής) του Ρωμαίου Aulus Cornelius Celsus (30-50 μ.Χ.) εντοπίζεται μια κλινική περιγραφή του καρκίνου, βάσει της οποίας ισχυριζόταν ότι όταν ο διηθητικός όγκος προσβάλλει το θωρακικό τοίχωμα, ο χειρουργός δεν πρέπει να χειρουργεί. Ο Αρχιγένης ο Απαμεύς (98-115 μ.Χ.), ένας σπουδαίος και φημισμένος Έλληνας ιατρός στη Ρώμη, συμφωνούσε και αυτός με τον Ιπποκράτη και έγραψε ότι “είναι προτιμότερο να μη δίνεται θεραπεία σε κεκρυμμένο καρκίνο”.

Ο Λεωνίδης, ένας άλλος Έλληνας ιατρός (περίπου το 180 μ.Χ.), ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την χειρουργική εξαίρεση του όγκου μαστού. Επίσης, εισήγαγε και τον καυτηριασμό ως μέσο θεραπείας. Ο Λεωνίδης εφάρμοζε την εγχείρηση ανάλογα με το κλινικό στάδιο της νόσου. Ο Γαληνός (131-198 μ.Χ.) είχε επιτυχία στον πρώιμο καρκίνο του μαστού, όπου πρότεινε συντηρητική θεραπεία. Ο Παύλος ο Αιγινήτης (625-690 μ.Χ.) πρόσθεσε ότι όταν ο όγκος είχε γίνει μια μεγάλη μάζα, μόνο το χειρουργείο μπορούσε να προσφέρει μια ελπίδα για ίαση. Αυτές οι θεωρίες πέρασαν στην Ιατρική της Δύσης με τους Άραβες Abulcasis και Rhazes και με τα γραπτά του Παύλου του Αιγινήτη, που έγιναν αργότερα τα χειρουργικά εγχειρίδια του Πανεπιστημίου της Σορβόνης στο Παρίσι μέχρι τις αρχές του 19ου αιώνα (Σ. Μάλλιου, 2006).

3.2 Ορισμός νόσου

Με τον όρο “καρκίνος του μαστού” γίνεται αναφορά στη νοσηρή ανάπτυξη κακοήθους όγκου στην ευρύτερη περιοχή του μαστού, με συνηθέστερη εντόπιση στους γαλακτοφόρους πόρους ή στους λοβούς. Ο καρκίνος του μαστού, όπως και κάθε κακοήθης νεοπλασία, αποτελεί ουσιαστικά κυτταρική νόσο και απαντάται τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες, πολύ σπανιότερα βέβαια στον ανδρικό πληθυσμό, με ποσοστό λιγότερο από 1%. Τα παθολογικά αυτά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να προσβάλλουν (διήθηση) γειτονικούς ιστούς και συνεπώς να επεκτείνονται και να προκαλούν σοβαρές βλάβες στη γενικότερη λειτουργία του οργανισμού.

3.3 Αιτιολογία της νόσου

Τα είδη καρκίνων του μαστού ποικίλουν καθώς είναι μια ασθένεια με ασαφή αιτιολογία. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που επηρεάζουν είτε θετικά είτε αρνητικά τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου είναι δύο ειδών: γενετικοί και περιβαλλοντικοί. Η επίγνωση των παραγόντων αυτών μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση των γυναικών υψηλού κινδύνου, (γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας αφού 1 στους 4 καρκίνους του μαστού εμφανίζεται σε γυναίκες κάτω των 50 ετών), ώστε αυτές να παρακολουθούνται σχολαστικά και να αντιμετωπίζονται έγκαιρα αλλά και να αλλάξουν ορισμένες συνήθειες της ζωής τους που θεωρούνται επιβλαβείς (Φύσσας, 2006).

3.4 Ανατομία του μαστού

Ο μαστός αποτελεί ανατομικό όργανο που εντοπίζεται στην πρόσθια επιφάνεια του θώρακα και αποτελεί βασικό στοιχείο διαχωρισμού του φύλου και αποδέκτη της ορμονικής έκφρασης ολόκληρου του ενδοκρινικού συστήματος της γυναίκας. Ο μαστός αποτελεί περίπου ημισφαιρική, λιπώδη πτυχή του δέρματος, που περιέχει το μαστικό αδένια και είναι ιδιαίτερα ανεπτυγμένος στα έφηβα θήλεα άτομα (Χατζημπούγιας, 2007).

Ο μαστός στην ενήλικη γυναίκα εκτείνεται από τη 2η έως την 6η πλευρά. Η κυριότερη προσεκβολή του είναι η ουρά του μαστού (ουρά του Spence), η οποία μπορεί να εκληφθεί συχνά σαν όγκος καθόσον εισέρχεται μέσα στη μασχαλιαία κοιλότητα. Ο μαζικός αδένια αποτελείται από 15-20 λοβούς, ο καθένας των οποίων καταλήγει σε κύριο γαλακτοφόρο πόρο που εκβάλλει στην κορυφή της θηλής. Η τελική πορο-λοβιακή μονάδα αποτελεί το δομικό στοιχείο του μαζικού αδένια και το σημείο που ξεκινούν οι περισσότεροι καρκίνοι του οργάνου (Παρασκευάς, 2008).

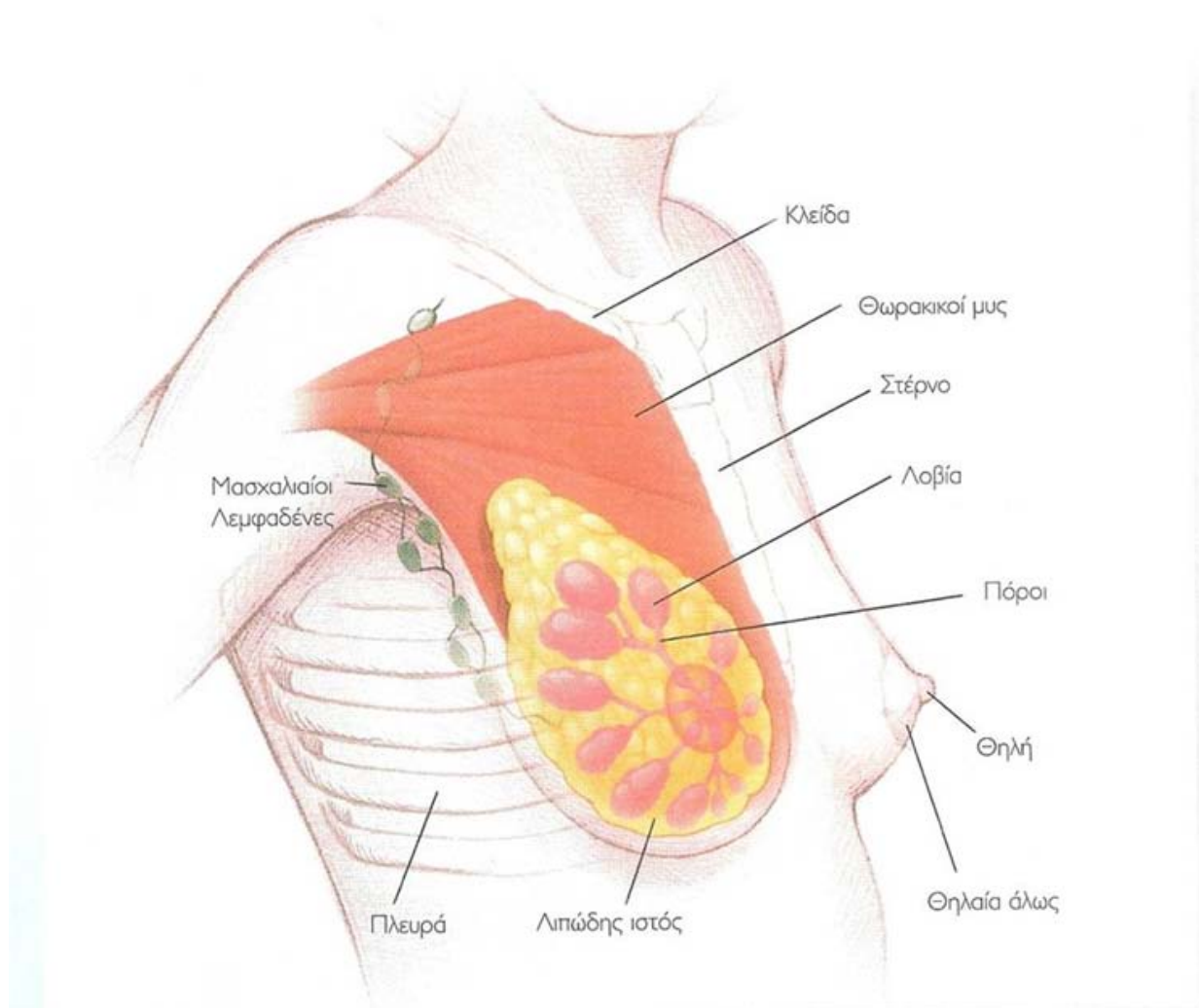
Για την περιγραφή του μαστού διακρίνουμε δύο επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια, καθώς και μια περιφέρεια.

A. Η πρόσθια επιφάνεια του μαστού καλύπτεται από λεπτό και λείο δέρμα, στο μέσο περίπου του οποίου παρατηρούνται η θηλή και η θηλέα άλως. Η θηλή του μαστού βρίσκεται λίγο πιο κάτω και έξω από το μέσο του μαστού και αποτελεί κυλινδροειδές ή κωνοειδές έπαρμα του δέρματος, που παρουσιάζει στην κορυφή τις ρωγμές, όπου υπάρχουν 15 έως 20 στόμια για την εκβολή των γαλακτοφόρων πόρων. Το ύψος της θηλής είναι κατά μέσο όρο 1 έως 1,5 εκ. και αυξάνει στο θηλασμό, χαρακτηρίζεται δε από την άφθονη παρουσία μελανίνης, που της δίνει καστανέρυθρο χρώμα.

Β. Η οπίσθια επιφάνεια του μαστού, είναι ελαφρά υπόκοιλη και επικάθεται στην περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός. Σε μεγάλους μαστούς, η οπίσθια επιφάνεια μπορεί να φθάνει μέχρι τον πρόσθιο οδοντωτό ή τον έξω λοξό κοιλιακό μυ.

Γ. Η περιφέρεια του μαστού μεταβαίνει βαθμιαία στο γύρω δέρμα. Από άποψη κατασκευής ο μαστός αποτελείται από το δέρμα, το περιμαστικό λίπος και από το μαστικό αδένα.

Εικόνα 1 Ανατομία μαστού



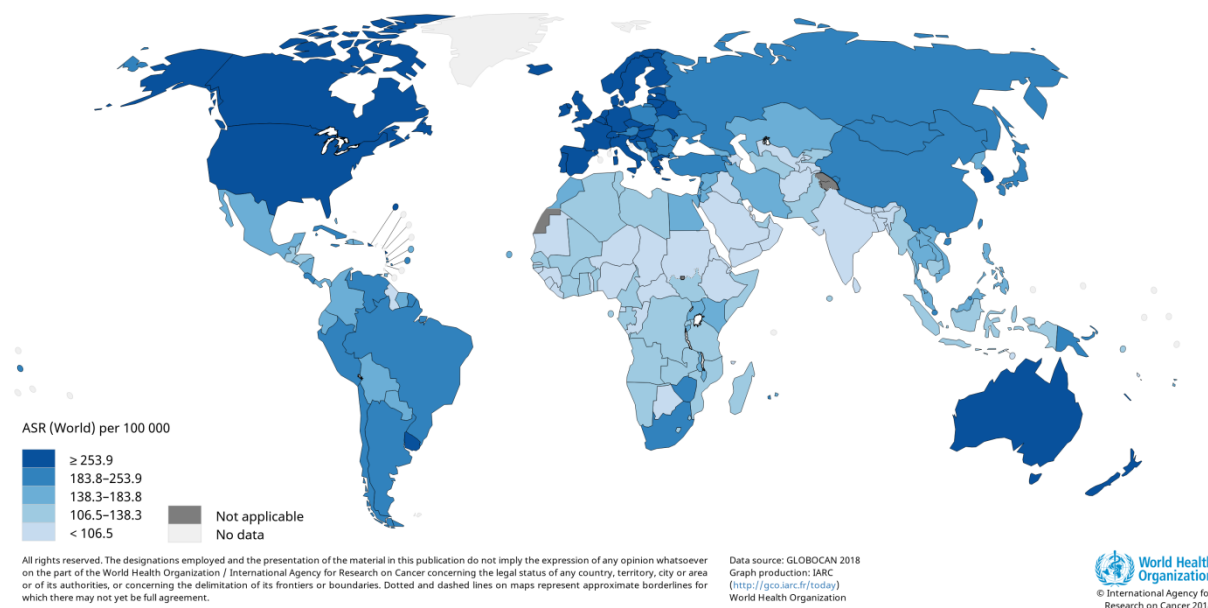
Πηγή: Hellenic breast team, www.anastasakou.gr

3.5 Επιδημιολογία της νόσου

Σε γενικές γραμμές, ο καρκίνος αποτελεί ζήτημα μείζονος σημασίας σε διεθνές επίπεδο και η διαχείρισή του απασχολεί πολλούς οργανισμούς, κυβερνητικούς ή μη. Σήμερα, ο καρκίνος έρχεται δεύτερος σε παγκόσμια κατάταξη, μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τα νοσήματα του κυκλοφορικού. Η ακόλουθη εικόνα (Εικόνα 3.2) απεικονίζει την επίπτωση του καρκίνου στον παγκόσμιο χάρτη.

Εικόνα 2 Εκτιμώμενα ποσοστά συχνότητας καρκίνου παγκοσμίως ανά 100.000, 2018

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages



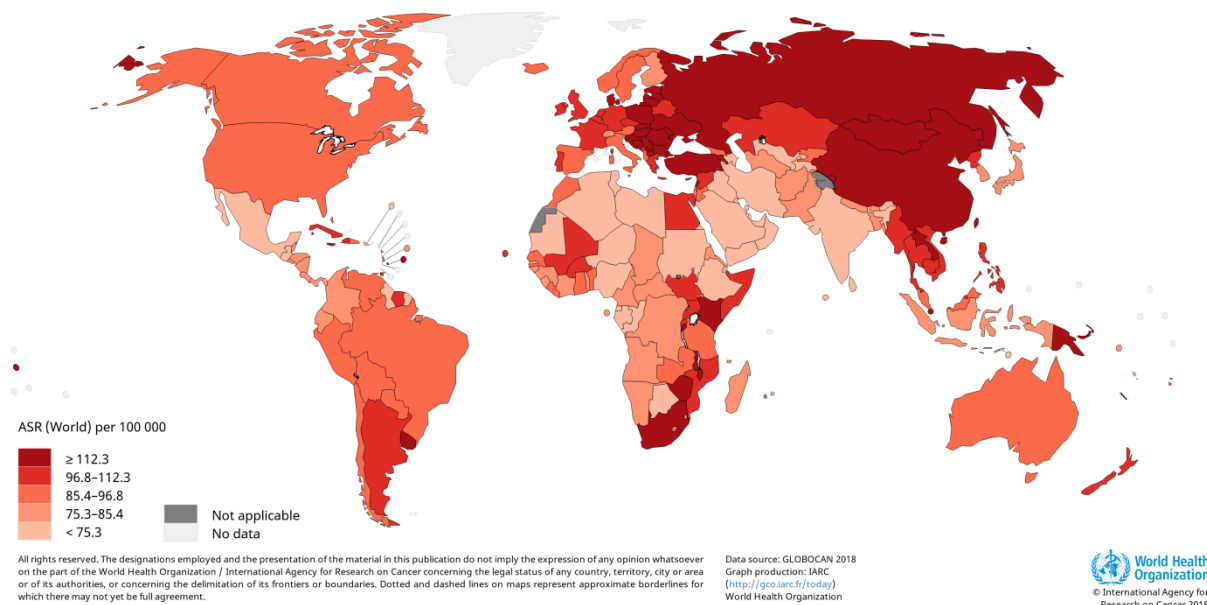
Πηγή: Globocan 2018

Τα υψηλότερα ποσοστά εμφανίστηκαν στην Αυστραλία (468,0) και τη Ν. Ζηλανδία (438,1) ενώ στην Ελλάδα ο αριθμός ήταν 279,8 και τα χαμηλότερα ποσοστά εμφανίστηκαν στην Αφρική και πιο συγκεκριμένα στην Γκάμπια (57,2).

Στην επόμενη εικόνα (Εικόνα 3), απεικονίζεται η κατανομή των θανάτων στον παγκόσμιο χάρτη.

Εικόνα 3 Εκτιμώμενη θνητότητα από καρκίνο, 2018

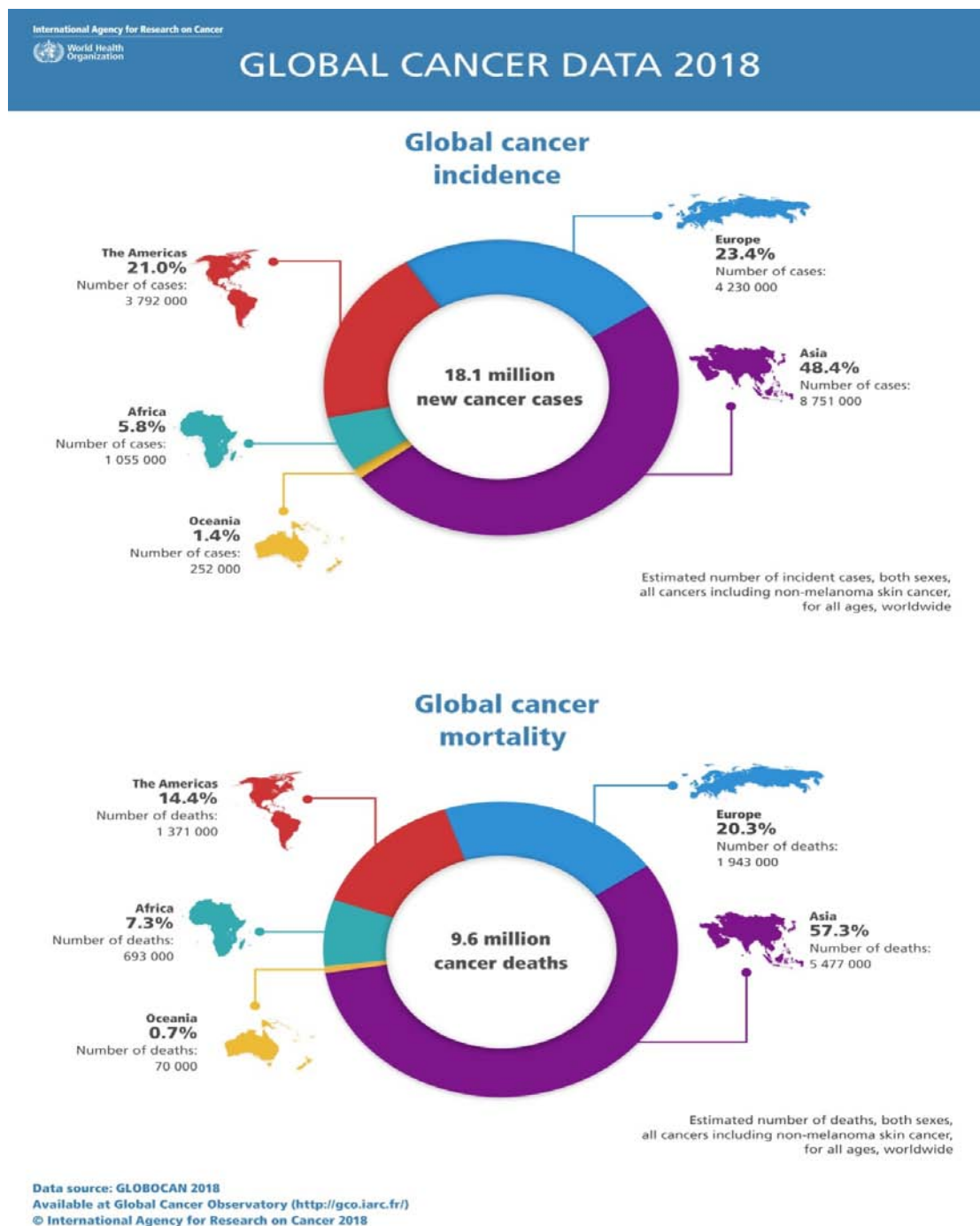
Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages



Πηγή: Globocan 2018

Ενώ στην ακόλουθη εικόνα (Εικόνα 4) παρουσιάζονται τα ποσοστά της παγκόσμιας επίπτωσης του καρκίνου ανά ήπειρο και τα ποσοστά της αντίστοιχης θνησιμότητας από καρκίνο.

