
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΟΥ ΑΤΕΖΟΛΙΖΟΥΜΑΒ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ
ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Χαβιάρα Έφη

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

Πειραιάς, 2021

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΟΥ ΑΤΕΖΟΛΙΖΟΥΜΑΒ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ
ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Χαβιάρα Έφη, Α.Μ.: ΟΔΥ/1845

Επιβλέπων: Ράικου Μαρία / Αναπληρώτρια Καθηγήτρια / Τμήμα Οικονομικής
Επιστήμης / Πανεπιστήμιο Πειραιώς

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

Πειραιώς, 2021

UNIVERSITY of PIRAEUS



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

**COST EFFECTIVENESS ANALYSIS OF
ATEZOLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN
EXTENSIVE - STAGE SMALL - CELL LUNG CANCER**

Efi Chaviara

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

Piraeus, Greece, 2021

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 κυρία Ράικου Μαρία, για την εξαιρετική συνεργασία όσο και την επιστημονική καθοδήγησή της τόσο κατά τη διάρκεια των μαθημάτων όσο και κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

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

Ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας του Atezolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Σημαντικοί όροι: Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα, οικονομική αξιολόγηση, κόστος αποτελεσματικότητα, ICER, Atezolizumab, Tecentriq

Περίληψη

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως.

Το 80% περίπου των περιπτώσεων αφορά στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) και των 20% στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ) που είναι και ο ταχύτερα αναπτυσσόμενος καρκίνος. Χωρίζεται σε σχέση με την έκταση των βλαβών σε περιορισμένη νόσο και εκτεταμένη νόσο, όμως κατά τη διάγνωση το 30% περίπου με μικροκυτταρικό καρκίνο έχουν περιορισμένη νόσο. Στην περιορισμένη νόσο έχουμε 50-60% πλήρη ανταπόκριση με μέση επιβίωση με χημειοθεραπεία 15-24 μήνες. Στην εκτεταμένη νόσο η πλήρης ανταπόκριση είναι <20% με μέση επιβίωση 6-12 μήνες με χημειοθεραπεία, αλλά η μακρά επιβίωση είναι σπάνια.

Σύμφωνα με την κλινική μελέτη IMpower133, τα εκτιμώμενα ποσοστά συνολικής επιβίωσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στην ομάδα του atezolizumab (διάμεσος 12,3 μήνες, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 10,8 έως 15,9) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (διάμεσος 10,3 μήνες, 95% CI, 9.3 έως 11.3).

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του atezolizumab (διάμεσος 5,2 μήνες, 95% CI, 4,4 έως 5,6) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (διάμεσος 4,3 μήνες 95% CI, 4,2 έως 4,5). Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα Fc-βιοτεχνολογικά παρασκευασμένο, εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα G1 (IgG1) που δεσμεύεται απευθείας στο PD-L1 και παρέχει διπλό αποκλεισμό των υποδοχέων PD-1 και B7.1, αποτρέποντας την PD-L1/PD-1 διαμεσολαβούμενη αναστολή της ανοσολογικής απάντησης, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης της αντικαρκινικής ανοσολογικής απάντησης χωρίς να επάγει την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρική κυτταροτοξικότητα. Η ατεζολιζουμάμπη (Tecentriq) διαφυλάσσει την PD-L2/PD-1 αλληλεπίδραση επιτρέποντας στα PD-L2/PD-1 διαμεσολαβούμενα ανασταλτικά σήματα να διακινούνται. Στις 21 Σεπτεμβρίου 2017 χορηγήθηκε Άδεια Κυκλοφορίας από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για το Tecentriq και στις 26 Ιουλίου 2019 εγκρίθηκε από τον EMA η επέκταση της Άδειας Κυκλοφορίας για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Σκοπός. Η ανάλυση αυτή σκοπό έχει την εκτίμηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας του Atezolizumab (Tecentriq) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη, στη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ- ΜΚΠ).

Μέθοδος. Ως μοντέλο ανάλυσης δημιουργήθηκε μοντέλο Markov με τρεις καταστάσεις υγείας: “χωρίς πρόοδο νόσου (PFS)”, “με πρόοδο νόσου (PD)” και “θάνατος”. Επιπλέον, βάσει των δεδομένων επιβίωσης των ασθενών της κλινικής μελέτης Impower 133, 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 μίας εβδομάδας. Ακόμα, ως ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης ορίστηκε το 3,5% όπως συστήνεται από τον NICE (UK) καθώς για την Ελλάδα δεν υπάρχουν σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Αποτελέσματα. Ο συνδυασμός atezolizumab/carboplatin/etoposide σε σύγκριση με placebo/ carboplatin/etoposide για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα παρουσίασε μεγαλύτερο κόστος ανά ασθενή αλλά ταυτόχρονα βελτίωσε το προσδόκιμο επιβίωσης (LYs) και τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Ο δείκτης ICER εκτιμήθηκε στα 118.108,68€/κερδισμένο QALY και στα 61.527,03€/ κερδισμένο LYG.

Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα στην τιμή του φαρμάκου αλλά όχι ευαίσθητα στο ποσοστό προεξόφλησης.

Συμπεράσματα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ο συνδυασμός atezolizumab/carboplatin/etoposide σε σύγκριση με το καθιερωμένο σχήμα χημειοθεραπείας (carboplatin/etoposide) φαίνεται να αποτελεί υπό προϋποθέσεις οικονομικά αποδοτική επιλογή θεραπείας για το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Ελλάδας.

Cost effectiveness analysis of Atezolizumab plus chemotherapy in extensive - stage small - cell lung cancer

Keywords. Small cell lung cancer economic evaluation, cost effectiveness, ICER, Atezolizumab, Tecentriq

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide.

About 80% of cases are non-small cell lung cancer (NSCLC) and 20% are small cell lung cancer (SCLC) which is the fastest growing cancer. Small cell lung cancer is divided into 2 stages – limited and extensive but at the time of diagnosis about 30% with small cell carcinoma are of limited stage. In the case of limited stage, 50-60% complete response is achieved with an average survival of 15-24 months with chemotherapy. In extended disease the complete response is <20% with an average survival of 6-12 months with chemotherapy, but long survival is rare.

According to the IMpower133 clinical study, overall survival was significantly longer in the atezolizumab group (median, 12.3 months; 95% confidence interval [CI], 10.8 to 15.9) than in the placebo group (median, 10.3 months; 95% CI, 9.3 to 11.3). Progression free survival was higher in the atezolizumab group (median 5.2 months, 95% CI, 4.4 to 5.6) than in the placebo group (median 4.3 months, 95% CI, 4.2 to 4.5). Atezolizumab is an Fc-engineered, humanised immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody that directly binds to PD-L1 and provides a dual blockade of the PD-1 and B7.1 receptors, releasing PD-L1/PD-1 mediated inhibition of the immune response, including reactivating the antitumour immune response without inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity. Atezolizumab spares the PD-L2/PD-1 interaction allowing PD-L2/PD-1 mediated inhibitory signals to persist. European Medicines Agency (EMA), issued a Marketing Authorization for Tecentriq on 21st September 2017 and on 26th July 2019, the Marketing Authorization was extended for the treatment of first-line adult patients with extended stage small cell lung cancer.

Objective. The purpose of this analysis is to assess the cost effectiveness of Atezolizumab (Tecentriq) compared to the simple combination (carboplatin and etoposide) as a first-line treatment for adult patients with extended stage small cell lung cancer (ES-SCLC).

Method. The analysis uses a Markov model which comprised of three health states: "Progression Free Survival (PFS)", "Progressed Disease (PD)" and "death". The model follows patients over time from the start of therapy till death using weekly cycles. The probabilities for OS and PFS were extracted from the reference clinical trial Impower133

and were extrapolated to a period of 5 years time horizon (lifetime analysis). Costs and health outcomes are discounted at 3.5% annually as recommended by NICE (UK) as for Greece there are no relevant guidelines.

Results. The combination of atezolizumab / carboplatin / etoposide compared with placebo / carboplatin / etoposide for the first-line treatment of adult patients with advanced small cell lung cancer was more costly per patient but at the same time life expectancy (LYs) and quality of life (QALYs) were improved. The ICER was estimated at € 118,108.68 / QALY and € 61,527.03 / LYG for the life expectancy of these patients.

Sensitivity analysis showed that the results are sensitive to the cost of Atezolizumab but not sensitive to the discount rate.

Conclusions. According to the results of the present study, the combination of atezolizumab / carboplatin / etoposide in comparison with the standard chemotherapy (carboplatin / etoposide) seems to be under conditions a cost-effective treatment option for the National Health System of Greece.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΕ	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ALT	alanine aminotransferase	ASP	Average sales price
AST	aspartate aminotransferase	AUC	Area under the curve
CBA	Cost Benefit Analysis	CEA	Cost Effectiveness Analysis
CMA	Cost-Minimization Analysis	CT-scan	Computed Tomography scan
CTLA-4	Σχετιζόμενο με τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα αντιγόνο-4	CUA	Cost Utility Analysis
ΔΕ	Διάστημα Εμπιστοσύνης	DOR	duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency	ΕΟΠΥΥ	Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας
EQ-5D-5L	Euro quality of Life 5 dimensions 5-level	ES-SCLC	extensive stage small cell lung cancer
Foxp3	Forkhead Box protein 3 Forkhead Box Πρωτεΐνη 3 (Μεταγραφικός παράγοντας Τ ουθυσιαστικών	GFR	ρυθμός της σπειραματικής διήθησης
HR	hazard ratio	HTA	health technology assessment
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer	ICER	incremental cost-effectiveness ratio
IF	Interferon	IL	Interleukin
IV	intravenous	KEN	Κλειστό Ενοποιημένο Νοσήλιο
KM	Kaplan Meier	LAG3	Lymphocyte-activation gene 3
LD	Limited disease	LS	limited stage
LY	Life Years	MHC	major histocompatibility complex
MIU	million international units	MKII	Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα
MMKII	Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα	MRI	Magnetic Resonance Imaging
NHS	National Health Service	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	non-small cell lung cancer	ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival	PD	Progression of Disease

PD-L1	programmed death-ligand 1	PD-1	programmed death Πρωτεΐνη προγραμματισμένου
PFS	Progression-free Survival	PS	performance score
QALY	Quality-Adjusted Life-Year	RCT	Randomized Clinical Trials
RECIST	response evaluation criteria in solid tumours	SCLC	Small Cell Lung Cancer
SD	standard deviation	TILs	tumor-infiltrating lymphocytes
TIM-3	T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3	TNM	tumour node metastasis
TMB	Tumor mutational burden	UICC	Union for International Cancer Control
VALG	Veterans Administration Lung Study Group	WAC	Wholesaler Acquisition cost
WTP	Willingness to pay	ΦΕΚ	Φύλλο Εφημερίδας της Κυβέρνησης