Εικόνα 4 Ποσοστά επίπτωσης καρκίνου και ποσοστά θνησιμότητας ανά ήπειρο, 2018



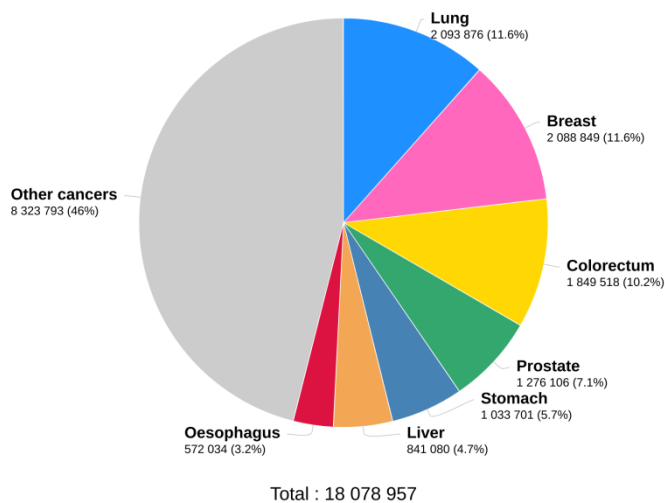
Πηγή: Globocan 2018

Πιο συγκεκριμένα, ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη μορφή καρκίνου και τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε παγκόσμια κλίμακα.

Παρακάτω (Εικόνα 5) φαίνεται η κατανομή των νέων περιστατικών καρκίνου για το έτος 2018, για όλες τις ηλικίες και για τα δύο φύλα.

Εικόνα 5 Νέα περιστατικά καρκίνου, 2018

Estimated number of new cases in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages



Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

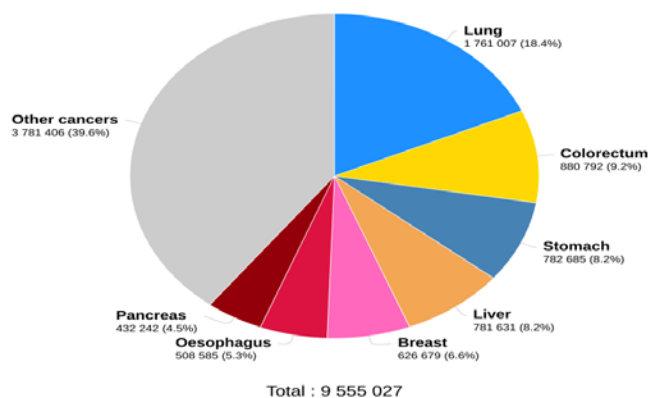
International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Πηγή: Globocan 2018

Στην επόμενη εικόνα (Εικόνα 6) φαίνεται η κατανομή των θανάτων από καρκίνο για το έτος 2018, για όλες τις ηλικίες και για τα δύο φύλα.

Εικόνα 6 Θάνατοι από καρκίνο, 2018

Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages



Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Πηγή: Globocan 2018

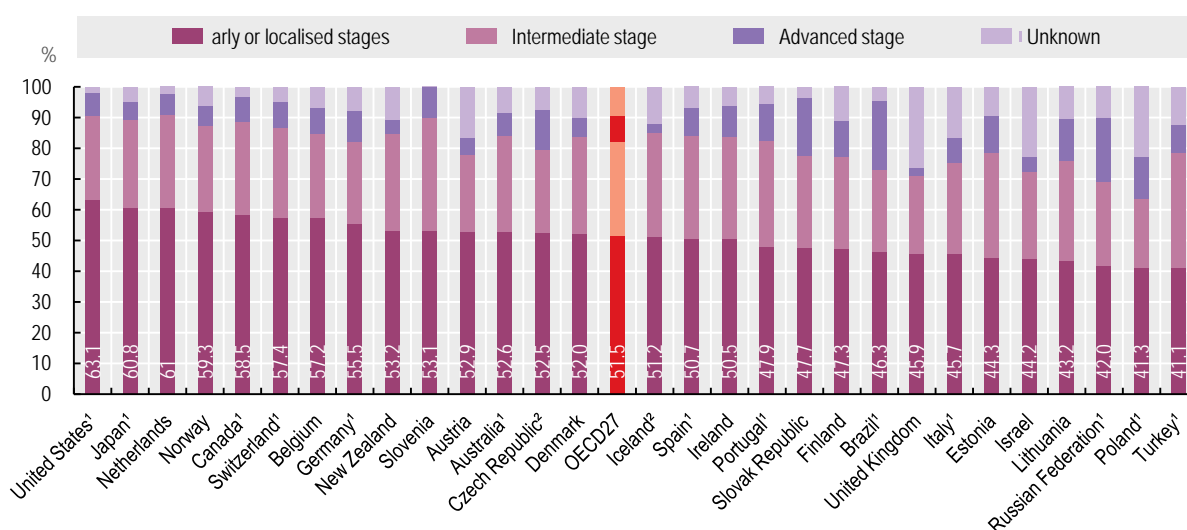
Σύμφωνα με την Διεθνή Έκθεση για τις νεοπλασίες, την GLOBOCAN του Διεθνούς Οργανισμού για την Έρευνα του Καρκίνου (IARC) που αποτελεί τμήμα του Παγκόσμιου

Οργανισμού Υγείας του Ο.Η.Ε, τα τελευταία στοιχεία που παρουσιάστηκαν για τον καρκίνο του μαστού σε παγκόσμιο επίπεδο είναι τα ακόλουθα:

Ο αριθμός των κρουσμάτων καρκίνου του μαστού για το έτος 2018, σύμφωνα με το Globocan είναι 2.088.849 περιστατικά (11,6%), η εκτιμώμενη θνησιμότητα είναι 626.679 θάνατοι (6,6%) και ο εκτιμώμενος αριθμός των επικρατέστερων περιπτώσεων παγκοσμίως, για τα επόμενα 5 χρόνια, αφορά τον καρκίνο του μαστού με 6.875.099 περιστατικά (15,7%).

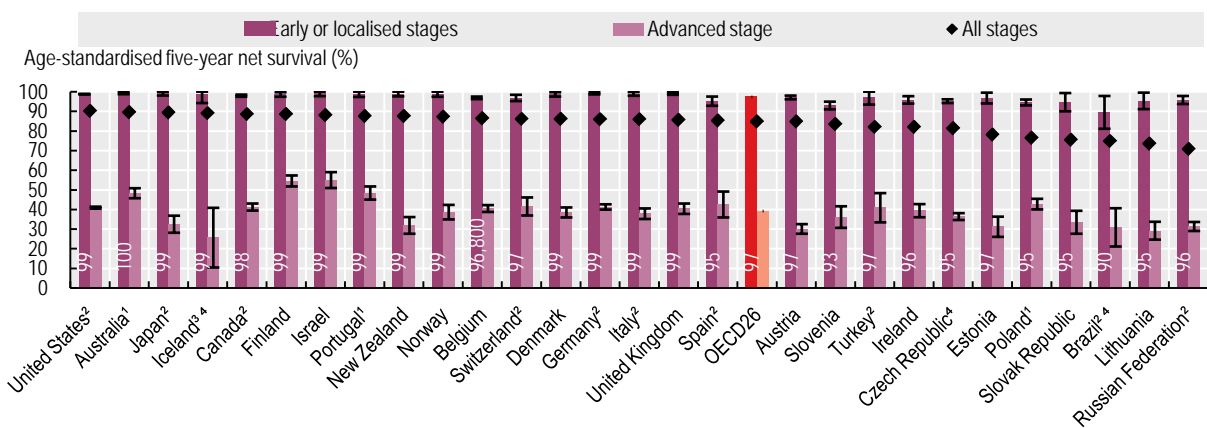
Ενώ η κατανομή του καρκίνου του μαστού σύμφωνα με τη σταδιοποίηση της διάγνωσης ανά χώρα φαίνεται στο επόμενο διάγραμμα.

Εικόνα 7 Κατανομή καρκίνου μαστού ανά στάδιο και ανά χώρα, 2010-2014



Πηγή: OECD Health Statistics 2019, OECD National Accounts, <https://doi.org/10.1787/888934016474>

Επιπλέον, παρουσιάζεται η απόλυτη πενταετής επιβίωση του καρκίνου του μαστού σύμφωνα με την σταδιοποίηση κατά τη διάγνωση.



Πηγή: OECD Health Statistics 2019, OECD National Accounts, <https://doi.org/10.1787/888934016493>

3.6 Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα

Η ανάγκη για την συστηματική καταγραφή, την ανάλυση και τη μελέτη του καρκίνου είναι ήδη γνωστή από το 1930. Στην Ελλάδα οι πρώτες προσπάθειες ξεκίνησαν το 1960, χωρίς όμως επιτυχία, ενώ το 1988 ιδρύθηκε το Εθνικό Αρχείο Νεοπλασιών (EAN) ως επίσημος μηχανισμός συστηματικής συλλογής και επεξεργασίας των πληροφοριών που σχετίζονται με τις νεοπλασίες στην Ελλάδα και οι οποίες προέρχονται από το δημόσιο και ιδιωτικό τομέα υγείας. Το EAN αποτελεί αρμοδιότητα του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ), σύμφωνα με το άρθρο 20 του Ν.3370/2005 περί “οργάνωσης και λειτουργίας των υπηρεσιών δημόσιας υγείας” και οι κύριοι στόχοι του είναι:

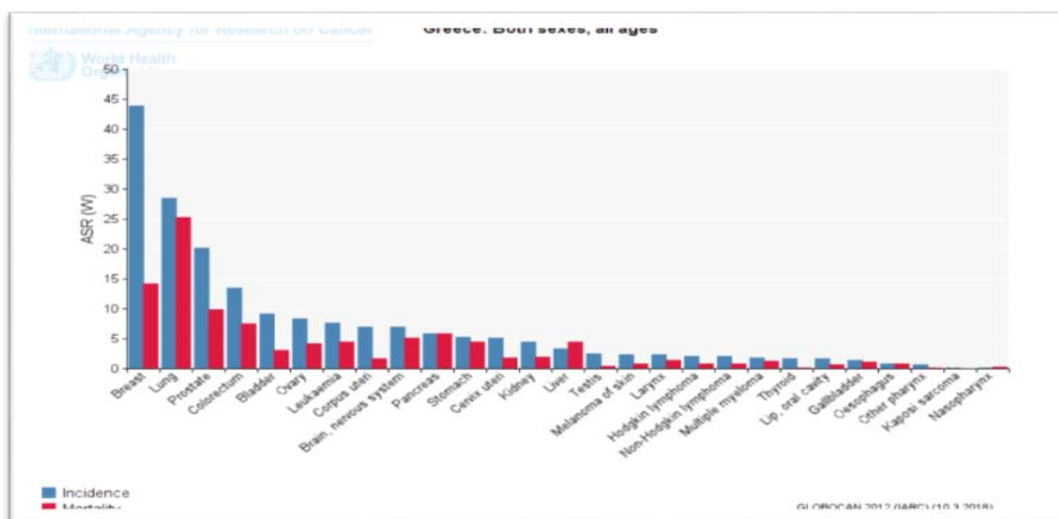
- Η συστηματική συλλογή δεδομένων της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από καρκίνο, η αποτύπωση της γεωγραφικής της κατανομής και η παρακολούθηση της διαχρονικής της εξέλιξης.
- Ο προσδιορισμός των πληθυσμιακών ομάδων που παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, η κατανομή των περιπτώσεων σύμφωνα με τη σταδιοποίηση της νόσου και η παρακολούθηση των ποσοστών επιβίωσης.
- Η αξιολόγηση των προγραμμάτων προσυμπτωματικού πληθυσμιακού ελέγχου.
- Η διεξαγωγή και προώθηση κλινικών και επιδημιολογικών (περιγραφικών και αναλυτικών) μελετών (www.eody.gov.gr).

Τα ακόλουθα στοιχεία προέρχονται από το “Globocan Project” της Διεθνούς Υπηρεσίας για την Έρευνα στον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer – IARC) του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), αφού είναι ό,τι πιο έγκυρο και επίσημο υπάρχει όσον αφορά τα στατιστικά στοιχεία για τον καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο. Στόχος του Globocan είναι η παροχή μιας σύγχρονης εκτίμησης της επίπτωσης, της θνησιμότητας καθώς και της επικράτησης των βασικών τύπων καρκίνου, σε εθνικό επίπεδο, για 184 χώρες παγκοσμίως.

Οι υπολογισμοί βασίζονται στο 2012, που είναι και η τελευταία διαθέσιμη χρονιά τέτοιας παγκόσμιας στατιστικής αποτύπωσης του καρκίνου. Από εκεί και πέρα, με μαθηματικά μοντέλα και εξειδικευμένους αλγόριθμους, αυτά τα νούμερα εφαρμόζονται στον πληθυσμό κάθε χώρας και παρουσιάζονται εκτιμήσεις για το 2016 ενώ ταυτόχρονα γίνεται και προσπάθεια για προβλέψεις για τα επόμενα χρόνια. Τα στοιχεία σε κάθε περίπτωση αφορούν ενήλικο πληθυσμό μόνο (ηλικίας 15 ετών και άνω).

Στην Ελλάδα το 2012 ο καρκίνος του μαστού ήταν ο πιο συχνά εμφανιζόμενος καρκίνος (Διάγραμμα 6).

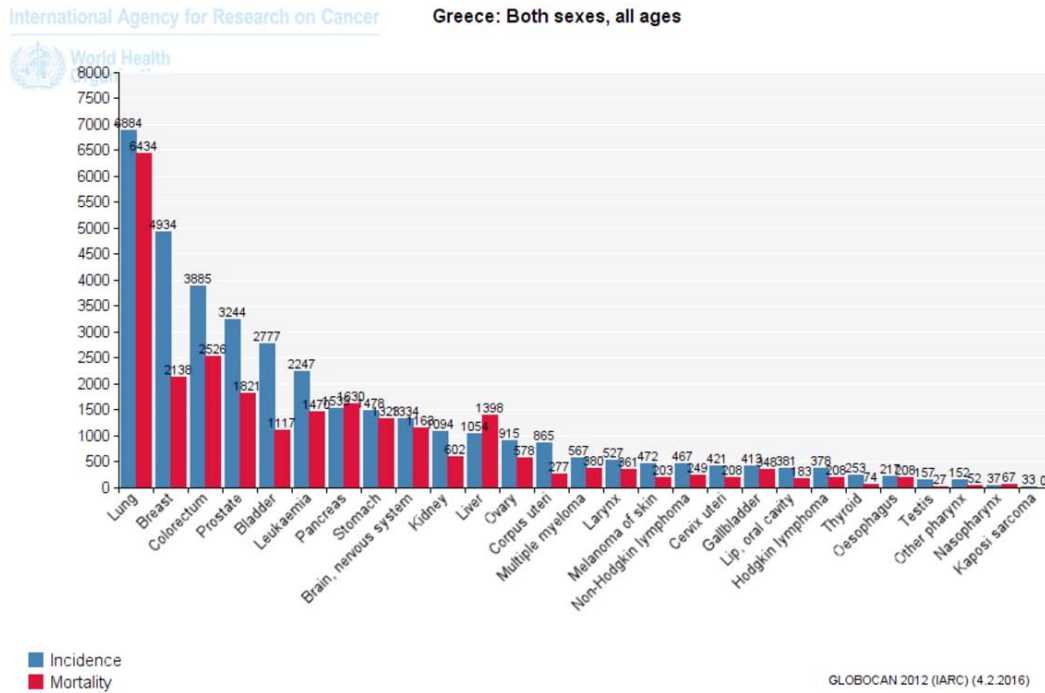
Διάγραμμα 6 Επίπτωση καρκίνου του μαστού για τα δύο φύλα, για όλες τις ηλικίες στην Ελλάδα, 2012



Πηγή: Globocan 2012

Στη συνέχεια όμως η κατάταξη αυτή άλλαξε (Διάγραμμα 7), όπου οι μπλε μπάρες απεικονίζουν τα νέα κρούσματα και οι κόκκινες μπάρες τους θανάτους. Ο καρκίνος του μαστού είναι ο δεύτερος σε συχνότητα τύπος καρκίνου (4.934 νέα κρούσματα και 2.138 θάνατοι το 2012).

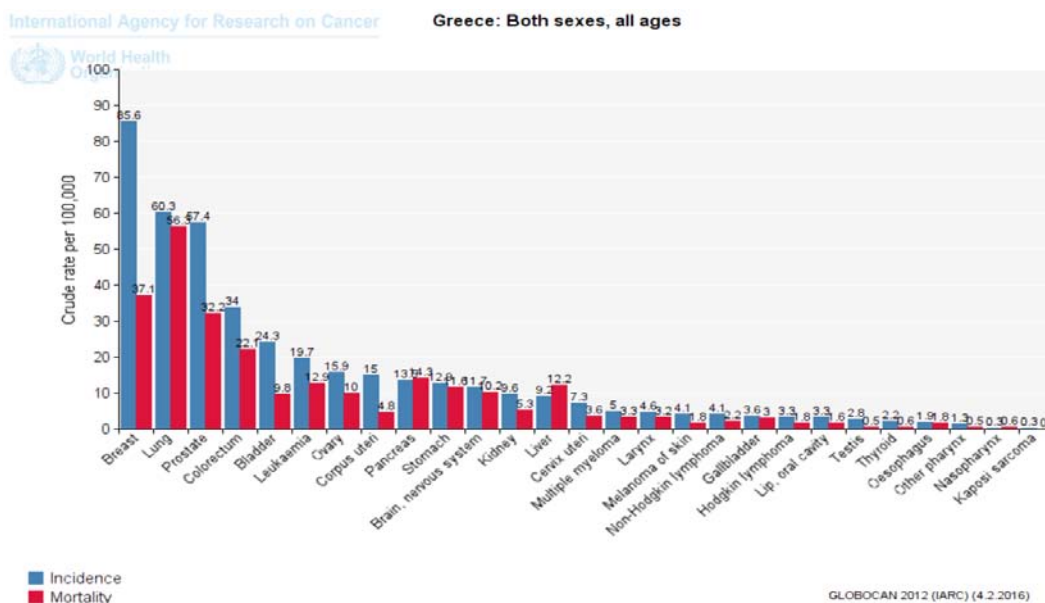
Διάγραμμα 7 Νέα κρούσματα καρκίνου του μαστού-Θάνατοι στην Ελλάδα, 2012



Πηγή: Globocan 2012

Στο επόμενο διάγραμμα (Διάγραμμα 8), δίνεται η ποσοστιαία απεικόνιση όλων των καρκίνων στην Ελλάδα ανά 100.000 πολίτες της χώρας, όπου ο καρκίνος του μαστού έχει την πρώτη θέση.

Διάγραμμα 8 Ποσοστά όλων των τύπων καρκίνου στην Ελλάδα, 2012



Πηγή: Globocan 2012

3.7 Παθολογία μαστού

Ο καρκίνος αποτελεί νόσο κατά την οποία κάποια κύτταρα μεταβάλλονται, αναπτύσσονται, και πολλαπλασιάζονται στο σώμα ανεξέλεγκτα. Τα κύτταρα αυτά γρήγορα σχηματίζουν μία διόγκωση ή μία μάζα στον ιστό, η οποία ονομάζεται όγκος και είναι δυνατό να διακριθεί σε καλοήγη και κακοήγη. Συνήθως ένας καλοήγης όγκος δεν είναι διηθητικός· αυτό σημαίνει ότι τα κύτταρα περιορίζονται από μία κάψα και δεν μπορούν να εξαπλωθούν και να φτάσουν σε άλλα όργανα και ιστούς. Σε περίπτωση κυττάρων μη-διηθητικού καρκίνου του μαστού, τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται μέσα στους πόρους και δεν διηθούν τον περιβάλλοντα λιπώδη και συνδετικό ιστό. Η πιο συνηθισμένη μορφή μη-διηθητικού καρκίνου του μαστού (συχνότητα 90%) είναι το καρκίνωμα in situ των πόρων (DCIS). Στις περισσότερες περιπτώσεις η χειρουργική επέμβαση αρκεί για την εξαίρεση του όγκου και τη αντιμετώπιση του προβλήματος.

Το κύριο χαρακτηριστικό του κακοήθους καρκίνου είναι η εξάπλωσή του από ένα μέρος του σώματος σε άλλο, και οι νέοι αυτοί καρκινικοί σχηματισμοί καλούνται μεταστάσεις. Σε περίπτωση διηθητικού καρκίνου του μαστού, τα κύτταρα περνούν το τοίχωμα των πόρων και των λοβίων και διηθούν τον περιβάλλοντα λιπώδη και συνδετικό ιστό. Ο καρκίνος μπορεί ακόμη να διηθήσει τους λεμφαδένες ή άλλα όργανα χωρίς να είναι μεταστατικός (χωρίς να εξαπλώνεται).

3.8 Παράγοντες κινδύνου

Υπάρχει ποικιλία παραγόντων που επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μία γυναίκα, χωρίς αυτό να σημαίνει πως η ύπαρξη ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου συνδέεται απαραίτητα με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Ορισμένοι από τους παράγοντες αυτούς δεν μπορούν να ελεγχθούν, όπως είναι το οικογενειακό ιστορικό και οι γενετικοί παράγοντες ενώ υπάρχουν άλλοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του τρόπου διαβίωσης, που μπορούν να τροποποιηθούν ώστε να ελαττωθεί ο κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου.

Ηλικία

Όσο αυξάνεται η ηλικία της γυναίκας τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνος εκδήλωσης καρκίνου του μαστού. Οι περισσότερες γυναίκες με καρκίνο του μαστού είναι μεταξύ 40 και 50 ετών, όμως νεαρές γυναίκες μπορούν επίσης να προσβληθούν από καρκίνο του μαστού, γυναίκες κάτω των 35 ετών διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού σε ποσοστό λιγότερο από 5%.

Γενετική

Η συσχέτιση ορισμένων γονιδίων με τον καρκίνο του μαστού είναι πλέον αποδεδειγμένη. Μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά προκαλούν αύξηση της κυτταρικής ανάπτυξης και αναπαραγωγής, οι οποίες οδηγούν με τη σειρά τους στο σχηματισμό διόγκωσης και σε πιο επιθετικά ογκοκύτταρα. Μεταλλάξεις στα ογκοκατασταλτικά γονίδια όπως το p53, το BRCA1 (γονίδιο 1 καρκίνου του μαστού) και το BRCA2 (γονίδιο 2 καρκίνου του μαστού) αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης τόσο καρκίνου του μαστού όσο και καρκίνου των ωοθηκών (Hendenfak IA., Ringner M., et al. 2002). Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν, ότι γυναίκες σε πρώιμα στάδια καρκίνου του μαστού που βρίσκονται θετικές για τη μετάλλαξη του γονιδίου p53 τείνουν να έχουν χειρότερη πρόγνωση έκβασης του καρκίνου του μαστού σε σχέση με τις γυναίκες που δε φέρουν το μεταλλαγμένο γονίδιο (www.imaginis.com).

Ο HER2 (υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) είναι ένα άλλο γονίδιο που ενέχεται στην εκδήλωση καρκίνου του μαστού. Η υπερ-έκφραση της πρωτεΐνης HER2 επηρεάζει τον καρκίνο του μαστού σε ποσοστό 25-30%.

Ατομικό ιστορικό

Η εμφάνιση καρκίνου του μαστού στον ένα μαστό αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης καρκίνου του μαστού στον άλλο μαστό. Επίσης, οι γυναίκες που έχουν παρουσιάσει καλοήθειες μη-καρκινικές καταστάσεις ή η άτυπη υπερπλασία (AH) ενδέχεται να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης καρκίνου του μαστού. Ακόμη, η έκθεση σε ακτινοβολία κατά την παιδική ηλικία, σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Έμμηνος ρύση

Πρώιμη έμμηνος ρύση (πριν την ηλικία των 12 ετών) και καθυστερημένη εμμηνόπαυση (μετά την ηλικία των 50 ετών) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Αλκοόλ

Καθημερινή κατανάλωση δύο έως πέντε αλκοολούχων ποτών αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Κάπνισμα

Υπάρχουν μελέτες που υποδηλώνουν συσχέτιση του καπνίσματος με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου, αλλά οι μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινιστεί και αποσαφηνιστεί.

Μία μελέτη βασισμένη σε 78.206 γυναίκες, οι οποίες παρακολουθούνταν από το 1982 έως το 1996, έδειξε μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που άρχισαν να καπνίζουν σε μικρές ηλικίες (πριν τα 17 έτη). Επίσης, τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι το παθητικό κάπνισμα δεν σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού (Egan KM., Stampfer MJ., et al. 2002).

Διατροφή

Η διατροφικές συνήθειες μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στην εκδήλωση καρκίνου του μαστού. Γενικά, η διατροφή πρέπει να είναι πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, και φτωχή σε πολυακόρεστα και κεκορεσμένα λίπη κρεάτων για τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης καρκίνου του μαστού.

Η σχέση μεταξύ βάρους και καρκίνου του μαστού είναι αμφιλεγόμενη. Ποικίλες μελέτες έχουν δείξει ότι παχύσαρκες γυναίκες, των οποίων το βάρος αυξήθηκε στην ενήλικη ζωή τους, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού, ενώ γυναίκες οι οποίες ήταν παχύσαρκες από την παιδική ηλικία δεν παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT)

Η HRT δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού, τουλάχιστον όσον αφορά στις γυναίκες που βρίσκονται υπό αγωγή με οιστρογόνα για διάστημα μικρότερο των πέντε ετών και που λαμβάνουν δόση μικρότερη από 0,625 mg την ημέρα.

Η χρήση οιστρογόνων και προγεστερόνης έχει συσχετιστεί με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα περισσότερα αντισυλληπτικά χάπια περιέχουν οιστρογόνα, ο ρόλος των οποίων στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού έχει καταδειχτεί ποικιλοτρόπως. Παρ' όλα αυτά, οι μελέτες που αφορούν στη συσχέτιση καρκίνου του μαστού και αντισυλληπτικών χαπιών δεν έχουν συμπεράνει κάποια ισχυρή αλληλεπίδραση και φαίνεται πως η χρήση των εν λόγω χαπιών δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Καρβέλας, 1995).

Έκθεση του στήθους σε ακτινοβολία

Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, ενώ στην κατηγορία αυτή δεν συγκαταλέγεται η ακτινοβολία που δέχεται ο μαστός κατά τη διενέργεια της μαστογραφίας, αφού η δόση είναι πάρα πολύ χαμηλή και άνευ σημασίας.

Προηγούμενος καρκίνος της μήτρας ή των ωοθηκών

Στοιχεία υποδηλώνουν πως γονιδιακές μεταλλάξεις που προκαλούν καρκίνο των ωοθηκών και της μήτρας μπορούν να προκαλέσουν κακοήγη νεοπλασία και στο μαστό.

Άτυπη υπερπλασία ή άλλη προ-κακοήθης κατάσταση

Μολονότι δεν είναι όλες οι αλλοιώσεις ή όγκοι στο στήθος κακοήθεις και καρκινικοί, ορισμένες προετοιμάζουν το έδαφος για την εμφάνιση παθογόνων καρκινικών κυττάρων και καρκίνου στην ευρύτερη περιοχή του μαστού.

3.9 Διάγνωση

Σήμερα, ο καρκίνος του μαστού δεν προλαμβάνεται πρωτογενώς, γιατί δεν είναι γνωστός ο παράγοντας δημιουργίας του αλλά αντιμετωπίζεται δευτερογενώς με έγκαιρη διάγνωση, πρόληψη και θεραπεία. Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει την αυτοεξέταση, την κλινική εξέταση από ιατρό και τη μαστογραφία.

Υπάρχουν τέσσερις διαγνωστικές μέθοδοι:

1. **Κλινική εξέταση:** Η φυσική εξέταση των μαστών και των γειτονικών λεμφαδένων περιλαμβάνει επισκόπηση και ψηλάφηση από γιατρό, ενώ σωτήρια έχει αποδειχθεί και η συχνή ψηλάφηση από τις ίδιες τις γυναίκες.
2. **Ακτινολογική εξέταση:** Αυτή περιλαμβάνει τη διεξαγωγή ακτινογραφίας, (μαστογραφία), και υπερηχογραφικό έλεγχο των μαστών και των γειτονικών λεμφαδένων. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να χρειαστεί μαγνητική μαστογραφία, (MRI) των μαστών, ειδικά σε νεαρές γυναίκες με πυκνό μαστικό ιστό, γυναίκες με μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA, και γυναίκες με εμφυτεύματα σιλικόνης. Η MRI συνιστάται, επίσης, όταν καρκινικά κύτταρα ανιχνεύονται σε έναν ύποπτο μασχαλιαίο λεμφαδένα, αλλά στη μαστογραφία δεν εντοπίζεται όγκος, ή όταν υπάρχει υποψία πολλών όγκων. Επιπρόσθετη διερεύνηση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί με ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα κοιλίας και σπινθηρογράφημα οστών, ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο απομακρυσμένης διασποράς της νόσου, γνωστή και ως μετάσταση.
3. **Ιστολογική εξέταση:** Είναι η εργαστηριακή εξέταση του μαστού και του ιστού του όγκου αφού αφαιρεθεί δείγμα από τον όγκο. Η διαδικασία αυτή λέγεται βιοψία. Αυτή η εργαστηριακή εξέταση θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και θα δώσει περισσότερες πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά του όγκου. Η βιοψία πραγματοποιείται από το γιατρό με μια βελόνα, συχνά με τη βοήθεια υπερηχογράφου που οδηγεί τη βελόνα στον όγκο. Αφού εισέλθει η βελόνα στον ιστό, αφαιρείται ένα δείγμα. Ανάλογα με τη βελόνα που θα χρησιμοποιηθεί, ονομάζεται είτε παρακέντηση με λεπτή βελόνη ή βιοψία. Μια δεύτερη ιστολογική εξέταση θα πραγματοποιηθεί αργότερα, κατά την εξέταση του όγκου και των λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν στο χειρουργείο.

Τα είδη των βιοψιών που διενεργούνται είναι τα παρακάτω:

1. **Κυτταρολογική βιοψία:** Γίνεται με μια λεπτή βελόνα (FNA - Fine Needle Aspiration Biopsy) που προσαρμόζεται σε μια σύριγγα και επιτρέπει την αναρρόφηση κυττάρων από την ύποπτη περιοχή του μαστού.
2. **Ιστολογική βιοψία:** η βελόνα σε αυτή την περίπτωση είναι μεγαλύτερη, απαιτείται τοπική αναισθησία και τομή και το υλικό που μελετάται είναι ιστολογικό.



3. **Στερεοτακτική βιοψία:** η λήψη του ιστολογικού υλικού γίνεται με την καθοδήγηση ειδικών μηχανημάτων
4. **Ανοιχτή χειρουργική βιοψία:** η ταυτοποίηση της φύσης της ύποπτης περιοχής γίνεται με ταχεία βιοψία κατά τη διάρκεια του χειρουργείου πριν την αφαίρεση του όγκου.



3.10 Σταδιοποίηση

Οι γιατροί προκειμένου να εκτιμήσουν τους κινδύνους και την πρόγνωση χρησιμοποιούν την σταδιοποίηση σε συνδυασμό με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τον τύπο του καρκίνου. Η ταξινόμηση γίνεται κατά TNM (T= μέγεθος πρωτοπαθούς όγκου, N= προσβολή μασχαλιαίων λεμφαδένων, M= παρουσία ή όχι μεταστάσεων).

Ο συνδυασμός του μεγέθους του όγκου και της διήθησης σε γειτονικούς ιστούς, η διήθηση των λεμφαδένων και η ύπαρξη μεταστάσεων ή η διασπορά της νόσου σε άλλα όργανα, θα κατατάξουν τον καρκίνο σε ένα από τα παρακάτω στάδια:

Πίνακας 2 Σταδιοποίηση καρκίνου του μαστού

Στάδιο	Ορισμός	
Στάδιο 0	Περιορισμός του όγκου στην θέση της αρχικής του εμφάνισης. Είναι πρώιμο στάδιο και θεωρείται ιάσιμο αν ανιχνευθεί εγκαίρως.	
Στάδιο I	Διάμετρος όγκου ≤ 2 εκ. Το στάδιο I χωρίζεται σε στάδιο Ia (δεν υπάρχει εξάπλωση στους λεμφαδένες) και Ib (οι λεμφαδένες παρουσιάζουν καρκινικά στοιχεία μεγέθους 0,2χλ. έως 2χλ.). Θεωρείται ιάσιμο στάδιο και με καλή πρόγνωση.	
Στάδιο II	<p>Αύξηση του όγκου αλλά η εντόπισή του περιορίζεται στο στήθος και υπάρχει εξάπλωση μόνο στους παρακείμενους λεμφαδένες. Το στάδιο II χωρίζεται στα εξής στάδια:</p> <p>IIa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχει όγκος και λιγότεροι από 4 λεμφαδένες εμφανίζουν καρκινικά στοιχεία. • Διάμετρος όγκου ≤ 2 εκ και λιγότεροι από 4 λεμφαδένες εμφανίζουν καρκινικά στοιχεία. • Όγκος διαμέτρου 2-5εκ και απουσία καρκινικών στοιχείων στους λεμφαδένες. <p>IIb</p> <ul style="list-style-type: none"> • Όγκος διαμέτρου 2-5εκ και εξάπλωση σε λιγότερο από 4 λεμφαδένες. • Διάμετρος όγκου ≥ 5εκ χωρίς μετάσταση στους λεμφαδένες. 	

<p>Στάδιο III</p>	<p>Επέκταση του όγκου πέρα από το σημείο της πρωτοπαθούς εντόπισης χωρίς όμως να έχει επεκταθεί σε παρακείμενα όργανα. Διακρίνεται στα εξής στάδια:</p> <p>IIIα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχει όγκος ή όγκος οποιασδήποτε διαμέτρου και οι παρακείμενοι λεμφαδένες εμφανίζουν καρκινικά στοιχεία. • Διάμετρος όγκου περίπου 5εκ και προσβεβλημένοι λεμφαδένες. • Διάμετρος όγκου > 5εκ και 4-9 προσβεβλημένοι μασχαλιαίοι λεμφαδένες ή κάτω ή πάνω από την κλείδα. <p>IIIβ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διάμετρος όγκου οποιοδήποτε μεγέθους και διήθηση στο θωρακικό τοίχωμα ή δέρμα του μαστού με ενδείξεις διογκωμένης φλεγμονής ή έλκη και ανίχνευση περισσότερων από 10 διηθημένων λεμφαδένων. <p>IIIγ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διάμετρος όγκου οποιοδήποτε μεγέθους και διηθημένοι λεμφαδένες στην περιοχή του του οστού του τραχήλου. Το στάδιο αυτό διακρίνεται σε εγχειρήσιμο και μη. 	
<p>Στάδιο IV</p>	<p>Ο καρκίνος έχει κάνει μεταστάσεις σε άλλα όργανα του σώματος, πιο συχνά στα οστά, τους πνεύμονες, το ήπαρ ή τον εγκέφαλο.</p>	

Πηγή: European Society for Medical Oncology (www.esmo.org)

Αποτελέσματα βιοψίας

Η αρχική βιοψία του όγκου πραγματοποιείται εργαστηριακά και το αποτέλεσμα της εξέτασης περιγράφεται στην ιστολογική έκθεση. Μια δεύτερη ιστολογική εξέταση πραγματοποιείται στους ιστούς του όγκου και των λεμφαδένων που αφαιρούνται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Η τελευταία είναι μείζονος σημασίας προκειμένου να επιβεβαιώσει τα

αποτελέσματα της αρχικής βιοψίας, αλλά και προκειμένου να δώσει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον τύπο του καρκίνου και για να γίνει η σταδιοποίηση. Τα αποτελέσματα της εξέτασης της βιοψίας πρέπει να περιλαμβάνουν τα εξής:

- **Ιστολογικό τύπο:** Ο προσδιορισμός του ιστολογικού τύπου βασίζεται στον τύπο των κυττάρων που συνθέτουν τον όγκο. Τα καρκινικά κύτταρα σχηματίζονται σε ιστούς του μαστού, με συνηθέστερες εντοπίσεις στους πόρους και τα λοβία. Οι κύριοι ιστολογικοί τύποι του καρκίνου του μαστού είναι το πορογενές καρκίνωμα και το λοβιακό καρκίνωμα. Η ιστολογική εξέταση θα κατατάξει, επίσης, τον όγκο σε διηθητικό ή μη-διηθητικό (in situ).
- **Βαθμό διαφοροποίησης:** Βάσει της ετερογένειας των καρκινικών κυττάρων, τη συχνότητα της κυτταρικής διαίρεσης και της αρχιτεκτονικής δομής του ιστού μπορεί να γίνει ο προσδιορισμός του βαθμού διαφοροποίησης. Δηλαδή ένας καλά διαφοροποιημένος όγκος (grade 1) έχει διατηρημένη αρχιτεκτονική δομή, χαμηλή ετερογένεια των κυττάρων και λίγες μιτώσεις, ενώ ένας αδιαφοροποίητος όγκος (grade 3) έχει απώλεια της αρχιτεκτονικής δομής, υψηλή ετερογένεια των κυττάρων και πολλές μιτώσεις. Όσο χαμηλότερος είναι ο βαθμός διαφοροποίησης, τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση.
- **Κατάσταση του υποδοχέα HER2:** Ο HER2 υποδοχέας είναι μια πρωτεΐνη της κυτταρικής επιφάνειας που είναι παρούσα περίπου στο 20% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Η υπερέκφραση του HER2 στη επιφάνεια του HER2 θετικού καρκινικού κυττάρου μπορεί να προκαλέσει την ταχύτερη ανάπτυξη και διαίρεσή του. Η έκφραση του HER2 στον καρκινικό ιστό μπορεί να εκτιμηθεί με διάφορες εξετάσεις, όπως με ανοσοϊστοχημεία (IHC), με φθορίζοντα in situ υβριδισμό (FISH) ή με χρωμογονικό in situ υβριδισμό (CISH). Ένας καρκίνος είναι HER2 θετικός όταν το αποτέλεσμα της IHC είναι 3+, ή το αποτέλεσμα του FISH ή CISH είναι θετικό, όπως αναφέρεται στην ιστολογική έκθεση. Πριν να είναι διαθέσιμη η στοχοποιημένη αντι-HER2 θεραπεία, οι HER2 θετικοί καρκίνοι είχαν πιο επιθετική συμπεριφορά σε σύγκριση με τους άλλους καρκίνους.
- **Υπογραφή πολυγονιδιακής έκφρασης :** Η ποσοτικοποίηση της έκφρασης ενός συνόλου διακριτών γονιδίων που εκφράζονται στον όγκο μπορεί, επίσης, να πραγματοποιηθεί στην βιοψία. Αυτή η ανάλυση της πολυγονιδιακής υπογραφής μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής και της πιθανότητας να ωφεληθεί ο ασθενής από τη χημειοθεραπεία.
- **Δείκτης επισήμανσης Ki-67:** η Ki-67 είναι μια πρωτεΐνη που εντοπίζεται στους πυρήνες των κυττάρων όταν αυτοί διαιρούνται, αλλά όχι όταν είναι σε ηρεμία. Ο δείκτης αυτός αποτελεί μια μέθοδο προκειμένου να εκτιμηθεί το επίπεδο πολλαπλασιασμού του όγκου. Ταχέως πολλαπλασιαζόμενοι όγκοι αναπτύσσονται γρηγορότερα και έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με βραδέως πολλαπλασιαζόμενους όγκους, αλλά την ίδια στιγμή, οι όγκοι με υψηλά επίπεδα πολλαπλασιασμού είναι πιο ευαίσθητοι στη χημειοθεραπεία.

Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι οι δοκιμασίες που καθορίζουν την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων και του HER2 μπορεί να δώσουν εσφαλμένα αποτελέσματα. Καμία δοκιμασία από αυτές που είναι διαθέσιμες μέχρι σήμερα για τη ταυτοποίηση της κατάστασης του HER2 δεν είναι απόλυτα αξιόπιστη. Επιπλέον, είναι πιθανό το κομμάτι του όγκου που εξετάζεται να κατατάξει τον όγκο σαν HER2 αρνητικό, αλλά η εξέταση ενός άλλου μέρους του όγκου να τον κατατάξει σαν HER2 θετικό. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο, αυτές οι αναλύσεις θα πρέπει να γίνονται όχι μόνο στο υλικό της βιοψίας αλλά και στον ιστό του όγκου που αφαιρείται κατά το χειρουργείο.

Ένα άλλο πολύ σημαντικό μέρος της ιστολογικής εξέτασης μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου είναι να ελεγχθεί αν ο όγκος έχει αφαιρεθεί πλήρως. Αυτό γίνεται εκτιμώντας εάν τα μικροσκοπικά άκρα του όγκου περιβάλλονται πλήρως από φυσιολογικό ιστό. Αυτό μπορεί να αναφερθεί σαν αρνητικά όρια εκτομής (εννοώντας ότι είναι πολύ πιθανό να έχει αφαιρεθεί όλος ο όγκος) ή σαν θετικά όρια εκτομής (εννοώντας ότι είναι πολύ πιθανό να μην έχει αφαιρεθεί όλος ο όγκος).

3.11 Πρόληψη

3.11.1 Πρωτογενής πρόληψη Ca μαστού

Η πρωτογενής πρόληψη αφορά τη λήψη των μέτρων εκείνων που θα μειώσουν την έκθεση ή θα περιορίσουν τις συνέπειες της έκθεσης του ατόμου σε παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Σχετικά με τον καρκίνο τέτοιοι παράγοντες μπορεί να αποτελούν κίνητρο για την καρκινογένεση ή να ενθαρρύνουν την διαδικασία αυτή. Τα μέτρα πρωτογενούς πρόληψης του καρκίνου του μαστού θα πρέπει να συμβάλλουν τόσο στη βελτίωση της γενικότερης υγείας όσο και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ατόμου (Ζαφράκας Μ., 2009).

Οι παράγοντες που συσχετίζονται επιδημιολογικά με τον καρκίνο του μαστού, μπορούν να διακριθούν σε “εξωγενείς” και “ενδογενείς”. Οι εξωγενείς προέρχονται από το εξωτερικό περιβάλλον (Πίνακας 3), ενώ οι ενδογενείς από τον ίδιο τον οργανισμό του ασθενούς (Πίνακας 4).