Περιεχόμενα

Περίληψη	x
Abstract	xiii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	xxi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	xxiii
Εισαγωγή.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	5
1.1. Οικονομική Αξιολόγηση.....	5
1.1.1. Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους.....	6
1.1.2. Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας.....	6
1.1.3. Ανάλυση κόστους- χρησιμότητας	7
1.1.4. Ανάλυση κόστους - οφέλους.....	8
1.2. Ανάλυση ευαισθησίας	8
1.2.1. Μονοπαραμετρική ανάλυση ευαισθησίας.....	9
1.2.2. Πολυπαραμετρική ανάλυση ευαισθησίας.....	9
1.2.3. Στοχαστική ανάλυση ευαισθησίας	9
1.3. Η Οπτική της Ανάλυσης.....	10
1.4. Κόστος στην Οικονομική Αξιολόγηση	10
1.5. Αξιολόγηση Της Τεχνολογίας της Υγείας	11
1.6. Η Αξιολόγηση Της Τεχνολογίας της Υγείας στην Ελλάδα	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	15
Καρκίνος του πνεύμονα.....	15
Εισαγωγή.....	15
2.1. Κλινική εικόνα – διάγνωση	15
2.2. Ταξινόμηση.....	16
2.3. Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (NSCLC, ΜΜΚΠ)	17
2.4. Μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (SCLC, ΜΚΠ)	17
2.5. Πρόγνωση και επιβίωση	19
2.6. Η εξέλιξη της σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα	19
2.7. Τύποι Σταδιοποίησης.....	24
2.8. Θεραπεία του ΜΚΠ καρκίνου του πνεύμονα	25
2.8.1. ΜΚΠ - Θεραπεία Νόσου Περιορισμένου Σταδίου	26
2.8.2. ΜΚΠ - Θεραπεία Νόσου Εκτεταμένου Σταδίου	27

2.9. Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στον ΜΚΠ.....	29
2.10. Πώς λειτουργεί η ανοσοθεραπεία στη θεραπεία του ΜΚΠ.....	31
2.11. ΑΤΕΖΟΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗ	33
2.11.1. Καρβοπλατίνη	34
2.11.2. Ετοποσίδη	34
2.11.3. Θεραπευτικές ενδείξεις του Atezolizumab	35
2.11.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	39
Ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας	39
3.1. Σκοπός.....	39
3.2. Δεδομένα και Μέθοδος	39
3.2.1. Βασική Μελέτη ενδιαφέροντος - IMpower133 (GO30081):.....	39
3.2.2. Προφίλ ασφάλειας.....	46
3.3 Μεθοδολογία μελέτης και Μοντέλο ανάλυσης	48
3.4. Εκτίμηση του κόστους.....	72
3.4.1. Κόστος απόκτησης και χορήγησης θεραπείας φαρμάκου	82
3.4.2. Κόστος Παρακολούθησης	85
3.4.3. Κόστος διαχείρισης της νόσου, στα στάδια PS και PD.....	86
3.4.4. Κόστος διαχείρισης ΑΕ	89
3.4.5. Συνολικό Κόστος.....	91
3.4.6. Εκτίμηση του δείκτη ICER.....	96
3.4.7. Ανάλυση ευαισθησίας	98
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	101
ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	101
4.1. Συζήτηση	101
4.2. Σύγκριση με άλλες μελέτες	102
4.3. Συμπεράσματα.....	102
Βιβλιογραφία	110
Ελληνική Βιβλιογραφία.....	110
Ξένη Βιβλιογραφία.....	112
Διαδίκτυο	118

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 2.1: Καρκίνος του πνεύμονα.....	18
Εικόνα 2.2: Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (ΜΚΠ).....	22
Εικόνα 2.3-2.6: Όγκοι T2-T4.....	26
Εικόνα 2.7: Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στον ΜΚΠ.....	35
Εικόνα 2.8. Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου.....	37
Εικόνα 2.9. Αλληλεπίδραση PD-1 και PD-L1 καρκινικών.....	38
Εικόνα 3.1. Σχεδιασμός μελέτης.....	44
Εικόνα 3.2: Καμπύλη Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση (OS).....	50
Εικόνα 3.3: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).....	50
Εικόνα 3.4. Δομή καταστάσεων υγείας στο μοντέλο Markov του οικονομικού μοντέλου.....	54

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1: Οπτική της ανάλυσης και προσδιορισμός του κόστους.....	11
Πίνακας 2.1 Σταδιοποίηση του όγκου (T) του καρκίνου του πνεύμονα.....	21
Πίνακας 2.2. Η νέα σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα κατά AJCCινόμεσης.....	23
Πίνακας 2.3. ΤΥΠΟΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	26
Πίνακας 2.4:Σταδιοποίηση κατά Veterans Administration Lung Study Group (VALG).....	29
Πίνακας 3.1. Κλινική μελέτη IMpower133.....	41
Πίνακας 3.2: Ενδοφλέβιες θεραπευτικές αγωγές.....	43
Πίνακας 3.3: Περίληψη της αποτελεσματικότητας (IMpower133).....	45
Πίνακας 3.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	48
Πίνακας 3.5: Αθροιστικές πιθανότητες σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά εβδομάδα παρακολούθησης (OS).....	51
Πίνακας 3.6: Αθροιστικές πιθανότητες σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά εβδομάδα παρακολούθησης (PFS).....	57
Πίνακας 3.7: Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα ελέγχου.....	61
Πίνακας 3.8: Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα παρέμβασης.....	67
Πίνακας 3.9. Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας.....	72
Πίνακας 3.10. Σύνοψη των μελετών στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που εντοπίστηκαν κατά τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.....	74
Πίνακας 3.11. Σύνοψη των μελετών κόστους που εντοπίστηκαν κατά τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.....	78
Πίνακας 3.12.Κόστος απόκτησης φαρμάκου θεραπείας.....	84
Πίνακας 3.13. Κόστος φαρμάκου Ομάδα παρέμβασης στη φάση συντήρησης.....	85
Πίνακας 3.14. Δαπάνη χορήγησης θεραπείας.....	86
Πίνακας 3.15. Δαπάνη παρακολούθησης ασθενή στις καταστάσεις υγείας PFS και PD.....	87
Πίνακας 3.16. Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PFS.....	88

Πίνακας 3.17. Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PD.....	89
Πίνακας 3.18. Κόστος Διαχείρισης ΑΕ.....	91
Πίνακας 3.19. Κόστος που σχετίζεται με κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μία θεραπεία (4 κύκλοι).....	92
Πίνακας 3.20. Κόστος που σχετίζεται με κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μία θεραπεία (4,5 επόμενοι κύκλοι).....	94
Πίνακας 3.21. Κόστος που σχετίζεται με κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μία θεραπεία (επόμενοι κύκλοι).....	95
Πίνακας 3.22. Αποτελέσματα Βασικής Ανάλυσης.....	98
Πίνακας 3.23. Ανάλυση ευαισθησίας με 5% ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης.....	99
Πίνακας 3.24. Ανάλυση ευαισθησίας με 1,5% ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης.....	100
Πίνακας 3.25 Ανάλυση ευαισθησίας με 20% μείωση στο κόστος φαρμάκου.....	101
Πίνακας 3.26 Ανάλυση ευαισθησίας με 50% μείωση στο κόστος φαρμάκου.....	102
Πίνακας 3.27 Ανάλυση ευαισθησίας με 60% μείωση στο κόστος φαρμάκου.....	102

Εισαγωγή

Αν και η οικονομική επιστήμη με τη σημερινή εκδοχή της αρχίζει να εμφανίζεται βαθμιαία από τον δέκατο έβδομο αιώνα, τα οικονομικά της υγείας ως αυτοτελές επιστημονικό πεδίο αναδύονται μόλις τις τελευταίες δεκαετίες του εικοστού αιώνα και στη συνέχεια αναπτύσσονται με ραγδαίο ρυθμό. Αυτό συμβαίνει, επειδή η κοινωνία συνειδητοποιεί σταδιακά ότι το κόστος για την υγεία συνεχώς αυξάνεται, ενώ ταυτόχρονα τα αποτελέσματα των ιατρικών παρεμβάσεων δεν είναι επαρκώς ικανοποιητικά ώστε να δικαιολογούν το μέγεθος των σπάνιων οικονομικών πόρων τους οποίους δεσμεύει ο υγειονομικός τομέας.

Η οικονομία της υγείας έχει επισύρει την προσοχή αυτών οι οποίοι λαμβάνουν πολιτικές και διοικητικές αποφάσεις εξαιτίας του μεγέθους της, δεδομένου ότι αντιστοιχεί σε μεγάλο τμήμα του ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος (ΑΕΠ) στις βιομηχανικές χώρες και ακόμη σχετίζεται με σημαντικές κεφαλαιουχικές επενδύσεις, καθώς επίσης και με αυξανόμενο ποσοστό απασχόλησης στο σύνολο του εργατικού δυναμικού.

Ένας από τους βασικούς σκοπούς της οικονομικής επιστήμης είναι η κατάλληλη διαχείριση των περιορισμένων πόρων που διατίθενται για την κάλυψη των αναγκών. Η διαχείριση αυτή αποτελεί μια δύσκολη διαδικασία, καθώς θα πρέπει να διοχετεύει τους πόρους στις πιο αποδοτικές διαδικασίες και ταυτόχρονα να προάγει συνθήκες κοινωνικής δικαιοσύνης και ισότητας. Με βάση αυτά, η οικονομική καλείται να αναζητήσει μεθόδους και εργαλεία επιστημονικής αξιολόγησης και τεκμηρίωσης των επιλογών και των πολιτικών κατανομής των περιορισμένων πόρων.

Το βασικό οικονομικό πρόβλημα βασίζεται όχι μόνο στην σπανιότητα πόρων, αλλά και στο ζήτημα της κατανομής καθώς υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές. Συνεπώς, ο σκοπός της οικονομικής ανάλυσης είναι να προτείνει και να βοηθήσει στην ανάληψη μιας απόφασης, επιλέγοντας τη βέλτιστη επιλογή μεταξύ των διαφόρων εναλλακτικών. Τα οικονομικά της υγείας προσφέρουν ένα σύνολο εργαλείων για τη ρύθμιση του υγειονομικού τομέα, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αβεβαιότητα και στρεβλώσεις και η θέση των καταναλωτών είναι δυσμενής. Η εφαρμογή των οικονομικών μεθόδων στις υπηρεσίες υγείας προσκρούει σε ερωτήματα βιοηθικού χαρακτήρα τα οποία είναι συχνά στις κλινικές και οικονομικές αποφάσεις. Παρά το γεγονός αυτό, τα οικονομικά της υγείας συνιστούν ένα αναγνωρισμένο και δημοφιλές επιστημονικό πεδίο το οποίο, κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, κατέχει σημαντική θέση μεταξύ των επιστημών της υγείας και της οικονομίας.

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ

1.1. Οικονομική Αξιολόγηση

Δύο είναι τα κύρια χαρακτηριστικά της οικονομικής αξιολόγησης ανεξάρτητα από το είδος των αξιολογούμενων υπηρεσιών υγείας (Drummond et al, 1997b). Πρώτον, η οικονομική αξιολόγηση εξετάζει τόσο το κόστος μίας συγκεκριμένης θεραπευτικής διαδικασίας όσο και τα αποτελέσματα από την εφαρμογή της, καθώς ο συνδυασμός του κόστους και του αποτελέσματος βοηθάει στην λήψη της απόφασης. Επιπλέον, η οικονομική αξιολόγηση, που σκοπός της είναι ν' αναγνωρίζει και να καταστήσει σαφή τα κριτήρια βάσει των οποίων θα γίνει η επιλογή της χρήσης, για την οποία θα δαπανηθούν οι περιορισμένοι πόροι, είναι συνυφασμένη με την ύπαρξη δύο ή περισσότερων εναλλακτικών θεραπευτικών διαδικασιών μεταξύ των οποίων πρέπει να γίνει επιλογή.