Πίνακας 3 Εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού

Αύξηση του κινδύνου	Μείωση του κινδύνου
<ul style="list-style-type: none">• Έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία	<ul style="list-style-type: none">• Πρώιμη αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή
<ul style="list-style-type: none">• Κάπνισμα	<ul style="list-style-type: none">• Βιταμίνη Α και ρετινοειδή
<ul style="list-style-type: none">• Κατανάλωση οινοπνεύματος	<ul style="list-style-type: none">• Ελαιόλαδο
<ul style="list-style-type: none">• Μακροχρόνια λήψη αντισυλληπτικών δισκίων από νεαρή ηλικία	<ul style="list-style-type: none">• Σόγια
<ul style="list-style-type: none">• Ορμονική θεραπεία στην εμμηνόπαυση (συνδυασμός οιστρογόνου και προγεστερόνης)	<ul style="list-style-type: none">• Σωματική άσκηση

Έτσι, οι άξονες γύρω από τους οποίους κινούνται οι στόχοι της πρωτογενούς πρόληψης είναι οι ακόλουθοι:

- η ελαχιστοποίηση της έκθεσης του ατόμου σε εξωγενείς παράγοντες, που αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης και
- η τροποποίηση διάφορων ενδογενών παραγόντων, κυρίως ορμονικών παραμέτρων και παραγόντων που σχετίζονται με την αναπαραγωγή (Ζαφρακας Μ, 2009).

Πίνακας 4 Ενδογενείς παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού

Αύξηση του κινδύνου	Μείωση του κινδύνου
Προχωρημένη ηλικία	Καθυστερημένη έναρξη εμμήνου ρύσεως
Πρώιμη έναρξη εμμήνου ρύσεως	Πρώιμη εμμηνόπαυση
Καθυστερημένη εμμηνόπαυση	Παχυσαρκία πριν την εμμηνόπαυση
Παχυσαρκία μετά την εμμηνόπαυση	Έμμηνος ρύση σε μη τακτά χρονικά διαστήματα με μεγάλα μεσοδιαστήματα
Οικογενειακό ιστορικό	Μητρικός θηλασμός
Μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2	
Τυπική/άτυπη υπερπλασία, σκληρυντική αδένωση, Ca in situ	

3.11.2 Δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού

Στη δευτερογενή πρόληψη περιλαμβάνεται η λήψη των κατάλληλων μέτρων από τους φορείς υγειονομικής περίθαλψης που θα επιτρέψουν είτε την πρώιμη διάγνωση προκαρκινικών καταστάσεων είτε τη διάγνωση του καρκίνου σε αρχικά στάδια κάτι που αναφέρεται επίσης και ως “προληπτικός πληθυσμιακός έλεγχος” ή “μαζικός ασυμπτωματικός πληθυσμιακός

έλεγχος” ή “screening”. Η πρόωπη και έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού εκτός από το ότι μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της θνησιμότητας, επιτρέπει σε μεγάλο βαθμό την εφαρμογή λιγότερο επιθετικών μορφών θεραπείας με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της νοσηρότητας και την καλύτερη ποιότητα ζωής .

Εκτός από την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη υπάρχει και η τριτογενής, η οποία περιλαμβάνει την πρόωπη και έγκαιρη διάγνωση των υποτροπών της νόσου κατά την παρακολούθηση του ασθενούς (follow-up).

Η βασική μέθοδος της δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του μαστού στο γενικό πληθυσμό είναι η μαστογραφία. Η μαστογραφία αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκείνη που επιτρέπει την αξιόπιστη ανίχνευση παθολογικών μικροαποτιτανώσεων στο μαστό. Υπολογίζεται, ότι παθολογικές μικροαποτιτανώσεις παρατηρούνται περίπου στο 30-40% του συνόλου των διηθητικών καρκινωμάτων και σε ως και 90% των καρκινωμάτων in situ του μαστού. Είναι εμφανές ότι η μαστογραφία δύναται να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη μείωση της θνησιμότητας από τη συγκεκριμένη νόσο.

Έχει υπολογιστεί ότι ο συστηματικός προληπτικός έλεγχος με μαστογραφία μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού έως και 30-50%. Αυτό οφείλεται στο ότι, επιτρέπει την ανίχνευση του καρκινώματος in situ και στο ότι η διάγνωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού γίνεται σε πρωιμότερα στάδια από ότι με άλλες μεθόδους. Γενικά, ο δυτικός κόσμος έχει αποδεχτεί την αξία της μαστογραφίας ως μέθοδο δευτερογενούς πρόληψης και προτείνεται να πραγματοποιείται σε όλες τις γυναίκες ηλικίας 50-70 ετών σε ετήσια βάση, ενώ για τις ηλικίες 40-50 δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το μεσοδιάστημα ανάμεσα σε δύο μαστογραφίες. Οι λόγοι για αυτό είναι κατά βάση πολιτικοοικονομικοί και όχι επιστημονικοί, δεδομένου ότι η προληπτική μαστογραφία σε ετήσια βάση σε γυναίκες 40-50 ετών αποδεδειγμένα μειώνει τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού, ανεξάρτητα από το όποιο κόστος για το σύστημα υγείας. Έτσι, σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας κατά του Καρκίνου (American Cancer Society-ACS), του Αμερικανικού Κολλεγίου Ακτινολογίας (American College of Radiology-ACR) και του Αμερικανικού Εθνικού Ινστιτούτου κατά του Καρκίνου (National Cancer Institute-NCI), όλες οι γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε προληπτική μαστογραφία σε μεσοδιαστήματα ενός έτους.

Η μαστογραφία ως διαγνωστική μέθοδος έχει ευαισθησία περίπου 90%. Έτσι, έχει υπολογιστεί ότι με την ετήσια διενέργεια προληπτικής μαστογραφίας θα ανιχνευθούν περίπου το 20% των καρκίνων του μαστού, ενώ με μεσοδιαστήματα δύο ετών, το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 35-40% (Ζαφράκας Μ, 2009).

Ο χαμηλός επιπολασμός της νόσου σε νεαρές γυναίκες είναι ένας από τους λόγους που καθιστούν την μαστογραφία αναγκαία μετά την ηλικία των 40 ετών. Η μαστογραφία θα πρέπει κατ' εξαίρεση να πραγματοποιείται σε μικρότερη ηλικία στις παρακάτω περιπτώσεις:

1) Όταν πρόκειται για τη λεγόμενη “μαστογραφία αναφοράς”, που συνιστάται να γίνεται στο γενικό πληθυσμό στην ηλικία των 35 ετών, ώστε να αποτελέσει το μέτρο σύγκρισης για τις επόμενες μαστογραφίες.

2) Όταν υπάρχουν κλινικά ευρήματα, οπότε η μαστογραφία πραγματοποιείται για διαγνωστικούς λόγους.

3) Όταν πρόκειται για γυναίκες με αποδεδειγμένο οικογενή καρκίνο μαστού/ωοθηκών, οπότε ο ετήσιος προληπτικός μαστογραφικός έλεγχος θα πρέπει να ξεκινά σε νεότερη ηλικία.

Τα πλεονεκτήματα της ψηφιακής μαστογραφίας είναι τα εξής: α) εκμηδένιση διαφόρων εξωγενών παραγόντων, όπως είναι η σκόνη στα κλασικά φιλμ μαστογραφίας, β) δυνατότητα ψηφιακής αρχειοθέτησης και μετάδοσης των εικόνων σε χαμηλό κόστος, γ) ο χρόνος συμπίεσης του μαστού είναι μικρότερος, γεγονός που καθιστά την εξέταση πιο αποδεκτή από την εξεταζόμενη, δ) δυνατότητα απεικόνισης σε μεγέθυνση, χωρίς την ανάγκη λήψης νέας εικόνας, ε) μεγαλύτερη ευκρίνεια στην απεικόνιση του δέρματος, και σε μαστούς με προθέσεις σιλικόνης, στ) ανίχνευση βλαβών με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή (Computed Aided Detection – CAD) και ζ) ψηφιακή επεξεργασία της εικόνας (τομοσύνθεση).

3.12 Συμπτώματα

Κάποια από τα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τον καρκίνο του μαστού είναι τα εξής:

- Εξόγκωμα ή σκλήρυνση στην περιοχή του μαστού ή και της μασχάλης-ψηλαφητό ανώδυνο ογκίδιο ή μάζα
- Διόγκωση μασχαλιαίων λεμφαδένων,
- Έκκριση υγρών από τη θηλή,
- Εσοχή δέρματος, δηλαδή έλξη του δέρματος ή της θηλής προς το εσωτερικό του μαστού,
- Ερυθρότητα, ευαισθησία ή πόνοι στο στήθος,
- Δέρμα μαστού με υφή "φλούδας πορτοκαλιού",
- Ασυμμετρία μαστών,
- Ανεστραμμένη θηλή

Σημειολογικά στοιχεία:

- Ψηλαφητή ανώδυνη μάζα,
- Ψηλαφητοί μασχαλιαίοι ή υπερκλείδιοι αδένες,
- Διάταση φλεβών,
- Φλεγμονώδες καρκίνος του μαστού: Διάχυτη σκληρία, ερυθρότητα, οίδημα

Σε αρχικό στάδιο ο καρκίνος του μαστού είναι ασυμπτωματικός. Σε μεταγενέστερο στάδιο μπορεί να παρουσιαστεί ψηλαφητό μόρφωμα, εισολκή ή έκκριμα ή αλλαγή του χρώματος του δέρματος. Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου συχνή είναι η εμφάνιση θερμού και ερυθρού μαστού (φλεγμονώδης καρκίνος), πόνου στα οστά και μεγάλης διόγκωσης.

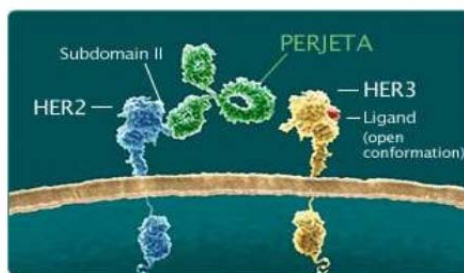
3.13 Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου συνήθως αφορά την χειρουργική εκτομή του όγκου. Η μετεγχειρητική θεραπεία, βασιζόμενη κυρίως στα στοιχεία που θα προκύψουν από την ιστολογική έκθεση, μπορεί να περιλαμβάνει χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και ορμονοθεραπεία. Κάποια από τα στοιχεία που καθορίζουν την την επιλογή της μετεγχειρητικής θεραπείας είναι η διαφοροποίηση του όγκου, το μέγεθος, η ύπαρξη θετικών ορμονικών υποδοχέων, το αποτέλεσμα της εξέτασης του Her2/neu και η γενικότερη κατάσταση της υγείας.

- **Χημειοθεραπεία:** στοχεύει στην καταστροφή εκείνων των κυττάρων που ανιχνεύονται σε απομακρυσμένες περιοχές από την πρωτοπαθή εντόπιση. Αφορά την ενδοφλέβια συνήθως χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων, σε κύκλους θεραπειών χωρίς να απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο. Επειδή οι δυσάρεστες παρενέργειες είναι συνήθεις και έντονες, σήμερα αυτές περιορίζονται με τη συγχορήγηση βοηθητικών φαρμακευτικών σκευασμάτων.
- **Ακτινοθεραπεία:** υπάρχει η δυνατότητα υποβολής του ασθενούς σε ακτινοθεραπεία είτε προεγχειρητικά, με σκοπό την ελάττωση του μεγέθους του όγκου, είτε ως συμπλήρωμα των "συντηρητικών" χειρουργικών επεμβάσεων.
- **Ορμονοθεραπεία:** αν στον όγκο ανιχνευθούν θετικοί ορμονικοί υποδοχείς τότε υπάρχει η δυνατότητα ορμονοθεραπείας μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία.

3.14 Περτουζουμάμπη (rhuMAb 2C4 Perjeta®)

Pertuzumab (Perjeta®) - MoA



Το Perjeta® είναι αντικαρκινικό φάρμακο για τη θεραπεία ενηλίκων που πάσχουν από καρκίνο του μαστού θετικό στη πρωτεΐνη HER2. Το Perjeta® χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με χημειοθεραπευτικά φάρμακα ή φάρμακα ειδικά στοχευμένα στη HER2 πρωτεΐνη, ή για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού που έχει επανεμφανιστεί τοπικά μετά από θεραπεία και δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το Perjeta χρησιμοποιείται μαζί με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη.

Τρόπος χρήσης του Perjeta®

Το Perjeta® χορηγείται ενδοφλέβια. Η συνιστώμενη πρώτη δόση είναι 840mg και χορηγείται με έγχυση διάρκειας μίας ώρας. Στη συνέχεια χορηγείται δόση 420mg κάθε τρεις εβδομάδες με έγχυση διάρκειας μισής έως μίας ώρας. Εάν ο ασθενής εμφανίσει συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία με Perjeta πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά. Η δραστική ουσία του Perjeta®, η περτουζουμάμπη, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί ώστε να προσκολλάται στην HER2, μια πρωτεΐνη που υπάρχει στα HER2 θετικά καρκινικά κύτταρα. Με την προσκόλλησή της στην HER2, η περτουζουμάμπη διακόπτει την σηματοδότηση της HER2 που ευνοεί την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Επίσης, ενεργοποιεί τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (της φυσικής άμυνας του οργανισμού), τα οποία με τη σειρά τους θανατώνουν τα καρκινικά κύτταρα.

Οφέλη του Perjeta® βάσει Κλινικών Μελετών

Το Perjeta® μελετήθηκε στο πλαίσιο μιας βασικής μελέτης, CLEOPATRA (NCT 00567190), στην οποία συμμετείχαν 808 ενήλικες ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Τα αποτελέσματα του Perjeta®, χορηγούμενου σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα (τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη) συγκρίθηκαν με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι την επιδείνωση της νόσου ή έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες έγιναν μη ελεγχόμενες. Ο κύριος δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν ο χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Perjeta® επιβίωσαν για 18,5 μήνες χωρίς επιδείνωση της νόσου, σε σύγκριση με 12,4 μήνες που ήταν το αντίστοιχο διάστημα για τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Κίνδυνοι που συνδέονται με το Perjeta®

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του Perjeta® όταν χορηγείται σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη είναι ουδετεροπενία (χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων), διάρροια, ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), έμετος, τριχόπτωση και κόπωση. Η συχνότερη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ουδετεροπενία, με ή χωρίς πυρετό.

Για ποιους λόγους εγκρίθηκε το Perjeta®

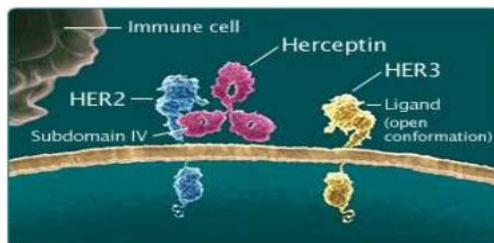
Ο HER2 θετικός καρκίνος του μαστού είναι μια επιθετική μορφή καρκίνου, η οποία αναλογεί σε περίπου ένα στα πέντε περιστατικά. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έκρινε ότι το Perjeta® παρέχει όφελος για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παρατείνοντας το χρονικό διάστημα επιβίωσης χωρίς επιδείνωση της νόσου, καθώς και τη Συνολική Επιβίωση. Επίσης, έκρινε ότι το Perjeta®, χορηγούμενο σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τον HER2 θετικό καρκίνο, και κυρίως με την τραστουζουμάμπη, έχει πρόσθετο όφελος για τους ασθενείς. Καταδείχτηκε ότι το Perjeta®, χορηγούμενο με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη, είναι αποτελεσματικό και για τους ασθενείς σε πρώιμα στάδια καρκίνου του μαστού. Τέλος, έκρινε ότι, παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, η συνολική εικόνα ασφάλειας ήταν αποδεκτή.

Στις 4 Μαρτίου 2013 το Perjeta® έλαβε άδεια κυκλοφορίας, η οποία ισχύει για ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση.

(European Medicines Agency, EMA/377646/2018, www.ema.europa.eu)

3.15 Τραστουζουμάμπη (rhMAb HER2, Herceptin®)

Trastuzumab (Herceptin®) - MoA



<http://www.perjeta.com/hcp/moa>

Το Herceptin® περιέχει τη δραστική ουσία τραστουζουμάμπη. Πρόκειται για μονοκλωνικό αντίσωμα, σχεδιασμένο για να προσκολλάται στη HER2 πρωτεΐνη. Με την προσκόλλησή της στη HER2, η τραστουζουμάμπη ενεργοποιεί ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία στη συνέχεια εξουδετερώνουν τα καρκινικά κύτταρα του όγκου. Η τραστουζουμάμπη αποτρέπει την παραγωγή σημάτων της HER2 πρωτεΐνης, αποτρέποντας έτσι την περαιτέρω ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του Herceptin® έχει διάρκεια 90 λεπτών και χορηγείται σε εβδομαδιαία βάση ή κάθε τρεις εβδομάδες για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού, η θεραπεία χορηγείται για ένα έτος ή έως την επανεμφάνιση της νόσου και για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού η θεραπεία συνεχίζεται όσο η δράση της εξακολουθεί να είναι αποτελεσματική.

Αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κατά την έγχυση όσο και μετά από αυτήν. Εφ'όσον η πρώτη έγχυση 90 λεπτών γίνει καλά αποδεκτή από τον ασθενή, τότε οι επόμενες δόσεις μπορεί να χορηγηθούν σε συντομότερο χρονικό διάστημα διάρκειας 30 λεπτών.

Κίνδυνοι που σχετίζονται με το Herceptin®

Οι συχνότερες ή σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του Herceptin® είναι καρδιακά προβλήματα, λοιμώξεις, παθήσεις των πνευμόνων και του αίματος και αντιδράσεις στον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου. Το Herceptin® μπορεί να προκαλέσει καρδιοτοξικότητα, περιλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας.

Στις 28 Αυγούστου 2000, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση ενέκρινε την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου, η οποία ισχύει για ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση.

(European Medicines Agency, EMA/981900/2011, www.ema.europa.eu)

3.16 Δοσεταξέλη (Docetaxel)

Το Docetaxel® σε συνδυασμό με Trastuzumab ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν τη HER2 και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Η χορήγηση της δοσεταξέλης απαραίτητο είναι να γίνεται σε εξειδικευμένες μονάδες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας κάθε τρεις εβδομάδες και η έγχυση να διαρκεί 1 ώρα.

Σε συνδυασμό με Trastuzumab η συνιστώμενη δόση Docetaxel είναι 100 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, με το Trastuzumab χορηγούμενο εβδομαδιαίως. Στην πιλοτική μελέτη, η αρχική έγχυση docetaxel άρχισε την επόμενη ημέρα από την πρώτη δόση Trastuzumab. Οι επόμενες δόσεις Docetaxel® χορηγήθηκαν αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης Trastuzumab, εφόσον η προηγούμενη δόση Trastuzumab είχε γίνει καλά ανεκτή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της δοσεταξέλης είναι η ουδετεροπενία. Άλλες παρενέργειες που αναφέρθηκαν είναι εντεροκολίτιδα, γαστρεντερική τοξικότητα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως έξαψη, εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις, υπόταση, βρογχόσπασμος, γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα), κατακράτηση υγρών (όπως υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή και ασκίτη), διαταραχές του αναπνευστικού (π.χ. σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πνευμονική ίνωση, διάμεση πνευμονία και αναπνευστική ανεπάρκεια), καρδιακή ανεπάρκεια κ.α.

Τον Μάιο του 2012 το Docetaxel® έλαβε άδεια κυκλοφορίας για την Ευρωπαϊκή Ένωση.

(Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, www.ema.europa.eu)

B. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

Ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας

4.1 Σκοπός

Σήμερα, ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια από τις συχνότερα εμφανιζόμενες μορφές καρκίνου παγκοσμίως και αποτελεί την πρώτη μορφή καρκίνου σε αριθμό κρουσμάτων στο γυναικείο πληθυσμό, ενώ στους άνδρες παρατηρείται εξαιρετικά σπάνια. Στην Ελλάδα, αναφέρονται 4.500 νέα κρούσματα ετησίως, ενώ υπολογισμοί αναφέρουν πως 1 στις 8 γυναίκες διεθνώς θα εμφανίσει καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής της. Στην Ευρώπη, το ποσοστό των περιπτώσεων που διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο είναι της τάξης του 60%. Ωστόσο, η έγκαιρη διάγνωση και οι βελτιωμένες θεραπευτικές αγωγές έχουν συνεισφέρει σημαντικά στην μείωση των ποσοστών θανάτου από καρκίνο του μαστού.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποδοτικότητας του φαρμάκου Pertuzumab (Perjeta®) όταν χορηγείται σε συνδυασμό με το φάρμακο trastuzumab (Herceptin®) και docetaxel ως θεραπευτική αντιμετώπιση στον HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Ο τριπλός αυτός συνδυασμός θα συγκριθεί με την ομάδα ελέγχου, στην οποία θα χορηγηθεί μόνο ο διπλός συνδυασμός trastuzumab και docetaxel. Η χρονική περίοδος ανάλυσης θα αφορά το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών.

4.2 Δεδομένα και μέθοδος

Η διενέργεια της παρούσας μελέτης βασίστηκε σε δευτερογενή δεδομένα που αφορούν στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας της συγκεκριμένης θεραπευτικής επιλογής, προκειμένου να εκτιμηθεί η κλινική αποτελεσματικότητα του Pertuzumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής για όλο το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών. Από διαθέσιμες τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs) αντλήθηκαν τα δεδομένα για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και τα στοιχεία για την εκτίμηση του κόστους συλλέχθηκαν από την διαθέσιμη βιβλιογραφία.

Η βασική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (RCT) από την οποία αντλήθηκαν τα δεδομένα ήταν η μελέτη που διεξήγαγε η εταιρεία F. Hoffmann-La Roche LTD/Genentech INC (Swain S et al, 2015). Στην έρευνα επιλέχθηκαν ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία ή κάποια στοχευμένη βιολογική θεραπεία.

4.2.1. Περιγραφή και αποτελέσματα της κλινικής μελέτης CLEOPATRA

Στον ακόλουθο πίνακα φαίνονται τα χαρακτηριστικά καθώς και τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης αναφοράς.

Πίνακας 5 Κλινική μελέτη CLEOPATRA

Στοιχεία Τυχαιοποιημένης Κλινικής Μελέτης	
Φάση	III
Πληθυσμός	808 ενήλικες ασθενείς, άντρες και γυναίκες, με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία.
Σχεδιασμός	Παραεμβατική, Τυχαιοποιημένη, Διπλά τυφλή, πολυκεντρική, παράλληλου σχεδιασμού, Intend-to-treat
Διάρκεια ένταξης ασθενών	2 χρόνια
Παρέμβαση	Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel
Συγκρινόμενο φάρμακο	Placebo+Trastuzumab+Docetaxel
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS)
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	<ul style="list-style-type: none">• Ολική επιβίωση (OS)• Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)• Διάρκεια ανταπόκρισης• Χρόνος έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων
Πηγές:	www.clinicaltrials.gov NCT 00567190

Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έτσι ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος μεροληψίας. Παράλληλα οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν κατά γεωγραφική περιοχή.

Στην κλινική μελέτη συμμετείχαν 808 ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού και υπό συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 σκέλη. Το σκέλος της παρέμβασης (402 ασθενείς) έλαβε Pertuzumab και trastuzumab και docetaxel. Η θεραπεία είχε διάρκεια τουλάχιστον 6 κύκλων και ο κάθε κύκλος θεραπείας είχε διάρκεια 21 ημερών. Το δεύτερο σκέλος (406 ασθενείς) έλαβε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με trastuzumab και docetaxel. Όλα τα φάρμακα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως.

Το θεραπευτικό σχήμα της ομάδας παρέμβασης περιελάμβανε:

Αρχική δόση: 840mg Pertuzumab την πρώτη μέρα του πρώτου κύκλου και 8mg/kg trastuzumab την δεύτερη μέρα του πρώτου κύκλου και 75mg/m² docetaxel την δεύτερη μέρα του πρώτου κύκλου.

Επόμενη δόση: 420mg Pertuzumab κατά την πρώτη μέρα των επόμενων κύκλων και 6mg/kg trastuzumab την πρώτη μέρα των επόμενων κύκλων και 75mg/m² docetaxel (έως 100mg/m² σύμφωνα με την κρίση του κλινικού ερευνητή) κατά την πρώτη μέρα των επόμενων κύκλων.

Το θεραπευτικό σχήμα της ομάδας ελέγχου ήταν:

Αρχική δόση: Εικονικό φάρμακο και 8mg/kg trastuzumab τη δεύτερη μέρα του πρώτου κύκλου και 75mg/m² docetaxel την δεύτερη μέρα του πρώτου κύκλου.

Επόμενη δόση: Εικονικό φάρμακο και 6mg/kg trastuzumab την πρώτη μέρα των επόμενων κύκλων και 75mg/m² docetaxel (έως 100mg/m² σύμφωνα με την κρίση του κλινικού ερευνητή) κατά την πρώτη μέρα των επόμενων κύκλων.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία μέχρι την πρόοδο της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή άλλη αιτία. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου μετρούμενη σε μήνες. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η Ολική Επιβίωση, η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου όπως εκτιμήθηκε από τον κλινικό ερευνητή, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, η διάρκεια της ανταπόκρισης, ο χρόνος έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο αποτίμησης ποιότητας ζωής FACT-B καθώς και η ασφάλεια.

Το 2015 από τους Swain S. Et al, στο ιατρικό περιοδικό *New England Journal of Medicine*, αναφέρθηκε πως η διάμεση Ολική Επιβίωση ήταν 56,5 μήνες (hazard ratio 0.68, p-value < 0.001) στην ομάδα παρέμβασης έναντι 40,8 μηνών στην ομάδα ελέγχου. Δηλαδή υπήρχε διαφορά κατά 15,7 μήνες. Η διάμεση Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου βελτιώθηκε κατά 6,3 μήνες στην ομάδα παρέμβασης ενώ ταυτόχρονα το Perjeta® επιμήκυνε τη διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης στη θεραπεία κατά 7,7 μήνες.

Η ανάλυση στο τέλος της μελέτης, η οποία παρουσιάστηκε το 2019 στο ετήσιο συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO), ανέφερε μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 99 μηνών, διάμεση Ολική Επιβίωση 57,1 μήνες για την ομάδα παρέμβασης και 40,8 μήνες για την ομάδα ελέγχου. Δηλαδή παρατηρήθηκε μια απόλυτη διαφορά των 16,3 μηνών που ευνοεί τον διπλό αποκλεισμό των HER2 υποδοχέων με pertuzumab και trastuzumab. Στα 8 χρόνια η Ολική Επιβίωση ήταν 37% και 23% αντίστοιχα, ενώ από τον Ιούλιο του 2012, 50 ασθενείς πέρασαν από την ομάδα ελέγχου στην ομάδα παρέμβασης και οι ασθενείς αυτοί συμπεριλήφθηκαν, σε ότι αφορά την ανάλυση αποτελεσματικότητας, στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (Swain S et al, 2019).

Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται η Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) ενώ στην εικόνα που ακολουθεί φαίνεται η καμπύλη της Ολικής επιβίωσης (OS).

Εικόνα 8 Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου, PFS

Πηγή: *N Engl J Med, Swain S. et al,2015;372:724-734*

Εικόνα 9 Ολική Επιβίωση, OS

Πηγή: *N Engl J Med, Swain S. et al,2015;372:724-734*

4.2.2 Ασφάλεια φαρμάκου και Παρενέργειες

Το προφίλ ασφάλειας του τριπλού συνδυασμού παρέμεινε συνεπές με το προφίλ ασφάλειας του Pertuzumab. Το μακροπρόθεσμο προφίλ ασφάλειας και καρδιολογικής ασφάλειας της παρέμβασης διατηρήθηκε στον συνολικό πληθυσμό καθώς και στους ασθενείς που πέρασαν από την ομάδα ελέγχου στην ομάδα παρέμβασης.

Η στοχευμένη HER2 θεραπεία άλλαξε σημαντικά την ιστορία του HER2 θετικού μεταστατικού καρκίνου του μαστού, με τον διπλό αποκλεισμό με Pertuzumab και trastuzumab καταδुकνεύοντας ένα συνολικό ποσοστό επιβίωσης της τάξης του 37% (Swain S. et al, 2020).

Σε ότι αφορά την Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS), συμβάντα προέκυψαν σε 284 από τους 402 ασθενείς (70,6%) στη ομάδα παρέμβασης και σε 320 από τους 406 ασθενείς της ομάδας ελέγχου (78,8%) (hazard ratio 0,68, 95%Δ.Ε (0,58-0,80) p-value<0,001). Οι διάμεσοι χρόνοι δεν άλλαξαν από την ενδιάμεση ανάλυση του Μαΐου 2012 (18,7 μήνες για την ομάδα παρέμβασης και 12,4 μήνες για την ομάδα ελέγχου, βελτίωση κατά 6,3 μήνες).

4.3 Μεθοδολογία μελέτης

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της οικονομικής αποδοτικότητας του μονοκλωνικού αντισώματος Pertuzumab ως προσθήκη στη θεραπεία με trastuzumab και docetaxel σε ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Για τη διεξαγωγή της μελέτης αναπτύχθηκε μαρκοβιανό μοντέλο (Markov model) προκειμένου να πραγματοποιηθεί η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας και να προσδιοριστεί το πρόσθετο κόστος ανά QALY της θεραπείας με Pertuzumab έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο.

Η ανάλυση έγινε από την οπτική γωνία του Εθνικού Συστήματος Υγείας και αφορούσε πράξεις που έλαβαν χώρα σε δημόσια νοσοκομεία, ενώ ο χρονικός ορίζοντα που επιλέχθηκε αφορούσε όλη τη ζωή των ασθενών ώστε να γίνει εκτίμηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας για το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών.

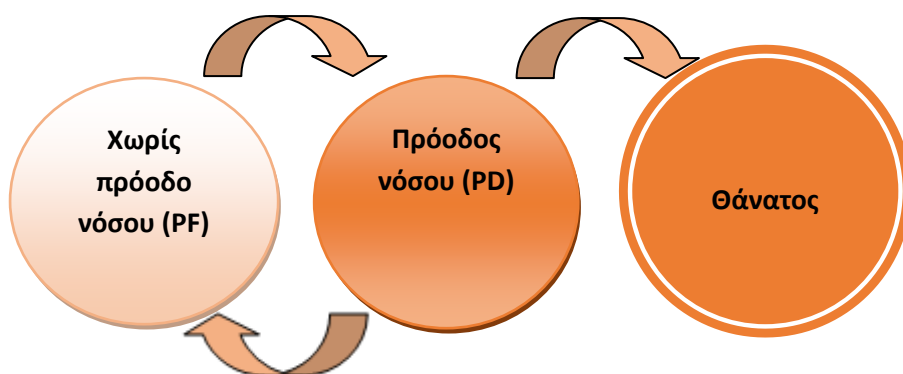
4.3.1. Μοντέλο ανάλυσης

Προκειμένου η μελέτη να συγκλίνει με την μελέτη αναφοράς των Ben Y. Durkee et al, 2016, ο πληθυσμός της ανάλυσης που συμπεριλήφθηκε ήταν ενήλικες ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Ο πληθυσμός της ανάλυσης αφορά δύο σκέλη: την ομάδα παρέμβασης, όπου εμπερικλείονται οι ασθενείς που έλαβαν Pertuzumab/trastuzumab/docetaxel και την ομάδα ελέγχου, όπου εμπερικλείονται οι ασθενείς που έλαβαν

placebo/trastuzumab/docetaxel. Το μοντέλο Markov χρησιμοποιήθηκε για να προσομοιωθεί η κατάσταση της υγείας 1000 ασθενών με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 54 έτη, η οποία ορίζεται και ως η ηλικία έναρξης του σχεδιαζόμενου μοντέλου.

Έτσι, προκειμένου να γίνει η οικονομική ανάλυση δημιουργήθηκε για κάθε ομάδα θεραπείας ένα μοντέλο Markov με τρεις καταστάσεις υγείας: “χωρίς πρόοδο νόσου (PF)”, “με πρόοδο νόσου (PD)” και “θάνατος”.

Εικόνα 10: Καταστάσεις υγείας μοντέλου Markov



Στο μαρκοβιανό μοντέλο που αναπτύχθηκε, θεωρήθηκε πως όλοι οι ασθενείς αρχικά βρίσκονται στην κατάσταση υγείας “χωρίς εξέλιξη της νόσου, PF”, όπου μπορεί να παραμείνουν ή να μεταβούν στην επόμενη κατάσταση υγείας, δηλαδή “πρόοδος της νόσου, PD”. Κάτι παρόμοιο δύναται να συμβεί και όταν οι ασθενείς βρεθούν στην κατάσταση υγείας “πρόοδος της νόσου”, όπου υπάρχουν πιθανότητες να παραμείνουν στην κατάσταση αυτή ή να μεταβούν στην ακόλουθη κατάσταση υγείας, που είναι “ο θάνατος” (Εικόνα 19). Βάσει των κλινικών ευρημάτων, η πιθανότητα μετάβασης των ασθενών από την κατάσταση υγείας “χωρίς πρόοδο της νόσου, PF” στην κατάσταση “θάνατος” είναι πολύ μικρή και έτσι στην συγκεκριμένη ανάλυση έχει υποθεθεί ότι είναι μηδενική..

Επιπλέον, βάσει των δεδομένων επιβίωσης των ασθενών της κλινικής μελέτης CLEOPATRA, εκτιμήθηκε το προσδόκιμο ζωής του πληθυσμού ανάλυσης, το οποίο βρέθηκε να είναι 120 μήνες. Τέλος το μοντέλο ακολούθησε την πορεία των ασθενών υιοθετώντας κύκλους διάρκειας ενός μήνα.

Η χορήγηση των θεραπειών υπολογίστηκε σε μηνιαίους κύκλους και υπολογίστηκε η δια βίου συνολική δαπάνη (120 μήνες), με τον συνυπολογισμό των επιμέρους δαπανών, π.χ. απόκτησης φαρμάκου, χορήγησης θεραπείας και παρακολούθησης ασθενούς, για κάθε κατάσταση υγείας κάθε κύκλου ανά ασθενή. Ακόμα, ως ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης ορίστηκε το 3,5% όπως συστήνεται από τον NICE (UK) καθώς για την Ελλάδα δεν υπάρχουν σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Για την αποτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας σταθμισμένη ως προς την ποιότητα ζωής των ασθενών, έγινε η χρήση της μονάδας QALY. Για τον υπολογισμό των QALYs του μοντέλου, η κάθε χρονική διάρκεια παραμονής σε μία κατάσταση υγείας πολλαπλασιάστηκε με την ποιοτική στάθμισή της (δείκτης μεταξύ 0 και 1) και το άθροισμα αυτών αποτέλεσε τα QALYs που κερδίστηκαν.

Προκειμένου να συγκριθούν οι θεραπείες έγινε χρήση του δείκτη πρόσθετου κόστους αποτελεσματικότητας (ICER). Ο δείκτης αυτός προκύπτει από το λόγο της διαφοράς του κόστους (C) προς τη διαφορά του κλινικού σταθμισμένου οφέλους (E), με μονάδα μέτρησης τα QALYs, των δύο θεραπειών.

$$ICER = \frac{C_{pertuzumab} - C_{placebo}}{E_{pertuzumab} - E_{placebo}}$$

4.4 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και Ποιότητας ζωής

Από την κλινική μελέτη αναφοράς CLEOPATRA χρησιμοποιούνται τα αποτελέσματα για την Ολική Επιβίωση και για την Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου προκειμένου να εκτιμηθεί η κλινική αποτελεσματικότητα. Πιο συγκεκριμένα, από τις καμπύλες Kaplan-Meier για την Ολική Επιβίωση (OS) (εικόνα 17) και για την Επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) (εικόνα 18), εξάγονται οι αθροιστικές πιθανότητες Ολικής επιβίωσης (OS) και της Επιβίωσης δίχως πρόοδο νόσου (PFS) για κάθε κύκλο/μήνα, με τη χρήση του προγράμματος GetData Graph Digitizer (πίνακας 5 και πίνακας 6).

Ολική Επιβίωση
(Overall survival, OS)

Μήνες	Pertuzumab	Placebo
<i>1</i>	98,5646	98,0861
<i>2</i>	98,0861	97,1292
<i>3</i>	97,6077	96,6507
<i>4</i>	97,1292	96,1722
<i>5</i>	96,6507	95,6938
<i>6</i>	96,6507	95,6938
<i>7</i>	96,1722	94,7368
<i>8</i>	95,2153	93,7799
<i>9</i>	95,2153	92,823
<i>10</i>	94,7368	90,4306
<i>11</i>	94,2584	89,4737
<i>12</i>	93,3014	88,5167
<i>13</i>	91,866	87,5598
<i>14</i>	91,3876	85,6459
<i>15</i>	89,4737	84,2105
<i>16</i>	88,0383	83,7321
<i>17</i>	86,6029	82,7751
<i>18</i>	84,689	80,3828
<i>19</i>	84,2105	79,4258
<i>20</i>	83,2536	77,0335
<i>21</i>	82,7751	75,1196
<i>22</i>	81,3397	73,2057

23	80,3828	71,2919
24	79,4258	70,3349
25	78,9474	69,378
26	76,555	68,4211
27	75,1196	66,9856
28	74,6411	66,0287
29	73,6842	64,5933
30	73,2057	63,6364
31	72,7273	62,201
32	71,7703	60,7656
33	71,2919	59,8086
34	71,2919	58,3732
35	70,3349	57,4163
36	67,9426	55,5024
37	66,9856	54,067
38	66,0287	53,5885
39	65,5502	52,6316
40	64,5933	51,6746
41	63,6364	60,7177
42	62,201	49,7608
43	61,244	49,2823
44	60,7656	48,8038
45	60,2871	48,3254
46	59,3301	47,3684
47	58,3732	45,933

48	57,4163	45,933
49	57,4163	44,9761
50	55,5024	43,5407
51	53,5885	43,0622
52	53,5885	42,5837
53	53,5885	40,6699
54	53,11	39,2344
55	53,11	38,2775
56	52,1531	37,799
57	50,7177	37,3206
58	50,2392	36,8421
59	50,2392	36,8421
60	50,2392	36,3636
61	49,7608	36,3636
62	49,7608	35,8852
63	48,3254	34,9282
64	47,8469	31,1005
65	47,8469	31,1005
66	47,8469	31,1005
67	47,8469	31,1005
68	47,8469	31,1005
69	47,8469	31,1005
70	47,8469	31,1005

Πίνακας 6 Αθροιστικές πιθανότητες σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά μήνα παρακολούθησης

**Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου
(Progression free survival, PFS)**

Μήνες	Pertuzumab	Placebo
1	99,3658	97,8858
2	97,8858	93,4461
3	94,0803	91,7548
4	92,389	88,5835
5	88,1607	84,5666
6	86,8922	83,0867
7	83,7209	73,7844
8	83,0867	72,3044
9	76,1099	60,8879
10	75,4757	60,0423
11	68,0761	53,0655
12	66,5962	52,0085
13	62,7907	46,3002
14	62,5793	45,0317
15	58,351	40,8034
16	56,871	39,5349
17	53,9112	35,9408
18	53,0655	34,8837
19	49,6829	31,7125
20	48,6255	30,6554
21	46,0888	28,9641

22	44,6089	28,7526
23	42,7061	27,4841
24	41,649	27,0613
25	40,1691	26,4271
26	39,3235	26,0042
27	37,6321	25,37
28	36,3636	24,7357
29	35,7294	23,6786
30	35,518	23,4672
31	35,3066	22,4101
32	34,8837	21,1416
33	34,0381	20,7188
34	32,3467	19,4503
35	31,7125	19,2389
36	30,444	18,6047
37	30,2326	18,3932
38	29,5983	17,9704
39	29,5983	17,759
40	28,9641	17,759
41	28,5412	17,5476
42	27,907	17,5476
43	27,907	17,5476
44	27,0613	17,5476
45	26,4271	17,1247
46	25,5814	16,7019

47	25,37	15,222
48	25,1586	15,222
49	24,7357	14,5877
50	24,3129	14,5877
51	23,6786	13,9535
52	22,6216	13,7421
53	22,1987	13,7421
54	22,1987	13,7421
55	21,9873	13,7421
56	21,9873	13,1078
57	21,9873	13,1078
58	21,9873	13,1078
59	21,7759	11,4165
60	19,4503	11,4165
61	19,2389	11,4165
62	19,2389	8,66808
63	19,2389	8,66808
64	19,2389	8,66808

Πίνακας 7 Αθροιστικές πιθανότητες Επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά μήνα παρακολούθησης

Από τις καμπύλες Ολικής Επιβίωσης και Επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου εκτιμήθηκε τόσο η πιθανότητα θανάτου όσο και η πιθανότητα προόδου της νόσου για κάθε κύκλο, για τους συνολικούς μήνες της μελέτης CLEOPATRA και για κάθε μία από τις δύο ομάδες θεραπειών ξεχωριστά. Επιπλέον, προκειμένου να γίνει η γενίκευση των αποτελεσμάτων (extrapolation) πέραν της χρονικής διάρκειας της μελέτης, γίνεται προσπάθεια υπολογισμού των πιθανοτήτων θανάτου και προόδου της νόσου για κάθε κύκλο και μέχρι τους 120 μήνες. Η πιθανότητα μετάβασης για τη χρονική διάρκεια πέραν του τέλους της κλινικής μελέτης θεωρείται σταθερή σε κάθε κύκλο και υπολογίζεται βάση του μέσου όρου των πιθανοτήτων των 120 μηνών, όπως προκύπτουν από την κλινική μελέτη CLEOPATRA (Πίνακας 8 & Πίνακας 9).