Κατά τους Drummond et al (1997b), οικονομική αξιολόγηση είναι η συγκριτική ανάλυση εναλλακτικών τρόπων δράσης σε όρους κόστους και επιπτώσεων. Για το λόγο αυτό η βασική αποστολή οποιασδήποτε οικονομικής αξιολόγησης είναι η αναγνώριση, μέτρηση, αξιολόγηση και σύγκριση του συνολικού κόστους και αποτελέσματος των διαφόρων υπό εξέταση εναλλακτικών.

Σύμφωνα με τον Drummond (1997) η οικονομική αξιολόγηση δύο ή περισσότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων βασίζεται, είτε στη χρήση κλινικών μελετών (trial-based), όπου τα οικονομικά δεδομένα συλλέγονται από κοινού με τα θεραπευτικά αποτελέσματα της κλινικής έρευνας, είτε στη χρήση οικονομοτεχνικών μοντέλων(model-based), όπου τα δεδομένα συνθέτονται από ένα σύνολο πηγών.

Οι κλινικές μελέτες τα αποτελέσματα των οποίων χρησιμοποιούνται στην οικονομική αξιολόγηση διακρίνονται κυρίως σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Αυτές που μετρούν την αποτελεσματικότητα μίας παρέμβασης υπό ιδανικές και πλήρως ελεγχόμενες συνθήκες και αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως experimental studies ή explanatory trials.

Χαρακτηριστικός τύπος τέτοιων μελετών είναι οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές – randomized controlled trials, RCTs – που πραγματοποιούνται κατά τη φάση III και IV της διαδικασίας έρευνας και ανάπτυξης νέων φαρμάκων.

Στη δεύτερη κατηγορία κλινικών μελετών, μετράται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου υπό κανονικές συνθήκες καθημερινής ιατρικής πρακτικής και παραδοσιακής σχέσης γιατρού-ασθενούς. Οι μελέτες αυτές αναφέρονται ως pragmatic, management, real world ή naturalistic clinical trials.

Τα οικονομικά μοντέλα υπολογίζουν την πιθανή ή πραγματική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων συνδυάζοντας πληροφορίες και δεδομένα που έχουν ληφθεί από διαφορετικές πηγές. Ο βασικότερος

όμως λόγος ύπαρξής τους είναι η καλύτερη δυνατή απεικόνιση της πραγματικότητας σε ένα χρονικό ορίζοντα 15, 20 ίσως και περισσότερων ετών.

Ο κύριος σκοπός της οικονομικής αξιολόγησης είναι να προσφέρει πληροφορίες για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τις εναλλακτικές χρήσεις των σπάνιων πόρων. Αυτό περιλαμβάνει τη χρήση αβέβαιων πληροφοριών. Στην πράξη αν και η αβεβαιότητα μπορεί να μειωθεί, είναι απίθανο να μπορέσουμε να την εξαλείψουμε εντελώς. Η ανάλυση των αποφάσεων ασχολείται ειδικά με τη λήψη αποφάσεων σε καθεστώς αβεβαιότητας χρησιμοποιώντας τις θεωρίες των πιθανοτήτων και της αναμενόμενης χρησιμότητας. (S. Morris, N. Devlin, D. Parkin, A. Spencer, 2017).

Οι μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης συγκρίνουν κόστος και συνέπειες. Αυτό που διαφέρει στις διάφορες μεθόδους είναι ο τρόπος που μετρώνται τα αποτελέσματα, ή εναλλακτικά η φύση των αποτελεσμάτων. Συγκεκριμένα, οι μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης που εφαρμόζονται στην υγεία είναι οι ακόλουθες:

- Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (Cost-Minimization Analysis)
- Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (Cost-Effectiveness Analysis)
- Ανάλυση κόστους- χρησιμότητας (Cost-Utility Analysis)
- Ανάλυση κόστους- οφέλους (Cost-Benefit Analysis)

(Κ. Αθανασάκης, Η. Κυριόπουλος, 2015).

Παρακάτω παρατίθενται σύντομοι ορισμοί των μεθόδων αυτών.

1.1.1. Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους

Η ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους είναι ένα είδος φαρμακοοικονομικής ανάλυσης, η οποία συγκρίνει δύο εναλλακτικές θεραπείες μόνο όσον αφορά το κόστος τους, διότι οι εκβάσεις τους (αποτελεσματικότητα και ασφάλεια) θεωρείται ή αναμένεται ότι είναι όμοιες.

Από πρακτική οπτική γωνία με στόχο τη λήψη αποφάσεων, είναι δυνατόν να καταφύγουμε στη σύγκριση φαρμάκων, όπως είναι οι συγκρίσεις ανάμεσα στα παράγωγα φάρμακα, στα οποία τα κλινικά αποτελέσματα (πχ η δραστηκότητα και η ασφάλεια) δεν θεωρείται ότι διαφέρουν σε σημαντικό βαθμό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η σύγκριση λογικά εστιάζει στις διαφορές στο κόστος κτήσης και στη χορήγηση του φαρμάκου, καθώς και στις διαφορές στα μη ιατρικά κόστη όπως για παράδειγμα η αξία του χρόνου του ασθενούς.

1.1.2. Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας είναι μια συστηματική μέθοδος για τη σύγκριση δύο ή περισσότερων εναλλακτικών προγραμμάτων μέσω της αποτίμησης του κόστους και των επιπτώσεων του κάθε ενός από αυτά. Ένα χαρακτηριστικό που διακρίνει την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας είναι ότι οι επιπτώσεις (υγειονομικά αποτελέσματα) όλων των προγραμμάτων, που τίθενται προς σύγκριση, θα πρέπει να μετρούνται στις ίδιες, κοινές μονάδες – φυσικές μονάδες όσον αφορά τον κλινικό στόχο των προγραμμάτων (π.χ. ημέρες χωρίς συμπτώματα που κερδήθηκαν, περιστατικά που

απετράπησαν, ασθενείς που βελτίωσαν την κατάσταση υγείας τους, διασωθέντα έτη ζωής). Αν πρόκειται μόνο για δύο εναλλακτικά προγράμματα, η διαφορά τους στο κόστος (πρόσθετο κόστος) συγκρίνεται με τη διαφορά τους στα αποτελέσματα (πρόσθετο αποτέλεσμα) διαιρώντας την πρώτη με τη δεύτερη. Ο λόγος αυτός είναι γνωστός ως δείκτης πρόσθετου κόστους – αποτελεσματικότητας (ICER).

Κατά την ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να επιλέγεται ένα μέγεθος που ανταποκρίνεται σε κάποιο αποτέλεσμα θεραπείας, το οποίο τίθεται σε σύγκριση και αφορά σε όλες τις παρεμβάσεις. Συνήθως, πρόκειται για το πρωταρχικό κλινικό αποτέλεσμα των προγραμμάτων, που συγκρίνονται μεταξύ τους (πχ ανίχνευση περιστατικών, ημέρες χωρίς συμπτώματα, δισωθέντα έτη ζωής).

Τα κόστη και τα αποτελέσματα που πραγματοποιούνται ή επιτυγχάνονται σε μελλοντικό χρόνο, πρέπει να προεξοφληθούν στην ισοδύναμη παρούσα αξία τους με τη χρήση ενός καθορισμένου προεξοφλητικού επιτοκίου.

1.1.3. Ανάλυση κόστους- χρησιμότητας

Η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας είναι μια μεθοδολογία οικονομικής ανάλυσης η οποία συγκρίνει δύο ή περισσότερες εναλλακτικές επιλογές τόσο ως προς το κόστος, όσο και προς τα αποτελέσματά τους, με τα αποτελέσματα να υπολογίζονται σε μονάδες χρησιμότητας ή προτίμησης, συνήθως υπό τη μορφή του Ποιοτικά σταθμισμένου έτους ζωής (QALY). Σκοπός της ανάλυσης είναι να αντιπαραθέσει, χρησιμοποιώντας το κόστος προς την αποτελεσματικότητα, δυο ή περισσότερες εναλλακτικές επιλογές με όρους κλινικής σημασίας και να τις συγκρίνει με άλλες οικονομικές αναλύσεις. Είναι παρόμοια με την ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας με εξαίρεση τη χρήση του ποιοτικά σταθμισμένου έτους ζωής ως μέτρου αποτελέσματος στον παρονομαστή. Ο παρονομαστής στο λόγο κόστους -χρησιμότητας είναι το πρόσθετο όφελος σε ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής που προκύπτει από τη σύγκριση του ενός προγράμματος με το άλλο. Το πλεονέκτημα της χρήσης των ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής ως μέτρου αποτελέσματος, είναι ότι επιτρέπουν τη συγκρισιμότητα μεταξύ όλων των μελετών κόστους-χρησιμότητας. Τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής είναι ένα διεθνές μέτρο που μπορεί να εφαρμοστεί σε όλους τους ασθενείς και σε όλα τα νοσήματα. Με αυτόν τον τρόπο, τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής παρέχουν το κοινό μέτρο που βοηθά τους λήπτες αποφάσεων να συγκρίνουν τους δείκτες κόστους-χρησιμότητας ανάμεσα σε διαφορετικές μελέτες. Οι σταθμίσεις ποιότητας για τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής βασίζονται σε προσωπικές προτιμήσεις για διαφορετικές καταστάσεις υγείας. Αυτές οι σταθμίσεις ποιότητας ή χρησιμότητας μπρούν να μετρηθούν άμεσα με τη χρήση χρονολογικών εργαλείων, όπως το τυπικό παίγνιο, το αντίρροπο του χρόνου ή μια οπτική αναλογική κλίμακα.

Επίσης, μπορούν να εξαχθούν με τη χρήση ενός δείκτη χρησιμότητας πολλαπλών χαρακτηριστικών, όπως για παράδειγμα ο δείκτης χρησιμότητας της υγείας, το εργαλείο για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής EuroQol EQ-5D ή το ερωτηματολόγιο “Quality of Well-Being”. Προτείνονται επίσης και άλλες επιλογές αντί της χρήσης του Ποιοτικά σταθμισμένου έτους ζωής όπως το DALY (σε αναπηρία σταθμισμένο έτος ζωής).

1.1.4. Ανάλυση κόστους - οφέλους

Η ανάλυση κόστους - οφέλους είναι μια τεχνική ανάλυσης που βασίζεται στην οικονομική θεωρία, η οποία απεικονίζει και συγκρίνει το καθαρό κόστος μια υγειονομικής παρέμβασης με τα οφέλη που προκύπτουν ως συνέπεια της εφαρμογής της. Σε αυτή την τεχνική, τόσο το καθαρό κόστος όσο και τα οφέλη της υγειονομικής παρέμβασης εκφράζονται σε νομισματικές μονάδες. Το βασικό ζητούμενο της ανάλυσης είναι ο προσδιορισμός του καθαρού οφέλους, εκείνου δηλαδή που απομένει μετά την αφαίρεση από αυτό του καθαρού κόστους. Σε αυτή την ανάλυση, το καθαρό όφελος αποτελεί το βασικό κριτήριο της διαδικασίας για τη λήψη αποφάσεων. Όταν το καθαρό όφελος είναι θετικό, ο γενικός κανόνας που ακολουθείται είναι ότι η υπό μελέτη παρέμβαση επιτυγχάνει να εφαρμοσθεί.

Η ανάλυση κόστους- οφέλους διαθέτει δύο βασικά πλεονεκτήματα, εκ των οποίων το ένα είναι μοναδικό. Το πρώτο είναι ότι επιτρέπει τη σύγκριση προγραμμάτων ή παρεμβάσεων με διαφορετικά τελείως αποτελέσματα. Το δεύτερο είναι ότι είναι η μόνη τεχνική που προσδιορίζει από μόνη της τον κανόνα που διέπει τη λήψη αποφάσεων για την αποτίμηση ξεχωριστών παρεμβάσεων-σχεδίων, δηλαδή εάν το όφελος είναι θετικό τότε προκρίνεται η παρέμβαση.

Ωστόσο, η ανάλυση αυτή δεν χρησιμοποιείται λόγω ηθικών κωλυμάτων που μας αποτρέπουν από το να αποδίδουμε νομισματική αξία στα ανθρώπινα μέσα διαβίωσης.

Όλες οι παραπάνω τεχνικές μοιάζουν στον τρόπο με τον οποίο μετρούν τα κόστη. Η διαφορά τους, έγκειται στον τρόπο μέτρησης των επιπτώσεων ή των αποτελεσμάτων υγείας. Στην ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους, όλα τα υγειονομικά αποτελέσματα θεωρούνται ισοδύναμα ανάμεσα στις διάφορες εναλλακτικές παρεμβάσεις. Στην ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας χρησιμοποιείται μια μονή, κοινή μονάδα υγειονομικού αποτελέσματος εκφρασμένη σε φυσικές μονάδες, για όλες τις εναλλακτικές παρεμβάσεις. Στην ανάλυση κόστους-χρησιμότητας, χρησιμοποιούνται μονάδες χρησιμότητας για τον υπολογισμό των κερδισμένων ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής, τα οποία χρησιμοποιούνται ως κοινό μέτρο για την αποτίμηση των αποτελεσμάτων όλων των εναλλακτικών παρεμβάσεων. Στην ανάλυση κόστους-οφέλους, όλα τα αποτελέσματα μετατρέπονται στο χρηματικό ισοδύναμο τους και έτσι οι νομισματικές μονάδες γίνονται το κοινό μέτρο για τη σύγκριση των εναλλακτικών παρεμβάσεων.

Η πιο διαδεδομένη τεχνική ανάλυσης στα Οικονομικά της Υγείας είναι η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (Μ. Γείτονα, Μ. Χατζίκου, Δ. Λαμπρέλλη, Ι. Υφαντόπουλος, 2017).

1.2. Ανάλυση ευαισθησίας

Ο σχεδιασμός μιας ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας, ακόμα και αν γίνει με βάση αξιόπιστα στοιχεία και υπό τις καλύτερες προϋποθέσεις, εμπεριέχει την έννοια της αβεβαιότητας. Αυτή, μπορεί να προκύπτει λόγω της συνεχούς μεταβλητότητας των

δεδομένων, της αναγκαιότητας για υποθέσεις στο σχεδιασμό μιας ανάλυση ή του υπολογισμού κατά προσέγγιση ορισμένων δεδομένων.

Η ανάλυση ευαισθησίας είναι μια ομάδα τεχνικών που επιχειρούν να προσμετρήσουν τον βαθμό στον οποίο τα αποτελέσματα μιας μελέτης μπορούν να επηρεαστούν από την αβεβαιότητα των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν.

Η αβεβαιότητα στην υγεία και την οικονομική αξιολόγηση των παρεμβάσεων υγείας παίρνει πολλές και διαφορετικές μορφές. Για τον σκοπό αυτό έχουν αναπτυχθεί μια σειρά από ταξινομήσεις για την κατάταξη της. Μεταξύ αυτών υπάρχει η αβεβαιότητα που σχετίζεται με τις παραμέτρους της ανάλυσης (parameter uncertainty) και η αβεβαιότητα που σχετίζεται με το υπόδειγμα ανάλυσης (model uncertainty). Η αβεβαιότητα σχετικά με τις παραμέτρους είναι «η αβεβαιότητα ως προς τις πραγματικές αριθμητικές αξίες των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται ως εισροές στην ανάλυση» κατά τη διενέργεια μιας οικονομικής αξιολόγησης. Μπορεί να προκύψει εάν οι αξίες είναι άγνωστες, εάν δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την εκτίμησή τους, εάν υπόκεινται σε διακύμανση δειγματοληψίας ή εάν δεν είναι σαφές το πώς διακυμαίνονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Η αβεβαιότητα που σχετίζεται με το υπόδειγμα διαχωρίζεται α) σε αβεβαιότητα δόμησης του μοντέλου (model structure), η οποία αφορά στο πώς τα συστατικά του μοντέλου συναρμολογούνται, και β) σε αβεβαιότητα διαδικασίας μοντελοποίησης (model process), η οποία προέρχεται από τις αποφάσεις που λαμβάνει ο αναλυτής. Όλοι αυτοί οι τύποι αβεβαιότητας αντιμετωπίζονται μέσω της ανάλυσης ευαισθησίας.

1.2.1. Μονοπαραμετρική ανάλυση ευαισθησίας

Μονοπαραμετρική ανάλυση ευαισθησίας (one-way sensitivity analysis) είναι η διαδικασία κατά την οποία εξετάζουμε το πόσο ευαίσθητα είναι τα αποτελέσματα της οικονομικής αξιολόγησης (της βασικής περίπτωσης) σε μεταβολές μίας μόνο παραμέτρου.

1.2.2. Πολυπαραμετρική ανάλυση ευαισθησίας

Οι μονοπαραμετρικές αναλύσεις μπορεί να είναι παραπλανητικές δεδομένου ότι αξιολογούνται στην τιμή της βασικής περίπτωσης για όλες τις περιπτώσεις. Για το λόγο αυτό, ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί η πολυπαραμετρική ανάλυση ευαισθησίας, βάσει της οποίας είναι δυνατόν να συνεκτιμηθεί ταυτόχρονα η συνδυασμένη επίδραση περισσότερων παραμέτρων στα αποτελέσματα.

1.2.3. Στοχαστική ανάλυση ευαισθησίας

Η στατιστική θεωρία δίνει έναν τρόπο με τον οποίο μπορεί να ποσοτικοποιηθεί η αβεβαιότητα με έναν συνεπή και εύκολα ερμηνεύσιμο τρόπο, θεωρώντας τα αποτελέσματα της βασικής περίπτωσης ως μια σημειακή εκτίμηση (point estimate) της σχέσης κόστους – αποτελεσματικότητας. Παράλληλα, θεωρούμε ότι η ανάλυση ευαισθησίας παρέχει μια εκτίμηση διαστήματος (interval estimate) ή αλλιώς ένα διάστημα εμπιστοσύνης. Η ανάλυση αυτή καλείται στοχαστική (ή πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας stochastic/probabilistic sensitivity analysis)(S. Morris, N. Devlin, D. Parkin, A. Spencer, 2017).

1.3. Η Οπτική της Ανάλυσης

Κατά την υλοποίηση της οικονομικής αξιολόγησης εγείρονται ερωτήματα σχετικά με τις κατηγορίες κόστους οι οποίες πρέπει να προσμετρώνται και τις συνέπειες στις οποίες πρέπει να δοθεί βαρύτητα. Ο προβληματισμός αυτός έχει να κάνει με την κυρίως με την οπτική της ανάλυσης, δηλαδή με την ανάληψη της ευθύνης ανάθεσης, διαχείρισης και χρηματοδότησης της μελέτης. Ο προσδιορισμός της οπτικής της ανάλυσης αναφέρεται στον φορέα από τη σκοπιά του οποίου εξετάζονται οι οικονομικές συνέπειες της θεραπείας.

Αν η οπτική της ανάλυσης αναφέρεται στον ασθενή, τότε πρέπει να συνεκτιμηθεί το κόστος της απώλειας του εισοδήματος από την εργασία, οι μειωμένες δυνατότητες ανέρευσης εργασίας εξαιτίας της ανικανότητας λόγω της ασθένειας και άλλοι σχετικό παράγοντες.

Εάν η οπτική της ανάλυσης είναι η κοινωνία τότε το κόστος πρέπει να αναφέρεται στο κοινωνικό σύνολο. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να προσμετρώνται οι απώλειες παραγωγής και παραγωγικότητας.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει την οπτική της ανάλυσης με βάση τους φορείς ή τα πεδία στα οποία επέρχεται το κόστος, καθώς επίσης και τα είδη κόστους.

Πίνακας 1.1	
Οπτική της ανάλυσης και προσδιορισμός του κόστους	
Πεδία Οπτικής της Ανάλυσης	Προσδιορισμός των Οικονομικών Επιπτώσεων
Κοινωνία	Όλα τα είδη ιατρικού και μη ιατρικού κόστους. Απώλειες παραγωγής και παραγωγικότητας. Αόρατο (κρυφό) κόστος
Κοινωνική ασφάλιση ή ιδιωτική (τρίτος πληρωτής)	Επιβαρύνσεις σχετικές με την αποζημίωση των προμηθευτών και χρηστών
Μονάδες παροχής υπηρεσιών υγείας	Διάφορα είδη μεταβλητού κόστους τα οποία επιδρούν στη δαπάνη περίθαλψης
Ασθενής	Όλα τα είδη κόστους με έμφαση στις ίδιες πληρωμές και την απώλεια παραγωγικότητας
Εργοδότης - Επιχείρηση	Επιβαρύνσεις σχετικές με το κόστος της ασφάλισης και την απώλεια παραγωγής

1.4. Κόστος στην Οικονομική Αξιολόγηση

Η μέτρηση και ο προσδιορισμός του κόστους αποτελούν βασικές παραμέτρους στην οικονομική αξιολόγηση. Ο υπολογισμός του κόστους βασίζεται στο κόστος ευκαιρίας

(opportunity cost), το οποίο αποτελεί θεμελιώδη αρχή της οικονομικής ανάλυσης και αναφέρεται στο γεγονός ότι η διάθεση των πόρων για μια χρήση σημαίνει ταυτόχρονα στέρηση πόρων από κάποια άλλη χρήση.