Θεραπεία παρέμβασης (Pertuzumab)		
Κύκλοι/μήνες	Πιθανότητες μετάβασης	
	Από PF→PD	Από PD→Θάνατο
1	0,0063420	0,0143540
2	0,0148945	0,0048547
3	0,0388769	0,0048773
4	0,0179772	0,0049023
5	0,0457663	0,0049264
6	0,0143885	0,0022048
7	0,0364969	0,0027520
8	0,0075752	0,0099499
9	0,0839701	0,0023914
10	0,0083327	0,0026403
11	0,0980395	0,0050498
12	0,0217389	0,0101529
13	0,0571429	0,0153845
14	0,0033667	0,0052076
15	0,0675671	0,0209427
16	0,0253637	0,0160427

17	0,0520441	0,0163043
18	0,0156869	0,0220997
19	0,0637439	0,0056501
20	0,0212830	0,0113632
21	0,0521681	0,0057475
22	0,0321098	0,0173410
23	0,0426552	0,0117642
24	0,0247529	0,0119055
25	0,0355327	0,0060232
26	0,0210510	0,0303037
27	0,0430124	0,0187499
28	0,0337079	0,0063698
29	0,0174405	0,0128200
30	0,0059167	0,0064939
31	0,0059519	0,0065350
32	0,0119779	0,0131587
33	0,0242405	0,0066657
34	0,0496914	0,0029386
35	0,0196063	0,0105160
36	0,0400000	0,0340130
37	0,0069439	0,0140854
38	0,0209807	0,0142852
39	0,0160448	0,0072468
40	0,0054698	0,0145980
41	0,0146008	0,0148142

42	0,0222205	0,0225563
43	0,0162325	0,0153856
44	0,0143039	0,0078114
45	0,0234357	0,0078745
46	0,0320012	0,0158740
47	0,0082638	0,0161284
48	0,0083327	0,0163928
49	0,0168094	0,0091821
50	0,0170927	0,0243755
51	0,0260890	0,0344832
52	0,0446395	0,0030268
53	0,0186945	0,0018268
54	0,0092663	0,0041010
55	0,0002592	0,0047825
56	0,0029017	0,0132984
57	0,0013091	0,0275228
58	0,0026627	0,0094346
59	0,0027752	0,0004479
60	0,1067970	0,0003764
61	0,0108687	0,0087056
62	0,0025989	0,0088302
63	0,0026057	0,0201941
64	0,0026125	0,0099016
65	0,0026193	0,0010450
66	0,0026262	0,0010461

67	0,0026331	0,0010472
68	0,0026401	0,0010483
69	0,0026471	0,0010494
70	0,0026541	0,0010505
70→120	0,0100000	0,0500000

Πίνακας 8 Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα παρέμβασης

Θεραπεία ελέγχου (Placebo)		
Κύκλοι/μήνες	Πιθανότητες μετάβασης	
	Από PF→PD	Από PD→Θάνατο
1	0,0211420	0,0191390
2	0,0453559	0,0097557
3	0,0180992	0,0049264
4	0,0345628	0,0049508
5	0,0453459	0,0049744
6	0,0174998	0,0056169
7	0,1119590	0,0044085
8	0,0200584	0,0101006
9	0,1578950	0,0102037
10	0,0138878	0,0257738
11	0,1161981	0,0105816
12	0,0199188	0,0106959
13	0,1097571	0,0108104
14	0,0273973	0,0218582
15	0,0938961	0,0167597

16	0,0310881	0,0056810
17	0,0909096	0,0114293
18	0,0294123	0,0289012
19	0,0909078	0,0119055
20	0,0333339	0,0301199
21	0,0551714	0,0248450
22	0,0073021	0,0254780
23	0,0441177	0,0261428
24	0,0153834	0,0134237
25	0,0234357	0,0136049
26	0,0160025	0,0137926
27	0,0243884	0,0209804
28	0,0250020	0,0142852
29	0,0427358	0,0217390
30	0,0089279	0,0148142
31	0,0450459	0,0225563
32	0,0566039	0,0230768
33	0,0199985	0,0157490
34	0,0612246	0,0239999
35	0,0108687	0,0163928
36	0,0329645	0,0333337
37	0,0113681	0,0258619
38	0,0229868	0,0088501
39	0,0117638	0,0178564
40	0,0056704	0,0181830

41	0,0062690	0,0185178
42	0,0037327	0,0188672
43	0,0009667	0,0096160
44	0,0011680	0,0097094
45	0,0183493	0,0098025
46	0,0246895	0,0198033
47	0,0886067	0,0303029
48	0,0036066	0,0161039
49	0,0382011	0,0048060
50	0,0053196	0,0319147
51	0,0383595	0,0109897
52	0,0151503	0,0111118
53	0,0026852	0,0449421
54	0,0016563	0,0352964
55	0,0029088	0,0243893
56	0,0392078	0,0125008
57	0,0028990	0,0126564
58	0,0049121	0,0128213
59	0,1221858	0,0082569
60	0,0029606	0,0047704
61	0,0114384	0,0049830
62	0,2296752	0,0082139
63	0,0057683	0,0266684
64	0,0058018	0,1095877
65	0,0058356	0,0016077

66	0,0058699	0,0016103
67	0,0059045	0,0016129
68	0,0059396	0,0016155
69	0,0059751	0,0016181
70	0,0060110	0,0016207
71→120	0,0300000	0,1000000

Πίνακας 9 Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα ελέγχου

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία έχει συμπεριληφθεί στο μοντέλο με την ενσωμάτωση των τιμών χρησιμότητας για κάθε κατάσταση υγείας και για κάθε κύκλο. Από τη στιγμή που για τον πληθυσμό της Ελλάδας δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα, οι τιμές χρησιμότητας για τις καταστάσεις υγείας χωρίς πρόοδο νόσου και με πρόοδο νόσου αντλούνται από την μελέτη των Ben Y. Durkee et al. 2016, και είναι **0,65** και **0,29** αντίστοιχα (Πίνακας 10).

Στάδιο	Τιμές χρησιμότητας (utilities)
Ασθένεια χωρίς πρόοδο νόσου (PF)	0,65
Πρόοδος νόσου (PD)	0,29
Θάνατος	0

Πίνακας 10 Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας

Επιπλέον, βάσει της ίδιας μελέτης για κάθε στάδιο της νόσου και για τις δύο θεραπείες οι χρησιμότητες είναι ίδιες.

4.5 Εκτίμηση του κόστους

Υπό το πρίσμα του Εθνικού Συστήματος Υγείας οι ιατρικές πράξεις που έλαβαν χώρα σε δημόσια νοσοκομεία και οι συνακόλουθες άμεσες δαπάνες εκτιμήθηκαν σύμφωνα με τις κρατικές τιμές αποζημίωσης. Οι έμμεσες δαπάνες, για παράδειγμα οι μετακινήσεις των ασθενών, δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Ως άμεση δαπάνη θεωρήθηκε το κόστος των πόρων που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση της θεραπείας, την παροχή, την παρακολούθηση του ασθενή καθώς και για την αντιμετώπιση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Στο μοντέλο που αναπτύχθηκε συμπεριλαμβάνονται οι δαπάνες που σχετίζονται με την κάθε μία από τις τρεις καταστάσεις υγείας όπως αυτές

υπολογίστηκαν βάσει του όγκου των πόρων που χρησιμοποιήθηκαν και του μοναδιαίου κόστους τουθ κάθε πόρου.

Επίσης, πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση για τον εντοπισμό μελετών που αναφέρονται στη χρήση των πόρων και των δαπανών για υγειονομική περίθαλψη χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της οικονομικής αξιολόγησης του Pertuzumab, όπως και τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού της κλινικής μελέτης (π.χ. φάρμακο, HER2 θετικός μεταστατικός καρκίνος μαστού). Οι μελέτες που εντοπίστηκαν χρησιμοποιήθηκαν στο σχεδιασμό της υπόθεσης της παρούσας εργασίας για τη χρήση των πόρων στο μοντέλο που αναπτύχθηκε και παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Μελέτη/έτος	Χώρα	Πληθυσμός ανάλυσης	Τύπος μελέτης	Χρήση πόρων & κόστη
Henry W C Leung et al, 2018	Ταϊβάν	Ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού	Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας <u>Αποτελέσματα:</u> Η διάμεση επιβίωση ήταν 39,1 μήνες για την ομάδα ελέγχου και 50,1 μήνες για την ομάδα παρέμβασης. Ο ICER ήταν NT\$ 18.999,687 (US\$ 593.741/κερδισμένο QALY και η πιθανότητα να είναι οικονομικά αποδοτικό είναι 68% εάν το κόστος του τριπλού συνδυασμού μπορούσε να μειωθεί κατά 10% στην σταθερή κατάσταση της νόσου. <u>Συμπέρασμα:</u> η παρέμβαση θα ήταν οικονομικά αποδοτική ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού αλλά μόνο υπό ευνοϊκές παραδοχές που σχετίζονται με το κόστος του φαρμάκου.	<ul style="list-style-type: none"> • Άμεσα ιατρικά κόστη που αντλήθηκαν από το National Health Insurance Bureau.
Louis P Garrison Jr, 2019	Η.Π.Α	Ασθενείς με HER2 θετικό καρκίνο μαστού	Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας <u>Αποτελέσματα:</u> βελτίωση αποτελεσμάτων κατά 0,5LYs και 0,45QALYs και αύξηση του κόστους κατά \$74.420 για ICER των \$147.774/κερδισμένο LY και \$167.185/κερδισμένο QALY. Για τους ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες το μοντέλο έδωσε βελτιωμένα αποτελέσματα κατά 0,86LYs και 0,76QALYs και αύξησε τα κόστη κατά \$66.647 για ICER των \$77.684/κερδισμένο LY και \$87.929/κερδισμένο QALY. Για τον πληθυσμό με αρνητικό ορμονικό υποδοχέα το μοντέλο έδειξε οφέλη για την υγεία, αύξησε τα κόστη και έδωσε ICER των \$147.022/κερδισμένο LY και \$166.518/κερδισμένο QALY. <u>Συμπέρασμα:</u> η προσθήκη pertuzumab στα διαθέσιμα σχήματα για τον πρώιμο HER2 θετικό καρκίνο του μαστού είναι πιθανό να είναι οικονομικά αποδοτική για ασθενείς στις ΗΠΑ με υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης.	<ul style="list-style-type: none"> • Κόστος φαρμάκων • Κόστος χορήγησης θεραπείας • Κόστος διαχείρισης ΑΕ • Κόστος υποστηρικτικής φροντίδας ανάλογα με το στάδιο της νόσου • Κόστος φροντίδας στο τέλος της ζωής

Ben Y. Durkee et al, 2016	ΗΠΑ	Ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού	<p>Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας</p> <p>Αποτελέσματα: η προσθήκη του pertuzumab είχε σαν αποτέλεσμα την βελτίωση κατά 1,81LY ή 0,62QALYs και κόστισε \$472.668/κερδισμένο QALY και 0% πιθανότητα διάθεσης πληρωμής σε κατώφλι των \$100.000/κερδισμένο QALY.</p> <p>Συμπέρασμα: η προσθήκη του pertuzumab δεν είναι πιθανό να θεωρηθεί οικονομικά αποδοτική στις ΗΠΑ, με κατώφλι τις \$100.000, σε ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Φαρμακευτικό κόστος • Κόστος χορήγησης θεραπείας • Κόστος υποστηρικτικής φροντίδας • Κόστος διαχείρισης ΑΕ βαθμού ≥ 3
C L Attard et al, 2014	Καναδάς	Ασθενείς με HER2 θετικό, τοπικά προχωρημένο φλεγμονώδη ή πρώιμο καρκίνο μαστού	<p>Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας</p> <p>Αποτελέσματα: η προσθήκη του pertuzumab οδήγησε σε αύξηση των ποιοτικώς προσαρμοσμένων ετών ζωής. Το οριακό κόστος/QALY κυμάνθηκε από \$25.388 έως \$46.196. Σε κατώφλι των \$100.000 η παρέμβαση ήταν οικονομικά αποδοτική σχεδόν σε όλα τα σενάρια. Συμπέρασμα: Δεδομένης της βελτίωσης της κλινικής αποτελεσματικότητας και του ευνοϊκού κόστους/QALY, η παρέμβαση αποτελεί μια ελκυστική επιλογή θεραπείας για ασθενείς με HER2 θετικό πρώιμο καρκίνο μαστού.</p>	
Tange C et al, 2015	Ιαπωνία	Ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού	<p>Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας</p> <p>Αποτελέσματα: ο συνδυασμός peruzumab/trastuzumab/docetaxel μπορεί να επιφέρει περισσότερα κερδισμένα QALYs από την ομάδα ελέγχου (0,85QALY κατά μέσο όρο). Ο δείκτης ICER για την ομάδα παρέμβασης υπολογίστηκε στα JPY 17εκατομμύρια/QALY (περίπου £90.000, £1=JPY190).</p> <p>Συμπερασμα: ο τριπλός συνδυασμός δεν θεωρείται οικονομικά</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Άμεσα ιατρικά κόστη

			αποδοτικός για κατώφλι £50.000.	
NICE (TA 509) , 2018	M. Βρετανία	Ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού	<p>Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας</p> <p>Αποτελέσματα: ο οργανισμός ανέφερε πως η εκτίμηση κόστους-αποτελεσματικότητας της εταιρείας για το συνδυασμό pertuzumab/trastuzumab/docetaxel σχετίζεται με 0% πιθανότητα να είναι οικονομικά αποδοτικό σε κατώφλι £30.000/κερδισμένο QALY. Τον Αύγουστο του 2018 ο NICE απέρριψε εκ νέου την περίπτωση η παρέμβαση να είναι οικονομικά αποδοτική ακόμα και στην περίπτωση που θα χρησιμοποιούταν βιομοειδές trastuzumab με έκπτωση της αρχικής τιμής αναφοράς κατά 70-90%.</p> <p>Συμπέρασμα: αν και η διαθεσιμότητα του βιομοειδούς trastuzumab θα μειώσει σημαντικά το κόστος του σχήματος, ο ICER εξακολουθεί να μην εμπίπτει στο εύρος που θεωρείται συνήθως ως οικονομικά αποδοτική για την χρήση πόρων από το NHS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κόστος φαρμάκων • Κόστος χορήγησης θεραπείας • Κόστος φροντίδας στο τέλος της ζωής • Κόστος διαχείρισης ΑΕ βαθμού ≥3
NICE [TA569], 2019	M. Βρετανία	Ασθενείς με HER2 θετικό καρκίνο μαστού και θετικούς λεμφαδένες ή ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς (HER2-).	<p>Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας</p> <p>Αποτελέσματα: για τον πληθυσμό με θετικούς λεμφαδένες ο ICER υπολογίστηκε από την εταιρεία στις £34.087 και διαφορά LYs 0,74, ενώ ο NICE τον υπολόγισε στις £60.679. Παράλληλα, για τον HER2 αρνητικό πληθυσμό ο ICER υπολογίστηκε στις £65.699.</p> <p>Συμπέρασμα: σε κατώφλι £30.000 η παρέμβαση δεν είναι οικονομικά αποδοτική για το NHS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κόστος απόκτησης φαρμάκων • Κόστος χορήγησης θεραπείας • Κόστος υποστηρικτικής φροντίδας • Εργαστηριακές εξετάσεις • Κόστος ιατρικής επίσκεψης • Κόστος διαχείρισης ΑΕ

Rahardja S et al, 2020	Σιγκαπούρη	Ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού	<p>Αναδρομική μελέτη κλινικής αποτελεσματικότητας και κόστους-αποτελεσματικότητας</p> <p>Αποτελέσματα: η προσθήκη του Pertuzumab αντιπροσώπευε διάμεσο κόστος της τάξης του 50,3% του συνολικού κόστους χημειοθεραπείας, δηλαδή διάμεσο κόστος SGD 170.875 για πάνω από 21,5μήνες της ομάδας μελέτης. Συμπέρασμα: η χρήση του Pertuzumab στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού σχετίζεται με σημαντική βελτίωση της επιβίωσης, χωρίς σοβαρές ΑΕ. Ωστόσο, η αναλογία του κόστους της θεραπείας με Pertuzumab παραμένει υψηλή και περαιτέρω μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας θα πρέπει να διεξαχθούν.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κόστος θεραπείας • Κόστος χημειοθεραπείας
Diaby V et al, 2020	Ταϊβάν	Ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού	<p>Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας</p> <p>Αποτελέσματα: το μοντέλο έδειξε ότι το θεραπευτικό σχήμα pertuzumab/trastuzumab/docetaxel → trastuzumab emtansine → capecitabine/lapatinib είχε 100% πιθανότητα να είναι οικονομικά αποδοτικό σε κατώφλι US\$200.000</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ιατρική επίσκεψη • Κόστος φαρμάκων • Κόστος διαχείρισης ΑΕ • Εργαστηρικές εξετάσεις

Πίνακας 11 Σύνοψη των μελετών κόστους που εντοπίστηκαν κατά τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

4.5.1. Κόστος θεραπείας

Προκειμένου να υπολογιστεί η δόση του Pertuzumab και του Trastuzumab είναι απαραίτητο να είναι γνωστό το σωματικό βάρος του ασθενούς σε χιλιόγραμμα (kg), ενώ ο υπολογισμός της δόσης του docetaxel βασίζεται στην επιφάνεια σώματος του ασθενούς σε m^2 . Λόγω έλλειψης στοιχείων της τυπικής κατανομής τόσο του βάρους όσο και του ύψους των ασθενών με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού στην Ελλάδα, αντλήθηκαν στοιχεία από την κλινική μελέτη CLEOPATRA. Έτσι, για τους υπολογισμούς των δοσολογιών θεωρείται πως οι ασθενείς έχουν σωματικό βάρος 70kg με επιφάνεια σώματος $1,8 m^2$. Όλες οι θεραπείες χορηγούνται ενδοφλέβια και σύμφωνα με το SPC των φαρμάκων (Γαληνός, 2020; European Medicines Agency, 2020; FDA, 2020; La Roche LTD, 2020).

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 12) παρουσιάζονται η δόση, η συχνότητα χορήγησης και υπολογίζεται η μηνιαία δαπάνη για κάθε θεραπεία. Για το Docetaxel έχει γίνει η υπόθεση ότι χορηγείται μαζί με γλυκοκορτικοειδές.

Πίνακας 12 Κόστος απόκτησης φαρμάκου θεραπείας

Φάρμακο	Δόση	Αρ. Φιαλιδίων	Οδός χορήγησης	Κόστος φαρμάκου/δόση (€)	Συχνότητα χορήγησης	Κόστος φαρμάκου 1ου κύκλου	Κόστος φαρμάκου επόμενων κύκλων
Pertuzumab (περτουζουμάμπη)	Δόση φόρτισης 840mg	2 (2vialsX420mg)	IV	4.283.84	1	4.283,84	-
Pertuzumab (περτουζουμάμπη)	420mg	1 (1vialX420 mg)	IV	2.141.92	Κάθε 3 εβδομάδες	-	2.141,92
Trastuzumab (τραστουζουμάμπη)¹	Δόση φόρτισης 560mg	1 (1vialX600mg)	IV	1.170.70	1	1.170.70	
Trastuzumab (τραστουζουμάμπη)²	420mg	1 (1vialX420mg)	IV	1.190,21	Κάθε 3 εβδομάδες	-	1.190,21
Docetaxel³	135mg	1 vial X 80mg και 3vials X 20mg	IV	145.95	Κάθε 3 εβδομάδες	145,95	
1.Η δόση φόρτισης του trastuzumab είναι 8mg/kg και έχει υπολογιστεί για ασθενή με βάρος σώματος 70kg.							
2.Η επόμενες δόσεις του trastuzumab είναι 6mg/kg και έχουν υπολογιστεί για ασθενή με βάρος σώματος 70kg.							
3.Η δόση του docetaxel έχει υπολογιστεί για ασθενή με επιφάνεια σώματος 1,8 m ²							

Πηγή: Γαληνός (galinos.gr Πρόσβαση 3/6/2020)

Επίσης, υπολογίζεται η δαπάνη χρήσης πόρων για τη χορήγηση της θεραπείας Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel. Από την στιγμή που δεν υπάρχει κάποιο ΚΕΝ ειδικό για τη χορήγηση χημειοθεραπείας, ο ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο με ημερήσιο νοσήλιο, στο οποίο περιλαμβάνονται όλες οι ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις (ΦΕΚ 1702/Β', 2012). Στον πίνακα 13 απεικονίζεται η μοναδιαία δαπάνη χορήγησης και η δαπάνη χορήγησης ανά κύκλο.

Πίνακας 13 Δαπάνη χορήγησης θεραπείας

Φάρμακο	Τύπος διαχείρισης	Δαπάνη χορήγησης/επίσκεψη €	Δαπάνη/κύκλο €
Pertuzumab	Ημερήσιο Νοσήλιο	60	60
Trastuzumab	Ημερήσιο Νοσήλιο	60	60
Docetaxel	Ημερήσιο Νοσήλιο	60	60

4.5.2 Κόστος παρακολούθησης

Στις καταστάσεις υγείας PF και PD η δαπάνη παρακολούθησης του ασθενούς εκτιμάται ανά μηνιαίο κύκλο και γίνεται η παραδοχή πως παραμένει σταθερή και για τις δύο καταστάσεις υγείας. Η δαπάνη επίσκεψης στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου και στον ιατρό ογκολόγο συμπεριλαμβάνεται στην δαπάνη των εξετάσεων η οποία υπολογίζεται σύμφωνα με τις κρατικές τιμές αποζημίωσης (ΦΕΚ 62/Α/, 1991; ΦΕΚ 3458/Α', 2016, ΦΕΚ 3100/Β', 2011) (Παράρτημα Α). Οι απαραίτητες εξετάσεις βασίστηκαν στη βιβλιογραφία και τα SPC των φαρμάκων. Στον Πίνακα 14 απεικονίζεται η δαπάνη ανά επίσκεψη ανά μηνιαίο κύκλο καθώς και η συχνότητα χρήσης.