Το συνολικό κόστος που επιβάλλεται σε μία κοινωνία από μία ιατρική πάθηση ή από μία συμπεριφορά υγείας μπορεί να χωριστεί σε τρεις μεγάλες κατηγορίες:

1. Άμεσα κόστη ιατρικής περίθαλψης, τα οποία περιλαμβάνουν όλα τα κόστη που πραγματοποιήθηκαν από τους προμηθευτές ιατρικής περίθαλψης, όπως νοσοκομεία, γιατρούς και οίκους ευγηρίας. Αυτά περιλαμβάνουν τέτοια κόστη όπως το κόστος όλων των απαραίτητων ιατρικών εξετάσεων και ελέγχων, το κόστος της διαχείρισης της ιατρικής περίθαλψης και το κόστος των τυχόν συμπληρωματικών θεραπειών.
2. Άμεσα κόστη μη ιατρικής περίθαλψης αντιπροσωπεύουν όλες τις νομισματικές δαπάνες που επιβάλλονται στο προσωπικό μη ιατρικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανοντας και τους ασθενείς. Για τον ασθενή, τα άμεσα κόστη μη ιατρικής περίθαλψης περιλαμβάνουν το κόστος μεταφοράς από και προς τον φορέα παροχής ιατρικής περίθαλψης, πέρα από κάθε τυχόν άλλα έξοδα που επιβαρύνουν άμεσα τον ασθενή. Για παράδειγμα, ο ασθενής μπορεί να ζητήσει κατ'οίκον φροντίδα ή να έχει ιδιαίτερους διατροφικούς περιορισμούς. Άλλοι μπορεί να είναι επηρεασμένοι από την θεραπεία. Για παράδειγμα, το κόστος της καθιέρωσης ενός προγράμματος καταπολέμησης της κατάχρησης ουσιών στον χώρο εργασίας περιλαμβάνει όχι μόνο τα άμεσα ιατρικά κόστη απεξάρτησης από το αλκοόλ και τα ναρκωτικά αλλά επίσης και όλα τα μη ιατρικά έξοδα που αναλαμβάνει η επιχείρηση κατά την υλοποίηση και την επίβλεψη του προγράμματος. Τα μέλη της οικογένειας μπορεί επίσης να επηρεαστούν οικονομικά.
3. Έμμεσα κόστη αποτελούνται αρχικά από τα κόστη που συνδέονται με τον χρόνο που απαιτείται για την εφαρμογή της θεραπείας. Τα έμμεσα κόστη περιλαμβάνουν το κόστος ευκαιρίας του χρόνου του ασθενή όπου το πρόγραμμα επηρεάζει, ειδικά εφόσον αρκετές συμπεριφορές υγείας και ιατρικές συνθήκες οδηγούν σε απώλεια παραγωγικότητας λόγω τραυματισμού, αναπηρίας ή απώλεια ζωής. R Santerre. & Neun S., (2012)

1.5. Αξιολόγηση Της Τεχνολογίας της Υγείας

Ως «τεχνολογία υγείας» ορίζεται οποιαδήποτε παρέμβαση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προωθήσει την υγεία, για να αποτρέψει, να εντοπίσει ή να θεραπεύσει την ασθένεια ή για την αποκατάστασή της ή τη μακροχρόνια φροντίδα της. Αυτή περιλαμβάνει τα φαρμακευτικά είδη, τις συσκευές, τις διαδικασίες και τα οργανωτικά συστήματα που χρησιμοποιούνται για την φροντίδα υγείας (Facey K et al., 2006).

Η Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας είναι μια διαδικασία με σκοπό να θέσει τις σωστές ερωτήσεις και να επιδιώξει εκείνες τις απαντήσεις που βασίζονται όσο είναι δυνατό σε αδιαμφισβήτητες και πραγματικές πληροφορίες που μπορούν να αποκτηθούν

από πειθαρχημένη ανάλυση. Αποτελεί ένα διεπιστημονικό τομέα της πολιτικής υγείας που μελετά τις ιατρικές, τις κοινωνικές, τις ηθικές και τις οικονομικές επιπτώσεις της ανάπτυξης, της διάχυσης και της χρήσης της βιοιατρικής τεχνολογίας (Facey K et al., 2006).

Η Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας είναι ένας ενεργός τομέας με παγκόσμια δραστηριότητα και συνεχή ανάπτυξη που προωθείται από την ανάγκη να υποστηριχθούν η διαχείριση, οι κλινικές και οι πολιτικές αποφάσεις, ενώ παράλληλα ενθαρρύνεται από την ανάπτυξη και την εφαρμογή των μεθόδων οικονομικής αξιολόγησης στις κοινωνικές και εφαρμοσμένες επιστήμες, περιλαμβανομένης της κλινικής επιδημιολογίας και των οικονομικών της υγείας (Menond D et al., 1996).

Σε γενικές γραμμές, οι βασικές συνιστώσες μιας ολοκληρωμένης μελέτης Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας είναι οι εξής:

- Ασφάλεια της τεχνολογίας: Εκτίμηση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μιας διαγνωστικής ή θεραπευτικής τεχνολογίας υγείας
- Δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα: Η εκτίμηση της ικανότητας της νέας τεχνολογίας να επιτύχει τα αναμενόμενα αποτελέσματα τόσο σε ιδανικές όσο και σε πραγματικές συνθήκες
- Αποδοτικότητα (οικονομική αξιολόγηση): Μετά την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας είναι απαραίτητη η αξιολόγηση της αποδοτικότητας, δηλαδή της βέλτιστης χρήσης των πόρων
- Κοινωνικές συνέπειες: Η εκτίμηση των κοινωνικών συνεπειών από την εφαρμογή μιας νέας τεχνολογίας είναι απαραίτητη. Η εκτίμηση αυτή περιλαμβάνει τόσο την ισότιμη πρόσβαση όσο και το κόστος ευκαιρίας της νέας τεχνολογίας
- Ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα: Οι ηθικές επιπτώσεις και προεκτάσεις μιας απόφασης για τη χρήση μιας νέας τεχνολογίας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (π.χ. κλωνοποίηση)
- Αποδοχή, διαθεσιμότητα, πρόσβαση και ενδείξεις για τη χρήση: Η αξιολόγηση λειτουργικών θεμάτων όπως τα προαναφερθέντα είναι απαραίτητη για τη διάχυση και τη χρήση μιας τεχνολογίας υγείας (Λιαρόπουλος Λ, 2007), (Μορφονιός Α. et al, 2013).

1.6. Η Αξιολόγηση Της Τεχνολογίας της Υγείας στην Ελλάδα

Από τη στιγμή που ένα φαρμακευτικό σκεύασμα έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας, ξεκινάει η διαδικασία ορισμού τιμής και προσδιορισμού του καθεστώτος αποζημίωσης του, δηλαδή αποφασίζεται αν και υπό ποιες προϋποθέσεις το σκεύασμα θα αποζημιώνεται από το Εθνικό Σύστημα Υγείας, διαμέσου του φορέα ασφαλιστικής κάλυψης του πληθυσμού (για το 95% των Ελλήνων αυτός είναι ο Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας, ΕΟΠΥΥ). Αν και η διαδικασία αδειοδότησης της κυκλοφορίας είναι πλέον σε σημαντικό βαθμό κεντροποιημένη σε ευρωπαϊκό επίπεδο, ο ορισμός τιμής και καθεστώτος αποζημίωσης παραμένει μια αυστηρά εθνική αρμοδιότητα, η οποία διαχρονικά απασχολεί την πολιτική υγείας με στόχο να προσφερθεί η βέλτιστη δυνατή

φαρμακευτική κάλυψη με τη μέγιστη δυνατή εξοικονόμηση πόρων.

Οι νομοθετικές πρωτοβουλίες των τελευταίων ετών, αντικατοπτρίζουν την ανάγκη αυτή, καθώς μια προσεκτική ανάγνωσή τους καταδεικνύει τη βούληση του νομοθέτη να διασφαλίσει ευρύτατη πρόσβαση στη φαρμακευτική περίθαλψη με κάποιον έλεγχο στη σχετική δαπάνη. Η βιασύνη για την εισαγωγή μιας αλλαγής, η έλλειψη τεκμηρίωσης και οικονομοτεχνικής συσχέτισης των αλληλεπιδράσεων της φαρμακευτικής πολιτικής με τις άλλες περιοχές της πολιτικής υγείας αλλά και της εθνικής οικονομίας στο σύνολο της, καθώς και η απουσία αξιολόγησης των αποτελεσμάτων των εκάστοτε θεσμικών προβλέψεων συνέβαλαν στην αδυναμία ολοκλήρωσης ενός σχεδιασμού (και σε αυτό το πεδίο (Σουλιώτης, 2019). Ακόμα και κατά την περίοδο της οικονομικής κρίσης και της επιβολής οριζόντιων μέτρων για τον περιορισμό της φαρμακευτικής δαπάνης, διαπιστώνεται μια ασυνέχεια της πολιτικής φαρμάκου, παρά τη «θεσμική υπερβολή» όσον αφορά τον αριθμό και τη συχνότητα των παρεμβάσεων στο συγκεκριμένο πεδίο (Κοντιάδης και Σουλιώτης, 2017).

Οι παραπάνω διαπιστώσεις, σε συνδυασμό με τη στρεβλή λειτουργία ορισμένων περιοχών της φαρμακευτικής φροντίδας, οδήγησαν στην προτεραιοποίηση της μείωσης της φαρμακευτικής δαπάνης, σε επίπεδα μάλιστα που δεν ανταποκρίνονται στις πραγματικές ανάγκες του πληθυσμού (Κοντιάδης και Σουλιώτης, 2017). Έτσι, αναδείχθηκε ο ρόλος της ΑΤΥ, ως εργαλείου διασφάλισης της βέλτιστης φροντίδας με τη μικρότερη δυνατή δαπάνη και προβλέφθηκε η εισαγωγή της στην πολιτική φαρμάκου ως μνημονιακή πλέον υποχρέωση (Memorandum of understanding, 2015).

Κατόπιν αυτών των δεσμεύσεων, θεσπίστηκε με τον Ν. 4512, τον οποίο ακολούθησαν οι Υπουργικές Αποφάσεις Αριθμ. οικ. 52029/ΦΕΚ 2768/Β/11.07.2018 και Αριθμ. οικ. 63025/ΦΕΚ 3585/Β/23.08.2018, υποχρεωτική διαδικασία αξιολόγησης και στη συνέχεια αποζημίωσης φαρμακευτικών σκευασμάτων (μόνο κατόπιν ένταξης στον θετικό κατάλογο). Στο πλαίσιο της αναδιαμόρφωσης της πολιτικής αποζημίωσης και των μνημονιακών δεσμεύσεων, το 2018 δημιουργήθηκαν δύο επιτροπές: η Επιτροπή Αξιολόγησης και Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης και η Επιτροπή Διαπραγμάτευσης Τιμών Φαρμάκων.

Οι εταιρείες υποχρεούνται να υποβάλλουν αίτηση και φάκελο για αξιολόγηση προκειμένου να ενταχθούν στον θετικό κατάλογο για όλα τα νέα φάρμακα τους. Με την ολοκλήρωση της αξιολόγησης από την Επιτροπή Αξιολόγησης και Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης και εφόσον πληρούνται τα κριτήρια, ο φάκελος της αίτησης προωθείται στην Επιτροπή Διαπραγμάτευσης Τιμών Φαρμάκων, στην οποία προσέρχεται κατόπιν πρόσκλησης και ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) προκειμένου να συμφωνηθούν οι οικονομικοί όροι υπό τους οποίους το φάρμακο θα αποζημιώνεται κατόπιν ένταξης του στον θετικό κατάλογο.

Με την ολοκλήρωση και του βήματος αυτού, η συμφωνία ΚΑΚ και Επιτροπή Διαπραγμάτευσης Τιμών επιστρέφεται στην Επιτροπή Αξιολόγησης και Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης προκειμένου αυτή να παρουσιάσει στον Υπουργό Υγείας την ολοκληρωμένη γνωμοδότηση της τόσο σε κλινικό όσο και οικονομικό

επίπεδο. Ο Υπουργός δύναται να εγκρίνει ή να απορρίψει την πρόταση της Επιτροπής και έχει την τελική ευθύνη έκδοσης της Υπουργικής Απόφασης ένταξης των φαρμάκων στον θετικό κατάλογο (Καρόκης, 2020).

Με την ένταξη του φαρμάκου στην Θετική Λίστα Αποζημίωσης, ξεκινάει και η κυκλοφορία του φαρμάκου στην Ελληνική αγορά. Την παραπάνω οδό ακολουθούν και όλα τα ογκολογικά φάρμακα πχ., τα φάρμακα για τον καρκίνο του πνεύμονα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο συχνότερος καρκίνος και η συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Παγκοσμίως ευθύνεται για το θάνατο 600.000-700.000 ατόμων ετησίως, αριθμό μεγαλύτερο από τους θανάτους των καρκίνων μαστού, προστάτη και εντέρου αθροιστικά (www.esdy.edu.gr).

Εκτιμάται ότι παγκοσμίως κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται περίπου 1,6 εκατομμύρια νέοι καρκίνοι του πνεύμονα. Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης παρατηρούνται στους άνδρες στην Κεντρική / Ανατολική και Νότια Ευρώπη (57 και 49 ανά 100.000, αντίστοιχα), ενώ στις γυναίκες το υψηλότερο ποσοστό παρατηρείται στη Βόρεια Ευρώπη (36 ανά 100.000).

Η πιο κοινή αιτία του καρκίνου του πνεύμονα είναι η μακροχρόνια έκθεση στον καπνό, η οποία προκαλεί το 80-90% των καρκίνων του πνεύμονα. Οι μη καπνιστές αντιστοιχούν στο 10-15% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα, που συχνά αποδίδεται σε ένα συνδυασμό γενετικών παραγόντων, στο αέριο ραδόνιο, στον αμίαντο, την ατμοσφαιρική ρύπανση και το παθητικό κάπνισμα (M. Früh, D. De Ruyscher, S. Popat, L. Crinò, S. Peters & E. Felip , 013).

2.1. Κλινική εικόνα - διάγνωση

Περίπου το 80% των ασθενών με βρογχογενή καρκίνο παρουσιάζουν κλινική συμπτωματολογία όταν αναζητούν ιατρική συμβουλή για πρώτη φορά. Πολλά από τα συμπτώματα σχετίζονται προς την ανατομική εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου ή των μεταστάσεων του, ενώ άλλα οφείλονται σε παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις, που προέρχονται από τη δράση ορμονών και άλλων δραστικών ουσιών, που εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα.

Η ενδοβρογχική ανάπτυξη του όγκου προκαλεί βήχα, αιμόπτυση, αποφρακτικά φαινόμενα (συριγμό, ατελεκτασία, πνευμονίτιδα). Η περιφερική ανάπτυξη μπορεί να μείνει ασυμπτωματική για αρκετό διάστημα, μέχρις ότου ο όγκος επιπλακεί από φλεγμονή ή νέκρωση ή διαβρώσει τον υπεζωκότα ή το θωρακικό τοίχωμα, οπότε θα προκληθεί πόνος ή πλευρίτικη συλλογή με ανάπτυξη δύσπνοιας. Η εντόπιση του καρκίνου στην κορυφή του πνεύμονα προκαλεί χαρακτηριστική κλινική εικόνα, λόγω διήθησης του βραχιονίου πλέγματος και της συμπαθητικής αλύσου. Η συμπτωματολογία χαρακτηρίζεται από πόνο στον ώμο και άνω άκρο και σύνδρομο Horner (όγκος Pancoast).

Η επέκταση του όγκου σε γειτονικά ανατομικά μέρη του μεσοθωρακίου δίνει ανάλογη συμπτωματολογία και καθορίζει αρκετές φορές την εγχειρισσιμότητα ή όχι του όγκου. Η διήθηση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου (αριστερά) προκαλεί βράγχος φωνής, η διήθηση του φρενικού προκαλεί πάρεση του διαφράγματος με πρόκληση δύσπνοιας, η

διήθηση ή πίεση του οισοφάγου δυσφαγία, η συμπίεση της άνω κοίλης σύνδρομο άνω κοίλης. Η διήθηση του περικαρδίου προκαλεί αιμοπερικάρδιο και επιπωματισμό της καρδιάς.

Παρόλο ότι υπάρχουν διαφορές ως προς τη συχνότητα μεταστάσεων ανάλογα προς τον ιστολογικό τύπο του όγκου, ο βρογχογενής καρκίνος δίνει πολύ συχνά γενικευμένες μεταστάσεις σε εξωθωρακικά όργανα, αιματογενώς και λεμφογενώς. Το κεντρικό νευρικό σύστημα (εγκέφαλος, μήνιγγες), το ήπαρ και τα οστά είναι συχνές εντοπίσεις. Τα επινεφρίδια αποτελούν, κατά περίεργο τρόπο, προσφιλή εντόπιση μεταστάσεων του βρογχογενούς καρκίνου (λιγότερα συχνά του εκ του πλακώδους επιθηλίου, σε σχέση με τους άλλους ιστολογικούς τύπους) (Κ. Παπαβασιλείου, Ι. Κουβάρης, Κ. Γεννατάς, Δ. Βώρος, 1991).



Πηγή: (<https://www.webmd.com/lung-cancer>)

Εικόνα 2.1.

Καρκίνος του πνεύμονα

2.2. Ταξινόμηση

Οι καρκίνοι του πνεύμονα ταξινομούνται σύμφωνα με τον ιστολογικό τύπο. Η ταξινόμηση αυτή έχει σημαντικές συνέπειες στην κλινική διαχείριση και την πρόγνωση της νόσου. Η συντριπτική πλειονότητα των καρκίνων του πνεύμονα είναι καρκινώματα-κακοήθειες που προκύπτουν από επιθηλιακά κύτταρα. Τα καρκινώματα του πνεύμονα κατηγοριοποιούνται από το μέγεθος και την εμφάνιση των κακοηθών κυττάρων που

μπορούν να παρατηρηθούν από παθολογοανατόμο με μικροσκόπηση. Οι δύο ευρείες κατηγορίες είναι το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα.

2.3. Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (NSCLC, MMΚΠ)

Περίπου το 80% των όγκων του πνεύμονα ανήκουν στο MMΚΠ. Οι τρεις κύριες υποκατηγορίες του NSCLC είναι το αδenoκαρκίνωμα, το καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων του πνεύμονα και των μεγαλοκυττάρων του πνεύμονα. Σχεδόν το 40% των καρκίνων του πνεύμονα είναι το αδenoκαρκίνωμα, που συνήθως προέρχεται από περιφερικούς ιστούς των πνευμόνων. Οι περισσότερες περιπτώσεις του αδenoκαρκινώματος σχετίζονται με το κάπνισμα. Ωστόσο, μεταξύ των ατόμων που έχουν καπνίσει λιγότερα από 100 τσιγάρα στη διάρκεια της ζωής τους («μη καπνιστές»), το αδenoκαρκίνωμα είναι η πιο κοινή μορφή καρκίνου του πνεύμονα. Ένας τύπος αδenoκαρκινώματος, το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα, είναι πιο κοινό σε γυναίκες μη καπνίστριες και μπορεί να έχει διαφορετικές αποκρίσεις στη θεραπεία.

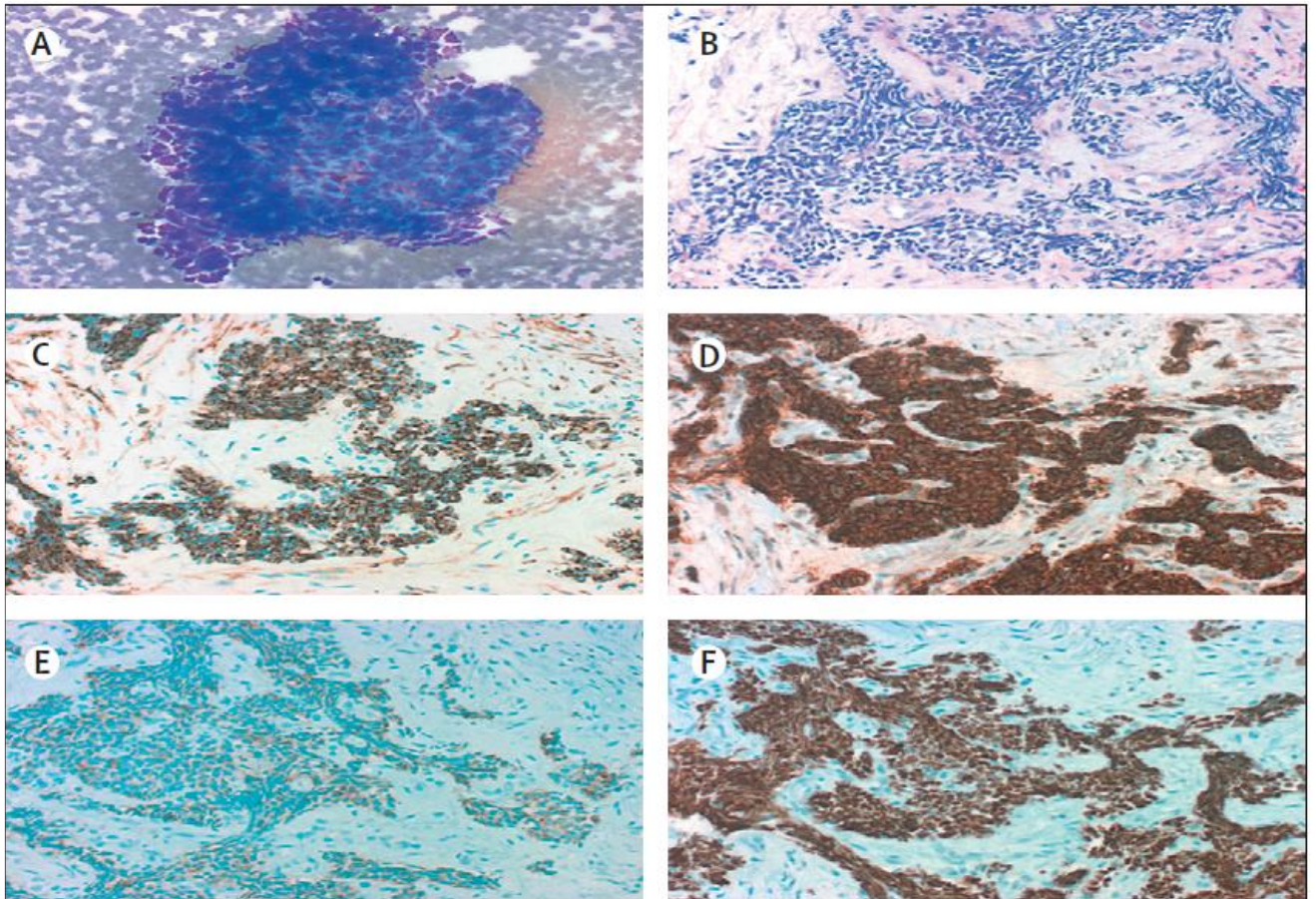
2.4. Μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (SCLC, ΜΚΠ)

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ) είναι μια ξεχωριστή κλινική ιστολογική οντότητα εντός του εύρους των καρκίνων του πνεύμονα.