Πίνακας 14 Δαπάνη παρακολούθησης ασθενή ανά κατάσταση υγείας

Φάρμακο	Παρεχόμενη υγειονομική υπηρεσία	Δαπάνη/επίσκεψη €	Συχνότητα/μήνα	Δαπάνη/μήνα €
Pertuzumab	Επίσκεψη ΕΙ και εξετάσεις αίματος	36,28	1	36,28
Trastuzumab	Επίσκεψη ΕΙ και εξετάσεις αίματος	36,28	1	36,28
Docetaxel	Επίσκεψη ΕΙ και εξετάσεις αίματος	36,28	1	36,28

4.5.3. Κόστος διαχείρισης της νόσου στα στάδια PF και PD

Η κατάσταση υγείας στην οποία βρίσκεται ο ασθενής, PF ή PD, καθορίζει τον υπολογισμό της δαπάνης διαχείρισης της νόσου, η οποία προκύπτει από το μοναδιαίο κόστος των ιατρικών πράξεων και τη συχνότητα χρήσης των πόρων. Η συχνότητα χρήσης των πόρων και το είδος αντλούνται από προηγούμενες δημοσιευμένες οικονομικές αξιολογήσεις.

Παρ'όλο που στις οικονομικές αναλύσεις αναφοράς συμπεριλαμβάνεται η δαπάνη για την παρηγορητική φροντίδα των ασθενών στις καταστάσεις υγείας PF και PD, για την Ελλάδα η δαπάνη αυτή θεωρείται μηδενική, καθώς και το κόστος για την φροντίδα στο τέλος της ζωής των ασθενών, αφού τέτοια δεδομένα ούτε είναι διαθέσιμα ούτε είναι γνωστός ο τρόπος με τον οποίο εφαρμόζονται από το ΕΣΥ, όμως υπάρχουν διαθέσιμες δομές δημόσιες ή μη¹.

¹ Οι διαθέσιμες υπηρεσίες εξειδικευμένης ανακουφιστικής φροντίδας στην Ελλάδα είναι: 1) η Μονάδα Ανακουφιστικής Αγωγής "Τζένη Καρέζη" που αποτελεί την μοναδική δημόσια μονάδα ανακουφιστικής φροντίδας στην Ελλάδα για χρόνια πάσχοντες καρκινοπαθείς και μη, 2) η "Γαλιλαία", 3) η "Μέριμνα", 4) η "Νοσηλεία" και 5) το Ιατρείο πόνου του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου (www.sfn.org/media/13543883/meleti-skopimotitas_teliko.pdf)

Οι πίνακες 15 και 16 εμφανίζουν τους πόρους που χρησιμοποιήθηκαν για τις καταστάσεις υγείας PF και PD, ενώ εμφανίζεται και η μοναδιαία δαπάνη βάσει των κρατικών αποζημιώσεων (ΦΕΚ 62 Α',1991, ΦΕΚ 1702 Β',2012, ΕΟΠΥΥ,2019) καθώς και η δαπάνη ανά μηνιαίο κύκλο βάσει της συχνότητας χρήσης.

Πίνακας 15 Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PF

Χρήση πόρων για την κατάσταση υγείας χωρίς εξέλιξη νόσου, PF					
Παρεχόμενη υγειονομική φροντίδα	Χρήση/μήνα	Ποσοστό % ασθενών που χρήζουν τους πόρους	Μοναδιαία δαπάνη €	Δαπάνη/μήνα €	Πηγή
Επίσκεψη σε ογκολόγο (ημ. Νοσήλειο)	1	100	60,00	60,00	<i>NICE Single Technology Appraisal [ID1192]</i>
ECHO scan	0,16	70	70,00	11,20	<i>NICE Single Technology Appraisal [ID1192]</i>
MUGA scan	0,16	30	175,79	29,12	<i>NICE Single Technology Appraisal [ID1192]</i>
Μαστογραφία	0,83	75	85,00	70,55	<i>NICE Single Technology Appraisal [ID1192]</i>
Παρηγορητική φροντίδα	2	100	0	0	<i>NICE Single Technology Appraisal [ID1192]</i>
Σύνολο				170,00	

Πίνακας 16 Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PD

Χρήση πόρων για την κατάσταση υγείας χωρίς εξέλιξη νόσου PF					
Παρεχόμενη υγειονομική φροντίδα	Χρήση/μήνα	Ποσοστό % ασθενών που χρήζουν τους πόρους	Μοναδιαία δαπάνη €	Δαπάνη/μήνα €	Πηγή
Επίσκεψη σε ογκολόγο (ημ. Νοσήλειο)	1	100	60,00	60,00	<i>NICE Single Technology Appraisal [ID1192]</i>
ECHO scan	0,16	70	70,00	11,20	<i>NICE Single Technology Appraisal [ID1192]</i>
MUGA scan	0,16	30	175,79	28,12	<i>NICE Single Technology Appraisal [ID1192]</i>
Μαστογραφία	0,83	75	85,00	70,55	<i>NICE Single Technology Appraisal [ID1192]</i>
Αξονική τομογραφία CT scan	0,16	75	140,00	22,40	<i>NICE Single Technology Appraisal [ID1192]</i>
Παρηγορητική φροντίδα	2	100	0	0	<i>NICE Single Technology Appraisal [ID1192]</i>
Σύνολο				192,00	

4.5.4. Κόστος διαχείρισης Α.Ε.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η δαπάνη διαχείρισης των Α.Ε. στο μοντέλο συμπεριλήφθησαν οι Α.Ε. 3^{ου} ή μεγαλύτερου βαθμού και οι οποίες παρουσιάστηκαν κατ'ελάχιστο στο 2% του πληθυσμού σε οποιοδήποτε από τα δύο σκέλη της μελέτης CLEOPATRA. Οι Α.Ε. που εμφάνισαν την μεγαλύτερη συχνότητα είναι η ουδετεροπενία (Perjeta: 48,9% 199/407 ασθενείς & Placebo 45,8% 182/397 ασθενείς), η εμπύρετη ουδετεροπενία (Perjeta: 13,8% 56/408 ασθενείς & Placebo: 7,6% 30/397 ασθενείς) και η διάρροια (Perjeta: 7,9% 32/407 ασθενείς & Placebo: 5% 20/397 ασθενείς).

Η δαπάνη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ΑΕ έχει υπολογιστεί ανά κύκλο και ανά ασθενή. Για το λόγο ότι η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕ ανά κύκλο δεν ήταν διαθέσιμη από τα δεδομένα της μελέτης αναφοράς CLEOPATRA, έγινε η παραδοχή ότι παραμένει ίδια για κάθε κύκλο σε όλη τη διάρκεια παρακολούθησης. Έτσι η δαπάνη διαχείρισης των ΑΕ για κάθε θεραπεία υπολογίστηκε σαν σταθερό κόστος ανά κύκλο (Πίνακας 16).

Οι ΑΕ που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο είναι ≥ 3 ^{ου} βαθμού και θεωρείται ότι οι ασθενείς που τις εμφάνισαν χρήζουν νοσηλείας σε νοσοκομείο. Ακόμα, έγινε η παραδοχή ότι όσοι ασθενείς εμφάνισαν διάρροια ή/και ουδετεροπενία νοσηλεύτηκαν σε δημόσιο νοσοκομείο για δύο μέρες βάση του ΚΕΝ Φ63Χ “Δευτερογενείς επιπλοκές θεραπείας χωρίς καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις, και οι ασθενείς που εμφάνισαν εμπύρετη ουδετεροπενία νοσηλεύτηκαν για εννέα ημέρες βάση του ΚΕΝ Δ22Μ “Κακοήθεις παθήσεις του μαστού με συνυπάρχουσες παθήσεις-επιπλοκές” (ΦΕΚ 946/Β', 2012). Καθώς σύμφωνα με τη υπ' αρ. Υ4α/οικ.28884/21-3-2012 εγκύκλιο του Υπουργείου Υγείας (Υπουργείο Υγείας, 2012) “Στην έννοια του Κλειστού Ελληνικού Νοσηλίου (ΚΕΝ) περιλαμβάνεται κάθε ιατρική και νοσηλευτική προς τον άρρωστο συνδρομή, που παρέχεται από το Νοσοκομείο καθώς και η σχετική δαπάνη που πραγματοποιείται για την παροχή σ' αυτόν των ανωτέρω υπηρεσιών” πλέον των αντινεοπλασματικών και επικουρικών φαρμάκων χημειοθεραπείας, στις δαπάνες νοσηλείας δεν συμπεριελήφθησαν άλλες δαπάνες ιατρικών πράξεων (π.χ. διαγνωστικές εξετάσεις).

Η υπόθεση εργασίας σχετικά με τη δαπάνη διαχείρισης ΑΕ βασίστηκε στη βιβλιογραφία (Παραρτήματα 1 και 2).

Πίνακας 17 Κόστος διαχείρισης ΑΕ

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κόστος/επεισόδιο €	Συχνότητα περιστατικών	Συνολικό κόστος ΑΕ ομάδας παρέμβασης €	Συχνότητα περιστατικών	Συνολικό κόστος ΑΕ ομάδας ελέγχου €	Πηγή
Ουδετεροπενία	352,28	119 (48,9%)	172,26	182 (45,8%)	172,26	<i>Baselga et al,2012</i>
Εμπύρετη ουδετεροπενία	1.686,98	56 (13,8%)	232,80	30 (7,6%)	232,80	<i>Baselga et al,2012</i>
Διάρροια	309,87	32 (7,9%)	24,48	20 (5%)	24,48	<i>Baselga et al,2012</i>
Συνολικό κόστος/ασθενή		207	2,08	232	1,85	
Κόστος/ασθενή/κύκλο			0,35		0,31	

Στον Πίνακα 18 παρουσιάζονται συνολικά οι επιμέρους δαπάνες και το συνολικό κόστος ανά ασθενή σε κάθε κατάσταση της υγείας, για κάθε μήνα.

Πίνακας 18 Επιμέρους δαπάνες και συνολικό κόστος/ασθενή για καταστάσεις υγείας PF και PD, για κάθε μήνα

ΔΑΠΑΝΕΣ	Ομάδα Παρέμβασης			Ομάδα Ελέγχου		
	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PF)	Πρόοδος Νοσού (PD)	Θάνατος	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PF)	Πρόοδος Νοσού (PD)	Θάνατος
Συνολικές Δαπάνες						
Δαπάνη θεραπείας (απόκτηση και χορήγηση)	3482,58	3482,58	0	1450,66	1450,66	0
Δαπάνη παρακολούθησης νόσου	83,1	83,1	0	83,1	83,1	0
Δαπάνη διαχείρισης νοσού	170	192	0	170	192	0
Δαπάνη διαχείρισης ΑΕ	0,35	0,35	0	0,31	0,31	0
Δαπάνη ανά μήνα	3736,03	3758,03	0	1704,07	1726,07	0

Στο μοντέλο Markov εμπεριέχονται οι δαπάνες για κάθε κατάσταση υγείας και για κάθε ένα από τα σκέλη της μελέτης. Έτσι, ύστερα από τις παραδοχές που έγιναν κατά τον σχεδιασμό της υπόθεσης του μοντέλου, η συνολική μέση δαπάνη ανά μήνα για κάθε ασθενή χωρίς πρόοδο της νόσου PF, στην οποία περιλαμβάνονται οι επιμέρους δαπάνες απόκτησης, χορήγησης αρχικής θεραπείας, παρακολούθησης και διαχείρισης νόσου και ανεπιθύμητων ενεργειών είναι για το φάρμακο παρέμβασης Pertuzumab 3736,03€ και για το φάρμακο ελέγχου 1704,07€. Αντίστοιχα η συνολική μέση δαπάνη ανά μήνα και ανά ασθενή, όταν εξελίσσεται η νόσος (κατάσταση υγείας PD), είναι για το Pertuzumab 3758,03€ και για το φάρμακο ελέγχου είναι 1726,07€.

4.5.5 Εκτίμηση του δείκτη ICER

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας και ο υπολογισμός του ICER αποτελεί σημαντικό στοιχείο για τη λήψη αποφάσεων, αφού έρχεται να τονίσει το πρόσθετο κόστος για το επιπλέον όφελος που καλείται να προσφέρει μια νέα τεχνολογία.

Έτσι, για την ανάλυση της χρονικής περιόδου που προέβλεπε το μοντέλο Markov, η χρησιμότητα και οι δαπάνες υγείας κάθε ασθενούς, πολλαπλασιάστηκαν με την κατανομή της κάθε κατάστασης ανά κύκλο, προεξοφλήθηκαν με ποσοστό 3,5% ανά έτος και αθροίστηκαν για τον υπολογισμό τόσο του σταθμισμένου κόστους όσο και των QALYs. Τα αποτελέσματα της οικονομικής ανάλυσης για την χρονική περίοδο των 120 μηνών, βάσει των παραδοχών που έγιναν, έδειξαν ότι για το Εθνικό Σύστημα Υγείας το ισόβιο κόστος της θεραπείας Pertuzumab για κάθε ασθενή ανέρχεται στο ποσό των 249.480,25€, ενώ η αντίστοιχη δαπάνη για τη θεραπεία ελέγχου είναι 81.228,76€. Δηλαδή η διαφορά που προκύπτει είναι της τάξης των 168.251,49€. Επιπλέον εκτιμήθηκε ότι για το Pertuzumab τα κερδισμένα έτη ζωής είναι 5,54 (66,48 μήνες) και τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής είναι 2,57 (30,84 μήνες) ενώ για την ομάδα ελέγχου τα κερδισμένα και τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής είναι 3,94 (47,28 μήνες) και 1,72 (20,64 μήνες) αντίστοιχα .

Πίνακας 19 Αποτελέσματα Βασικής Ανάλυσης

Θεραπεία	Κόστος €	QALY	LY	Πρόσθετη δαπάνη €	Πρόσθετα LY	Πρόσθετα QALY	ICER (€/LY)	ICER (€/QALY)
Pertuzumab	249.480,25	2,57	5,54	168.251,49	1,60	0,85	123.653,09	197.844,95
Placebo	81.228,76	1,72	3,94					

Από το λόγο της διαφοράς των δαπανών που προκλήθηκαν προς τη διαφορά των ωφελειών, μετρούμενων σε ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs), για την ομάδα παρέμβασης και για την ομάδα ελέγχου, προκύπτει ότι ο δείκτης πρόσθετου κόστους αποτελέσματος ICER είναι €197.844,95/QALY. Συνεπώς, για κάθε επιπλέον QALY που κερδίζεται από την παρέμβαση Pertuzumab πρέπει να δαπανηθεί το παραπάνω ποσό. Καθιστάται έτσι φανερή η χρησιμότητα και η σημασία που αποκτά ο δείκτης ICER για την κατανόηση των οικονομικών αναλύσεων από τους ιθύνοντες λήψης αποφάσεων και για την χάραξη της πολιτικής υγείας του εκάστοτε κράτους. Αυτό που θα πρέπει να διερευνηθεί είναι το κατά πόσο αυτή η θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να θεωρηθεί οικονομικά αποδοτική.

Σε χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής όπου χρησιμοποιούνται οικονομικές αξιολογήσεις για την κατανομή των πόρων, ορίζονται όρια (thresholds) που καθορίζουν εάν μία παρέμβαση αποδίδει ικανοποιητική αξία για να αποζημιωθεί.

Στην Αυστραλία, η συμβουλευτική επιτροπή αποζημίωσης (Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) έδειξε ότι ήταν απίθανο να απορριφθεί ένα φάρμακο του οποίου ο ICER είναι μικρότερος από AUS\$42.000/LY. Επίσης, η επιτροπή είναι απίθανο να συστήσει ένα φάρμακο του οποίου ο ICER ξεπερνά τα AUS\$76.000/LY (George et al, 2001).

Στον Καναδά, έχουν προταθεί κατευθυντήριες οδηγίες σχετικές με την “αξία” ενός νέου φαρμάκου προκειμένου να δικαιολογηθεί η χρήση του. Οι συστάσεις αφορούν τρεις βαθμίδες:

1. Εάν το φάρμακο κοστίζει < από CAN\$20.000/QALY τότε τα στοιχεία είναι ισχυρά ώστε να υιοθετηθεί.
2. Εάν το φάρμακο κοστίζει μεταξύ CAN\$20.000 και CAN\$100.000/QALY τότε τα στοιχεία υιοθέτησης είναι μέτρια.
3. Εάν το φάρμακο κοστίζει > CAN\$100.000/QALY τότε τα στοιχεία υιοθέτησης είναι αδύναμα (Lauracis A et al, 1992).

Στη Ν. Ζηλανδία και το Βέλγιο (Belgian Medicine Reimbursement Committee) δεν χρησιμοποιείται κάποιο κατώφλι όταν εκτιμάται η αξία των φαρμάκων (Cleemput and Van,

2009). Κάτι παρόμοιο συμβαίνει και την Ιρλανδία (Tilson and Barry, 2010) όπου επίσης δεν υπάρχει κατώφλι ενώ στο παρελθόν νέα φάρμακα με ICER μικρότερο από τα €45.000/QALY είχαν περισσότερες πιθανότητες αποζημίωσης.

Στα τέλη του 1990, το κατώφλι των €20.000/QALY προτάθηκε από το Ολλανδικό Συμβούλιο Ασφάλισης Υγείας (Health Care Insurance Board, 1999), ενώ πιο πρόσφατα προτάθηκε ICER αποζημίωσης στα €80.000/QALY.

Στη Σκωτία, από το 2002-2008 έχει εκτιμηθεί η αξία περίπου 600 φαρμάκων (Webb, 2009), εκ των οποίων το 30% έγινε αποδεκτό για χρήση, το 33% έγινε αποδεκτό για περιορισμένη χρήση και το 37% δεν συστάθηκε για χρήση. Εάν το κόστος/QALY ήταν λιγότερο ή ίσο από £20.000/QALY, τότε υπήρχε πιθανότητα 80% τα φάρμακα να γίνουν αποδεκτά. Εάν το κόστος/QALY ήταν μεταξύ £20.00-£30.000, τότε η πιθανότητα αυτή μειωνόταν στο 42%.

Στην Αγγλία και την Ουαλία, ο NICE χρησιμοποιεί ως κατώφλι ICER τις £20.000-£30.000/QALY, παρόλο που τεχνολογίες υγείας με υψηλότερο ICER μπορεί να προταθούν για χρήση (Simoens S, 2010).

Για την Ελλάδα δεν έχει οριστεί κάποιο κατώφλι-όριο που να αποτελεί αναφορά στην αποτίμηση της παρούσας οικονομικής ανάλυσης. Εάν εντούτοις ως όριο γίνει αποδεκτό το κατώφλι των £50.000, σύμφωνα με τον NICE (55.444,66€/QALY)² για ασθένειες που θεωρούνται απειλητικές για τη ζωή, όπως είναι ο καρκίνος, τότε το Pertuzumab συγκρινόμενο με Placebo ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού δεν θεωρείται οικονομικά αποδοτική επιλογή θεραπείας στις τρέχουσες τιμές, για το Εθνικό Σύστημα Υγείας στην Ελλάδα.

Στην ενότητα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας στις μεταβολές διαφορετικών παραμέτρων του μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε.

4.5.6. Ανάλυση ευαισθησίας

Διενεργήθηκε ανάλυση ευαισθησίας προκειμένου να εξεταστεί η αβεβαιότητα που εμπεριέχεται στο μοντέλο που αναπτύχθηκε. Οι μεταβολές που εξετάστηκαν αφορούσαν το ποσοστό προεξόφλησης και την τιμή αναφοράς του φαρμάκου. Δηλαδή, κατά την ανάλυση εξετάστηκε η επίδραση μιας μεταβλητής στα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης όταν μεταβαλλόταν μία παράμετρος κάθε φορά, ενώ οι άλλες παρέμεναν σταθερές (one-way sensitivity analysis).

Έτσι, λοιπόν, όταν το ποσοστό προεξόφλησης άλλαξε από 3,5% σε 5% ετησίως, τότε παρατηρήθηκε μικρή μείωση της διαφοράς του κόστους και μείωση της αποτελεσματικότητας με τον ICER να αυξάνεται αλλά σε μικρό βαθμό, οπότε η ανάλυση έδειξε ότι τα αποτελέσματα δεν είναι ευαίσθητα στην μεταβολή της παραμέτρου του ποσοστού προεξόφλησης (Πίνακας 20).

² Ισοτιμία ευρώ (€) και λίρα Αγγλίας (£) στις 01/07/2020: 1€=£0,9018

Πίνακας 20 Αποτελέσματα Ανάλυσης με προεξοφλητικό επιτόκιο 5%

Θεραπεία	Κόστος €	QALY	LY	Πρόσθετη δαπάνη €	Πρόσ θετα LY	Πρόσθ ετα QALY	ICER (€/LY)	ICER (€/QALY)
Pertuzumab	237.160,03	2,45	5,27	158.724,59	1,46	0,78	138.648,80	202.427,26
Placebo	78.435,44	1,67	3,80					

Στη συνέχεια, ακολούθησε ανάλυση ευαισθησίας με μεταβολή της τιμής αναφοράς των φαρμάκων pertuzumab, trastuzumab και docetaxel και με μείωση κατά 25%, 50% και 70% κάθε φορά, ενώ οι άλλες παράμετροι παρέμεναν σταθερές. Τα αποτελέσματα παρουσίασαν μεγάλη ευαισθησία στις μεταβολές αυτές, με τον ICER να μειώνεται στα €154.790,71 για 25% μείωση τιμών, στα €105.617,50 για μείωση τιμών κατά 50% και στα 66.278,20 για μείωση τιμών κατά 70% (Πίνακας 21).