Ο ΜΚΠ θεωρήθηκε αρχικά ότι προέρχεται από το λεμφικό σύστημα λόγω μικροσκοπικών ομοιοτήτων μεταξύ ΜΚΠ και κυττάρων λεμφώματος. Το 1879, οι Härtling και Hesse περιέγραψαν ένα λεμφοσάρκωμα που προκλήθηκε από αρσενικό στους ανθρακωρύχους. Ο όρος ΜΚΠ επινοήθηκε το 1926, όταν και αναγνωρίστηκε η επιθηλιακή του προέλευση.

Ο ΜΚΠ αντιπροσωπεύει το 13% όλων των νεοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα παγκοσμίως, ή περισσότερο από 180.000 περιπτώσεις ετησίως. Περισσότερο από το 90% των ασθενών με ΜΚΠ είναι ηλικιωμένοι καπνιστές ή πρώην καπνιστές και ο κίνδυνος αυξάνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια και η ένταση του καπνίσματος. Σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρείται σε ασθενείς που δεν έχουν καπνίσει ποτέ, ωστόσο ο ΜΚΠ σε αντίθεση με τον ΜΚΚΠ, δεν σχετίζεται με μια συγκεκριμένη σωματική μετάλλαξη.

Ο ΜΚΠ ορίζεται ως «κακοήθης επιθηλιακός όγκος αποτελούμενος από μικρά κύτταρα με λιγοστό κυτταρόπλασμα, ανεπαρκείς κυτταρικές γραμμές, πυκνή πυρηνική χρωματίνη και απουσιάζει ή είναι δυσδιάκριτος ο πυρήνας (σχήμα 1).



Πηγή: J. P van Meerbeeck, D. A Fennell, D. K M De Ruyscher, Lancet 2011

Εικόνα 2.2.(Α) Στον τυπικό ΜΚΠ, τα κύτταρα είναι μικρά (μικρότερα από το μέγεθος τριών μικρών αδρανών λεμφοκυττάρων με λιγιστό κυτταρόπλασμα, πυρηνική χύτευση και λεπτούς κοκκώδεις πυρήνες με εμφανή πυρήνα (Diff -Quick staining, $\times 200$). (Β) Τα κύτταρα που το απαρτίζουν έχουν ατρακτοειδές/ωοειδές σχήμα. Η ανοσοϊστοχημεία δείχνει πολύ θετικά αποτελέσματα για το (C) CK-7, τους νευροενδοκρινικούς δείκτες (D) CD56 και (E) συναπτοφυσίνη, και (F) TTF-1 κατά μήκος των μεμβρανών του πλάσματος και στους πυρήνες.

Στον ΜΚΠ τα κύτταρα περιέχουν πυκνούς νευροεκκριτικούς κόκκους (κυστίδια που περιέχουν νευροενδοκρινικές ορμόνες), που συσχετίζουν τον όγκο με ενδοκρινικό / παρανεοπλασματικό σύνδρομο. Οι περισσότερες περιπτώσεις προκύπτουν στους μεγάλους αεραγωγούς (πρωτογενείς και δευτερογενείς βρόγχοι). Αυτοί οι καρκίνοι αναπτύσσονται γρήγορα και εξαπλώνονται νωρίς στην πορεία της νόσου. Εξήντα με εβδομήντα τοις εκατό έχουν μεταστατική ιδιότητα κατά την εξέλιξη. (<https://el.wikipedia.org>).

Το 80% περίπου των περιπτώσεων αφορά στον ΜΜΚΠ και των 20% στον ΜΚΠ που είναι και ο ταχύτερα αναπτυσσόμενος καρκίνος. Οι περισσότερες περιπτώσεις, όταν διαγιγνώσκονται, παρουσιάζουν ήδη μεταστάσεις λεμφογενείς ή αιματογενείς. Αναπτύσσεται κυρίως στους λοβαίους ή τμηματικούς βρόγχους και σπανίως περιφερικά. Ιστολογικώς διακρίνονται δύο τύποι μικροκυτταρικού καρκινώματος: α) ομοιάζον με

σπόρους βρώμης (oat cell) και β) ενδιάμεσος κυτταρικός τύπος. Το τύπου oat cell καρκίνωμα αποτελείται από κύτταρα που μοιάζουν με λεμφοκύτταρα, αλλά μεγαλύτερου μεγέθους, με στρογγυλό ή ωοειδή βαθυχρωματικό πυρήνα, δυσδιάκριτα πυρήνια και λίγο πρωτόπλασμα. Ο ενδιάμεσος τύπος έχει παρόμοια διαμόρφωση του πυρήνα, αλλά περισσότερο πρωτόπλασμα και σχήμα ατρακτοειδές, πολυγωνικό ή προσομοιάζον με λεμφοκύτταρο. Κλινικώς και οι δύο τύποι μικροκυτταρικού καρκινώματος έχουν παρόμοια βιολογική συμπεριφορά. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, στο πρωτόπλασμα αναγνωρίζονται νευροεκκριτικά κοκκία. Η ικανότητα των κυττάρων να παράγουν ορμόνες και βιογενείς αμίνες εξηγεί τη μεγάλη συχνότητα παρανεοπλασματικών συνδρόμων στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Εξάλλου, τα εκκριτικά προϊόντα του καρκινικού κυττάρου, χρησιμεύουν ως βιολογικοί δείκτες (L-dopa decarboxylase, Neuron-specific enolase, Bombesin, Creatinine kinase BB). Λόγω της ταχύτατης διασποράς του, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα δεν προσφέρεται για χειρουργική εκτομή (Κ. Παπαβασιλείου, Ι. Κουβάρης, Κ. Γεννατάς, Δ. Βώρος, 1991).

Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε με τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ).

2.5. Πρόγνωση και επιβίωση

Ανεξάρτητα από το στάδιο, η τρέχουσα πρόγνωση για ασθενείς με ΜΚΠ δεν είναι ικανοποιητική παρά τις βελτιώσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια των 25 ετών. Χωρίς θεραπεία, το ΜΚΠ έχει την πιο επιθετική κλινική πορεία οποιουδήποτε τύπου πνευμονικού όγκου, με διάμεση επιβίωση από τη διάγνωση μόνο 2 έως 4 μηνών. Περίπου το 10% του συνολικού πληθυσμού των ασθενών με ΜΚΠ παραμένει απαλλαγμένο από ασθένεια κατά τη διάρκεια των 2 ετών από την έναρξη της θεραπείας, δηλαδή το χρονικό διάστημα κατά το οποίο συμβαίνουν οι περισσότερες υποτροπές. Ακόμη και αυτοί οι ασθενείς, ωστόσο, διατρέχουν τον κίνδυνο να πεθάνουν από καρκίνο του πνεύμονα (τόσο μικρο- όσο και μη μικροκυτταρικοί τύποι). Η συνολική πενταετή επιβίωση είναι 5% έως 10%.

Ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για το ΜΚΠ είναι η έκταση της νόσου. Οι ασθενείς με νόσο περιορισμένου σταδίου έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς με νόσο εκτεταμένου σταδίου. Για ασθενείς με νόσο περιορισμένου σταδίου, έχουν αναφερθεί διάμεση επιβίωση από 16 έως 24 μήνες και 14% για πενταετή επιβίωση.

Σε ασθενείς με νόσο εκτεταμένου σταδίου, η μέση επιβίωση είναι από 6 έως 12 μήνες, αλλά η μακροχρόνια επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου είναι σπάνια.

(<https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq>)

2.6. Η εξέλιξη της σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα

Το Σύστημα Σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονος βασίζεται επί δεδομένων τα οποία επιβεβαιώνουν τη σχέση της πρόγνωσης με την ανατομική έκταση της νόσου.

Η TNM ταξινόμηση επινοήθηκε από τον Pierre Denoix μεταξύ 1943-1952 με σκοπό να αποτελέσει ένα κοινό σύστημα περιγραφής της πραγματικής έκτασης της νόσου. Η

Διεθνής Ένωση κατά του Καρκίνου (Union Internationale Contre le Cancer Committee on Tumor Nomenclature and Statistics, UICC) αποδέχτηκε τις προτάσεις του Dr. Pierre Denoix και το 1968 συμπεριλήφθηκαν στην πρώτη έκδοση του εγχειριδίου από την UICC με θέμα «Σταδιοποίηση Κακοηθών Όγκων κατά TNM». Οι πέντε αναθεωρήσεις των σταδιοποιήσεων που ακολούθησαν προτάθηκαν από τον Dr. Clifton Mountain ο οποίος βασίστηκε σε σχετικά περιορισμένη βάση δεδομένων, αρχικά 2.155 ασθενείς, καταλήγοντας το 2002 σε 5.319 ασθενείς του Νοσοκομείου M.D. Anderson Cancer Center.

Το 2007 προτάθηκε από τη Διεθνή Εταιρία Μελέτης του Πνευμονικού Καρκίνου (International Association for the Study of Lung Cancer-IASLC) νέα αναθεώρηση βασισμένη σε 68.463 περιπτώσεις ασθενών από διάφορα κέντρα παγκοσμίως, με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διάφορους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

Η πρόταση της IASLC έγινε επίσημα αποδεκτή από την American Joint Committee on Cancer (AJCC) και τη UICC κατά τη διάρκεια του 2009 κι έτσι η 7η αναθεώρηση τίθεται σε ισχύ, βασισμένη σε 100.869 περιπτώσεις ασθενών (16% με μικροκυτταρικό και 84% με μη μικροκυτταρικό) από 45 κέντρα σε 20 χώρες.

Το Σύστημα Σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονος στηρίζεται στη κλινική ταξινόμηση των παραγόντων TNM (T-primary tumor, πρωτοπαθής όγκος, N-regional lymph nodes, επιχώριοι λεμφαδένες, M-distant metastasis, απομεμακρυσμένες μεταστάσεις), (N. Μπαλταγιάννης, Δ. Αναγνωστόπουλος, 2018; <https://www.iatrikionline.gr>).

Πίνακας 2.1
Σταδιοποίηση του όγκου (T) του καρκίνου του πνεύμονα.