Πίνακας 21 Αποτελέσματα Ανάλυσης με μείωση τιμών κατά 25%

Θεραπεία	Κόστος €	QALY	LY	Πρόσθετη δαπάνη €	Πρόσ θετα LY	Πρόσθ ετα QALY	ICER (€/LY)	ICER (€/QALY)
Pertuzumab	192.516,72	2,57	5,54	131.637,27	1,60	0,85	96.744,19	154.790,71
Placebo	60.879,46	1,72	3,94					

Πίνακας 22 Αποτελέσματα Ανάλυσης με μείωση τιμών κατά 50%

Θεραπεία	Κόστος €	QAL Y	LY	Πρόσθετη δαπάνη €	Πρόσθετα LY	Πρόσθετα QALY	ICER (€/LY)	ICER (€/QALY)
Pertuzumab	135.553,19	2,57	5,54	89.819,35	1,60	0,85	66.010,94	105.617,51
Placebo	45.733,85	1,72	3,94					

Πίνακας 23 Αποτελέσματα Ανάλυσης με μείωση τιμών κατά 70%

Θεραπεία	Κόστος €	QAL Y	LY	Πρόσθετη δαπάνη €	Πρόσθετα LY	Πρόσθετα QALY	ICER (€/LY)	ICER (€/QALY)
Pertuzumab	89.981,17	2,57	5,54	131.637,27	1,60	0,85	41.423,87	66.278,20
Placebo	33.616,80	1,72	3,94					

Συμπερασματικά, ο δείκτης ICER παρουσιάζει μεγαλύτερη και εντονότερη ευαισθησία στις μεταβολές των τιμών των φαρμάκων παρά στη μεταβολή του ποσοστού προεξόφλησης.

Παρόμοιο σκεπτικό είχε και ο NICE, όταν το 2018 αποφάνθηκε πως η θεραπεία με pertuzumab/trastuzumab/docetaxel ακόμη και αν υποστεί μείωση της τιμής από 70% έως 90% με τη χορήγηση βιοομοειδούς Trastuzumab δεν μπορεί να θεωρηθεί αποδοτική (ICER £39.939/κερδισμένο QALY) για ασθενείς με HER2 θετικό καρκίνο μαστού και υψηλά ποσοστά υποτροπής της νόσου (AJMC, www.centerforbiosimilars.com) (www.centerforbiosimilars.com 2018) (NICE [TA569] 2019).

Παρ'όλα αυτά, το Μάρτιο του 2019 ο NICE θεώρησε αποδοτική την θεραπεία του πρώιμου HER2 θετικού καρκίνου του μαστού σε ενήλικες μόνο εφόσον οι ασθενείς παρουσίαζαν μετάσταση στους λεμφαδένες (NICE [TA569], 2019).

Βασικό εύρημα των αναλύσεων είναι ότι τα αποτελέσματα όλων των αναλύσεων συνεχίζουν να καθιστούν την παρέμβαση μη οικονομικά αποδοτική.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ και ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

5.1 Συζήτηση

Κατά την παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του μονοκλωνικού αντισώματος Pertuzumab συγκρινόμενο με placebo, ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Το Pertuzumab φαίνεται να βελτιώνει την Ολική Επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου φαίνεται να είναι ευνοϊκότερο από αυτό του απλού συνδυασμού.

Η ανάλυση έγινε από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας για ιατρικές πράξεις που έγιναν σε δημόσιες νοσοκομεία, λόγος για τον οποίο οι έμμεσες δαπάνες έχουν εξαιρεθεί. Επίσης, έχουν εξαιρεθεί δαπάνες για παροχές και ιατρικές πράξεις που αφορούν ιδιωτικές δομές αλλά αποζημιώνονται από τον ΕΟΠΥΥ. Προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε το προσδόκιμο επιβίωσης (LYs) και τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Οι τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 0,29 για την πρόοδο της νόσου και 0,65 για την μη εξέλιξη της νόσου. Οι τιμές αντλήθηκαν από αντίστοιχη μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας που έγινε για τις ΗΠΑ. Επίσης, κατά την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov με χρονικό ορίζοντα τους 120 μήνες, χρόνος ισοδύναμος με το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ετήσιο προεξοφλητικό επιτόκιο 3,5%.

Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης προέκυψε ότι ο λόγος πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) που εκτιμήθηκε ήταν 197.844,95€/κερδισμένο QALY για όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι για την Ελλάδα δεν έχει οριστεί κατώφλι κόστους-αποτελεσματικότητας για τη λήψη αποφάσεων σχετικές με την οικονομική αποδοτικότητα μιας παρέμβασης, το ποσό των €197.844,95/κερδισμένο QALY πιθανότατα καθιστά την συγκεκριμένη παρέμβαση μη αποδοτική, αν συγκριθεί και με άλλα συστήματα υγείας και λήπτες αποφάσεων.

Το παραπάνω αποτέλεσμα ενισχύεται και από την ανάλυση ευαισθησίας που ακολούθησε, κατά την οποία διερευνήθηκαν μεταβολές στο ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης και στις τιμές των φαρμάκων.

5.2 Σύγκριση με άλλες μελέτες

Η συγκεκριμένη μελέτη αφορά την πρώτη προσπάθεια που γίνεται στην Ελλάδα για την εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας του Pertuzumab ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης, ο συνδυασμός Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel συγκρινόμενο με Trastuzumab/Docetaxel ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού δεν θεωρείται οικονομικά αποδοτική επιλογή θεραπείας, για το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Ελλάδας, Τα αποτελέσματα συνάδουν με αυτά της σχετικής διεθνούς βιβλιογραφίας (Ben Y Durkee et al, 2016).

Επίσης, μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας που έγινε πάλι στις ΗΠΑ το 2019 (Louis P Garrison Jr et al, 2019), έδειξε ότι η προσθήκη Peruzumab μπορεί να θεωρηθεί οικονομικά αποδοτική για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης.

Στην Ταϊβάν, η παρέμβαση παρουσίασε πιθανότητα 68% να είναι οικονομικά αποδοτική υπό ευνοϊκές παραδοχές που σχετίζονται με το κόστος του φαρμάκου (Henry W C, 2018).

Στον Καναδά, (Attard C L, 2014), ο ICER κυμάνθηκε από CAN\$25.388-CAN\$46.196 (€16.613-€30.229)³ και σε κατώφλι CAN\$100.000 (€65.437), η παρέμβαση αποτελεί ελκυστική επιλογή θεραπείας για ασθενείς με HER2 θετικό καρκίνο μαστού.

Τέλος, ο NICE με έκθεσή του που δημοσίευσε το 2018, αποφάνθηκε πως η θεραπεία του πρώιμου HER2 θετικού καρκίνου του μαστού σε ενήλικες δεν μπορεί να είναι οικονομικά αποδοτική ακόμα και στην περίπτωση που γίνει αποδεκτή η χρήση βιομοειδούς Trastuzumab. Παράλληλα, το 2019 απέρριψε εκ νέου την εν λόγω παρέμβαση για το NHS σε κατώφλι £30.000 τόσο για τους ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες όσο και σε ασθενείς με HER2 αρνητικούς υποδοχείς (NICE [TA569], 2019).

³ Ισοτιμία ευρώ (€) και Καναδικού δολλαρίου (CAN\$) στις 01/07/2020: 1€=CAN\$1.52

5.3 Συμπεράσματα

Δυστυχώς μέχρι σήμερα ο μεταστατικός καρκίνος του μαστού δεν θεραπεύεται και εμφανίζει κακή πρόγνωση. Σκοπός της όποιας θεραπείας στις μέρες μας είναι η επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών αυτών, χωρίς να επηρεάζεται σημαντικά η ποιότητα ζωής τους. Το Pertuzumab είναι μια στοχευμένη θεραπεία που παρουσιάζει σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα σε όρους προσδόκιμου επιβίωσης..

Η παρούσα ανάλυση αναδुकνείει πως η συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή.

Συστήνεται σε επόμενες έρευνες να διερευνηθούν οι τιμές χρησιμότητας των καταστάσεων υγείας στην Ελλάδα, όπως επίσης θα πρέπει να εκτιμηθεί και η επίδραση της μεταβολής αυτών στο δείκτη ICER της παρούσας ανάλυσης. Από τη στιγμή που για την Ελλάδα δεν υφίσταται κατώφλι αποδοχής, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ενδεικτικά. Ο προσδιορισμός ενός τέτοιου ορίου (κατώφλι-threshold) για την Ελλάδα κρίνεται αναγκαίος, γεγονός που θα διευκολύνει τους λήπτες αποφάσεων στο χώρο της υγείας, σχετικά με την πιο ορθή κατανομή των πόρων στο συγκεκριμένο τομέα, αλλά και στον σχεδιασμό πολιτικών υγείας.

Παράρτημα 1

Βιοχημικές εξετάσεις	Μοναδιαία δαπάνη εξετάσεων €
Αλκαλική Φωσφατάση ALP	5,02
Οξαλοξική τρανσαμινάση (AST/SGOT)	4,49
Πυροσταφυλική τρανσαμινάση ALT ALT / SGPT	4,49
γ-Gt	5,02
Ουρία αίματος	2,26
Κρεατινίνη αίματος	4,05
Αλβουμίνη-Προσδιορισμός στο αίμα αλβουμίνης (ALB)	0
Κρεατινίνη ορού	4,05
Ασβέστιο	4,05
Προσδιορισμός καλίου στο αίμα	5,22
Προσδιορισμός νατρίου στο αίμα	5,22
Φώσφορος	5,22
Μαγνήσιο	5,22
LDH Προσδιορισμός γαλακτικής δεϋρογανάσης	4,75
Αλκαλική φωσφατάση ορού	5,02
Προσδιορισμός ουρικού οξέος	2,88
Γλυκόζη-Προσδιορισμός σακχάρου αίματος - γλυκόζης (CL)	2,26
Σύνολο	69,22

Αιματολογικές εξετάσεις	Μοναδιαία δαπάνη εξετάσεων €
Γενική εξέταση αίματος (αιμοσφαιρίνη - αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, αριθμός λευκών και τύπος αυτών, μετά προσδιορισμού αιματοκρίτου HT)	2,88
ΤΚΕ Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων	1,76
Χρόνος ατελούς θρομβοπλαστικής aPPT	3,43
Χρόνος προθρομβίνης INR	4,05
Αιμοπετάλια	1,76
Σύνολο	13,88

Φάρμακα θεραπείας	Μοναδιαία τιμή φαρμακού (€)
Perjeta® 420mg/vial (1vialX14ml)	2.141,92
Herceptin® 600mg/5ml (1vialX5ml)	1.170,70
Docetaxel (HOSPIRA) 80mg/8ml (1vialX8ml)	61,89
Docetaxel (HOSPIRA) 20mg/2ml (1vialX2ml)	16,03

Πηγή: ww.galinos.gr (ημερομηνία πρόσβασης 25/06/2020)

Παράρτημα 2 Δαπάνη ανά επεισόδιο διαχείρισης ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας ≥ 3 ου βαθμού

Φαρμακευτική αγωγή	Δοσολογία	Συνολική δόση/μέρα	Οδός χορηγησης	Δαπάνη/μέρα	Δαπάνη ουδετεροπενίας (2 μέρες)	Δαπάνη εμπύρετης ουδετεροπενίας (9 μέρες)
Ceftazidime 2mg	2g/8hr	6g	IV	8.67		78.03
Metronidazole 500mg	500mg/8h (7-10ημέρες)	1500mg	IV	3.63		32.67
Clindamycin 600mg	600mg - 1,2g per day	1,2gr	IV	2.42		21.78
Piperacillin/Tazobactam 4,5gr	4,5g/6h	18g	IV	13.48		121.32
Ceftriaxone 2gr	2-4g μία φορά την ημέρα	4g	IV	9.56		86.04
Teicoplanin 400mg	400mg/12h	800mg	IV	19.82		178.38
Filgrastim (G-CSF, αυξητικός παράγοντας)*	48 μu/0,5 ml/ημέρα	1 φιαλίδιο	IV	22.64	45.28	203.76

Σ22Χ Άλλες νεοπλασματικές διαταραχές χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές (ΜΔΝ 2)					638	
A31M Νεοπλάσματα του αναπνευστικού με καταστροφικές (συστηματικές) συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές (ΜΔΝ 9)						1634
Συνολική δαπάνη					683,28	2355,98

Πηγή: 1.Γαληνός (<https://www.galinos.gr/web/drugs/main/home>, Πρόσβαση 3.6.2020)

Παρεχόμενη υπηρεσία	Δαπάνη €
ΚΕΝ Σ22Χ (ΜΔΝ 2 ΗΜΕΡΕΣ)	638,00
ΚΕΝ Α31Μ (ΜΔΝ 9 ΗΜΕΡΕΣ)	1634,00
ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΝΟΣΗΛΙΟ	60,00

Πηγή: Υ4α/οικ.18051, ΦΕΚ Β 946/ 2012, Υ4α/οικ.85649, ΦΕΚ Β 1702/2011

Βιβλιογραφία

Ξένη Βιβλιογραφία

1. Ben Y. Durkee et al., "Cost effectiveness of pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 positive metastatic breast cancer". *Journal of clinical oncology*, March 20 2016: vol 64,no9,.
2. Shiroiwa Takeru et al., "New decision-making processes for the pricing of health technologies in Japan: The FY 2016/2017 pilot phase for the introduction of economic evaluations." *Health Policy*, August 2017: vol 121, pp. 836-841.
3. Simoens Steven, *Front. Pharmacol.* "How to assess the value of medicines?", September 2010
4. Health Care Insurance Board. (1999). *Richtlijnen Voor Farmaco-Economisch Onderzoek (Guidelines for Pharmaco-Economic Research)*. Amstelveen: Health Care Insurance Board.
5. Tilson, L., and Barry, M. (2010). Recent developments in pharmacoeconomic evaluation in Ireland. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 10, 221–224.
6. Swain S et al., *End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (P), trastuzumab (H), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer*. ASCO Annual meeting, abstract 1020, May 2019.
7. Sylwan Rahardja, Ryan Ying Cong Tan, Rehena Sultana, Fun Loon Leong, Elaine Hsuen Lim, "Retrospective Study Efficacy, patterns of use and cost of Pertuzumab in the treatment of HER2+ metastatic breast cancer in Singapore: The National Cancer Centre Singapore experience", *World J Clin Oncol* 2020 March 24; 11(3): 143-151
8. *Lancet oncology*, Apr 2020: 21(4):519-530.
9. Alberta Gov, 2017. "Maximizing the Impact of Health Technology Assessment: The Alberta Framework, 2017.
10. Ben Y. Durkee, Yushen Qian, Erqi L. Pollom, Martin T. King, Sara A. Dudley, Jenny L. Shaffer, Daniel T. Chang,. "Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal." *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, March 20, 2016: 902-909.
11. Drummond M.F., O'Brien B., Stoddart G.L., Torrance G.W. "Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης των προγραμμάτων υγείας. Εκδόσεις Κριτική, 2002.

12. London School of Economics, "*Study on impact analysis of Policy options for strengthened EU cooperation on Health Technology Assessment*", August 2017.
13. Egan KM, Stampfer MJ, Hunter D, et al., " Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the Nurses' Health Study." *Epidemiology*, 2002; 13:138–45.
14. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* , "Cost-effectiveness of Pertuzumab Combined With Trastuzumab and Docetaxel as a First-Line Treatment for HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer." Apr 2018 : 18(2):207-213.
15. Henry WC Leung, Agnes LF Chan. "Cost-effectiveness of pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel as a first-line treatment for HER-2 positive metastatic breast cancer." *Expert review of Pharmacoeconomics and outcomes research*, October 10, 2017: 207-213.
16. Ingrid A Hedenfalk, Markus Ringnér, Jeffrey M Trent, Ake Borg. "Gene Expression in Inherited Breast Cancer." *Advances in cancer research*, 2002: 84:1-34.
17. George, B., Harris, A., and Mitchell, A. (2001). Cost-effectiveness analysis and the consistency of decision making: evidence from pharmaceutical reimbursement in australia (1991 to 1996). *Pharmacoeconomics* 19, 1103–1109.
18. José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Beny. "Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer." *New England Journal of Medicine*, January 12, 2012 : 366(2):109-119.
19. Louis P. Garrison Jr., Joseph Babigumira, Clement Tournier, Hans-Peter Goertz, Solomon J. Lubinga, Edith A. Perez. "Cost-Effectiveness Analysis of Pertuzumab With Trastuzumab and Chemotherapy Compared to Trastuzumab and Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer in the United States." *Value in health*, April 1, 2019: 408-415.
20. Tange C, Kunisawa S, Maeda S, Shimosuma K. Cost-Effectiveness Analysis Of Pertuzumab For Metastatic Her2-Positive Breast Cancer In Japan. *Value Health* 2015; 18: A456-457
21. Laupacis, A., Feeny, D., Detsky, A. S., and Tugwell, P. X. (1992). How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Canadian Medical Association Journal* 146, 473–481.

22. NICE [TA569]. 2019.
23. NICE. *Technology appraisal guidance [TA509]*. March 7, 2018.
24. NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*. . 2018.
25. R.J., Sperry. *Principles of Economic Analysis, Anesthesiology*: ;86:1197-205. 1997.
26. Vakaramoko Diaby, Hussain Alqhtani, Sascha van Boemmel-Wegmann, Ching-Yu Wang, Askal Ayalew Ali, Rajesh Balkrishnan, Yu Ko, Sofia Palacio, Gilberto de Lima Lopes. "A cost-effectiveness analysis of trastuzumab-containing treatment." *The Breast*, November 20, 2019: 141-148.
27. Ydvarhelyi S., Colditz G.A., Rai A., Epstein A.M. "Cost-effectiveness and cost-benefit analysis in the medical literature. Are the methods being used correctly? *Annals of Internal Medicine*." 1992: 116:238-244.

Ελληνική Βιβλιογραφία

28. Α. Μορφονιός, Δ. Καϊτελίδου, Γ. Μπαλτόπουλος, Π. Μυριανθεύς. "Η διεθνής πρακτική της Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας ." *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 2013: 30(1):19-34.
29. Αρχεία ελληνικής ιατρικής, 2013.
30. Γ., Παρασκευάς. *Ανατομία του ανθρώπου*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2008.
31. Γ., Φύσσας. *Ο Μαστός και οι Παθήσεις του*. Αθήνα: Εκδόσεις Α.Α. Λιβάνη, 2006.
32. Ι., Χατζημπούγιας. *Στοιχεία ανατομικής του ανθρώπου*. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις CM DESIGN, 2007.
33. *Κανονισμός Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και Συμβουλίου σχετικά με την αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας και την τροποποίηση της οδηγίας 2011/24/ΕΕ* <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/EL/COM-2018-51-F1-EL-MAIN-PART-1.PDF>.
34. Μ. Ζαφράκας, Τ. Τσαλίκης, Φ. Τζαβελέκης, Θ. Αργυρίου, Β. Ταρλατζής. "Πρωτογενής και Δευτερογενής του καρκίνου του μαστού." *Ελληνική μαιευτική και γυναικολογία*, 2009: 21(2):138-147.
35. Σ. Μάλλιου, Ν. Αγκάντη, Ν. Παυλίδης, Α. Καππάς, Ι. Κριαράς, Σ. Γερούλάνος. "Ιστορική αναδρομή του καρκίνου." *Διακόνημα*, 2006.
36. Φ., Καρβέλας. "Παράγοντες κινδύνους στον Καρκίνο του μαστού." *Ιατρική*, 1995: τόμος 57, τεύχος 1.

37. Χ., Μπουρσανίδης. *Ανάλυση Συστημάτων Υγείας, Διδακτικές Σημειώσεις στο Δημόσιο Μάνατζμεντ Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης*. Αθήνα, Απρίλιος 2003.
38. ΦΕΚ 1702/Β', 2012.
39. ΦΕΚ 3100/Β', 2011.
40. ΦΕΚ 62/Α/, 1991.

Διαδίκτυο

1. www.clinicaltrials.gov
2. www.imaginis.com
3. www.centerforbiosimilars.com. 2018
4. www.clinicaltrials.gov. (NCT 00567190)
5. www.eody.gov.gr
6. www.galinos.gr
7. www.naftemporiki.gr. «Προς Εθνικό Φορέα Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας, 13 προτεινόμενες κατευθυντήριες γραμμές από το LSE». Οκτώβριος 2017.
8. www.euro.who.int/observatory/glossary.htm
9. CONCORD programme, London School of Hygiene and Tropical Medicine. <https://doi.org/10.1787/888934016493>.
10. CONCORD programme, London School of Hygiene and Tropical Medicine. <https://doi.org/10.1787/888934016474>.
11. *EUnetHTA Core Model Domains* (www.eunethta.eu/hta-core-model).
12. European Medicines Agency, EMA/377646/2018. www.ema.europa.eu.
13. European Medicines Agency, EMA/981900/2011,. www.ema.europa.eu.
14. *OECD Health Statistics*, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en>.
15. *OECD Health Statistics; OECD National Accounts Statistics*, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en>; *OECD National Accounts Statistics*, <http://dx.doi.org/10.1787/na-data-en>.
16. Healthmag team, "Τα 13 βασικά συστατικά για την οικονομική αξιολόγηση φαρμάκων απο το LSE." *Healthmag*, Απρίλιος 29, 2019.

17. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. www.ema.europa.eu