Πρωτοπαθής όγκος (T)	T0	Δεν υπάρχει μαρτυρία πρωτοπαθούς όγκου
	T1	Όγκος ≤ 3cm στη μεγαλύτερη διάμετρο του, ο οποίος περιορίζεται εντός του πνευμονικού παρεγχύματος ή εντός των ορίων του σπλαχνικού υπεζωκότος, χωρίς βρογχοσκοπική μαρτυρία διήθησης εγγύτεριου λοβαίου βρόγχου
	T1a	Όγκος ≤ 2cm
	T1b	Όγκος > 2cm αλλά ≤ 3cm
	T2	Όγκος > 3cm αλλά ≤ 7cm στη μεγαλύτερη διάμετρο του ή με ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: <ul style="list-style-type: none"> - Προσβολή του στελεχιαίου βρόγχου σε απόσταση > 2cm πέραν της τρόπιδας - Διήθηση του περιπλαγγινίου πετάλου του υπεζωκότα - Συνοδεύεται από ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα η οποία επεκτείνεται μέχρι την πύλη αλλά δεν καταλαμβάνει όλον τον πνεύμονα

	T2a	Όγκος > 3cm αλλά ≤5cm
	T2b	Όγκος > 5cm αλλά ≤7cm
	T3	Όγκος > 7cm ή οποιουδήποτε μεγέθους που διηθεί άμεσα ένα εκ των παρακάτω: το θωρακικό τοίχωμα (περιλαμβανομένων των όγκων Pancoast), το διάφραγμα, τον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου ή το τοιχωματικό περικάρδιο. Όγκος σε απόσταση <2cm από την τρόπιδα, χωρίς διήθηση αυτής. Συνοδεύεται από ατελεκτασία ή απαιοφρακτική πνευμονίτιδα ολόκληρου του πνεύμονα ή κακοήθη δορυφορικά οζίδια στον ίδιο λοβό με την πρωτοπαθή βλάβη.
	T4	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους που διηθεί ένα εκ των παρακάτω οργάνων: -μεσοθωράκιο-καρδιά -μεγάλα αγγεία-τραχεία -οισοφάγος-σώματα σπονδύλων -τρόπιδα Δορυφορικά οζίδια σε διαφορετικούς ομόπλευρους λοβούς
Επιχώριοι λεμφαδένες (N)	No	Δεν υπάρχουν επιχώριοι λεμφαδένες
	N1	Μετάσταση σε περιβρογχικούς λεμφαδένες ομοπλεύρωσ ή πυλαίους λεμφαδένες ομοπλεύρους και ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες από άμεση επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου.
	N2	Μετάσταση σε λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ομοπλεύρους ή σε λεμφαδένες της τρόπιδας
	N3	Μετάσταση σε ετερόπλευρους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, ετερόπλευρους πυλαίους, ετερόπλευρους ή ομόπλευρους σκαληνούς ή υπερκλείδιους λεμφαδένες.
Μεταστάσεις (M)	M0	Δεν υπάρχουν μεταστάσεις
	M1a	Παρουσία κακοήθων όζων στον ετερόπλευρο πνεύμονα και διακριτών υπεζωκοτικών εμφυτεύσεων/παρουσία κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής
	M1b	Απομακρυσμένη μετάσταση

Όπου

Tis Καρκίνωμα in situ: Τα νεοπλασματικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται στη φυσική τους θέση, δηλαδή "In situ", "in its place"

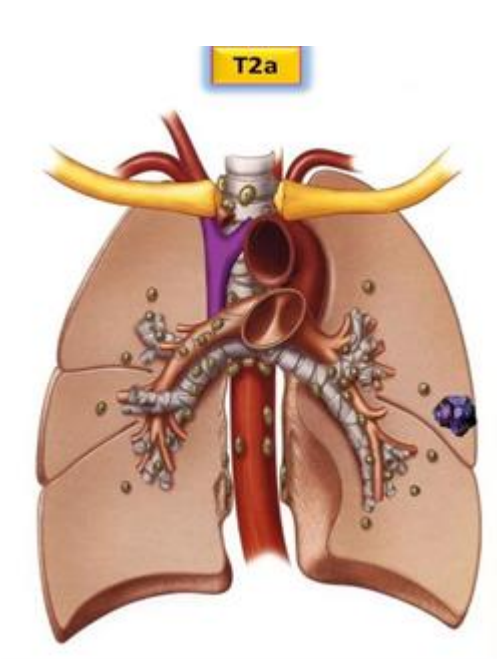
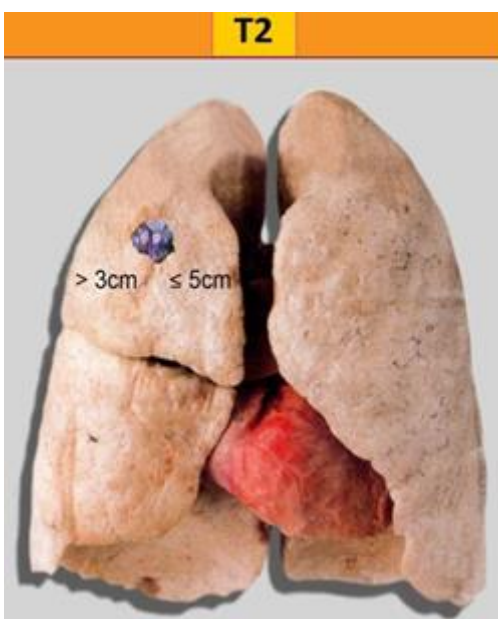
T1a (mi) Ελάχιστα διηθητικό αδενοκαρκίνωμα (minimal invasive adenocarcinoma)

T1a(ss) Επιφανειακή ανάπτυξη όγκου οιαδήποτε μεγέθους που περιορίζεται στη τραχεία ή το τοίχωμα των βρόγχων (superficial spreading tumor in central airways)

Πίνακας 2.2

Η νέα σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα κατά AJCC Ταξινόμησης TNM- IASLC

		N0	N1	N2	N3
MO	Tis	0			
	T1mi	IA1			
	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	Tx	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	Tx	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	Tx	IVB	IVB	IVB	IVB



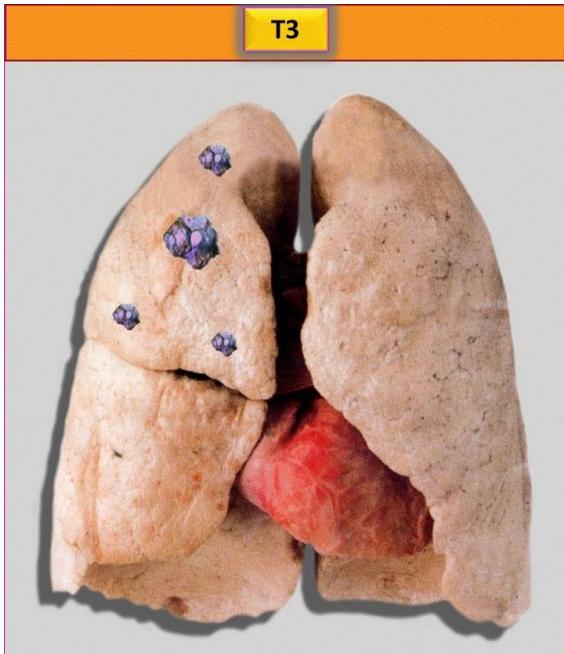
Πηγή: Ν. Μπαλταγιάννης, Δ. Αναγνωστόπουλος, 2018

Εικόνα 2.3

Ως T2 ταξινομείται ο όγκος που στη μεγαλύτερη διάμετρό του έχει μέγεθος > από 3 cm αλλά < από 5 cm.

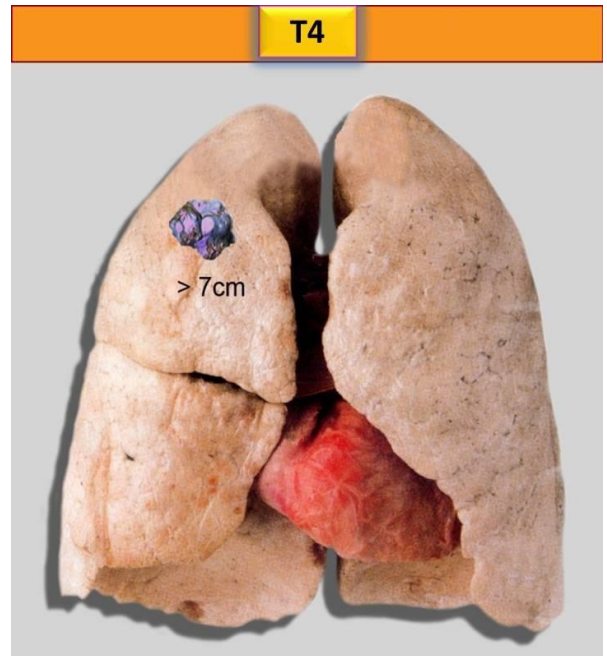
Εικόνα 2.4

Ως T2a ορίζεται όγκος >3 cm αλλά < 4cm.



Εικόνα 2.5

Ως T3 ταξινομείται ο όγκος με δορυφορικά μεγαλύτερη οζίδια στον ίδιο λοβό



Εικόνα 2.6

Ως T4 ταξινομείται ο όγκος που στη διάμετρό του έχει μέγεθος > από 7 cm

2.7. Τύποι Σταδιοποίησης

Υπάρχουν διάφορες Σταδιοποιήσεις οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις υπηρετούν διαφορετικούς στόχους (Πίνακας 4).

Η κλινική Σταδιοποίηση (cTNM, cStage) βασίζεται σε όλες τις πληροφορίες οι οποίες συλλέγονται πριν από τη λήψη της απόφασης για την επιλογή της θεραπείας.

Η **παθολογοανατομική Σταδιοποίηση (pTNM, pStage)** βασίζεται σε πληροφορίες οι οποίες προέρχονται από την παθολογο- ανατομική εξέταση του παρασκευάσματος και των ιστών που αφαιρέθηκαν από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Είναι ακριβέστερη όσον αφορά τον προσδιορισμό της έκτασης του όγκου και της προσβολής των επιχωρίων λεμφαδένων.

Επανασταδιοποίηση (restaging) της νόσου είναι η Σταδιοποίηση μετά από τη χορήγηση μερικής ή πλήρους θεραπευτικής αγωγής.

Η Σταδιοποίηση κατά την υποτροπή (recurrence staging) είναι η Σταδιοποίηση η οποία εφαρμόζεται όταν η νόσος υποτροπιάσει.

Η Σταδιοποίηση κατά την αυτοψία (autopsy staging) έχει κυρίως ερευνητικούς στόχους.

Πίνακας 2.3. Τύποι Σταδιοποίησης		
ΣΥΜΒΟΛΟ	ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	ΟΡΙΣΜΟΣ
c	Κλινική (cTNM, cStage)	Η κλινική Σταδιοποίηση (cTNM, cStage) βασίζεται σε όλες τις πληροφορίες οι οποίες συλλέγονται πριν από τη λήψη της απόφασης για την επιλογή της θεραπείας.
p	Παθολογοανατομική (pTNM, pStage)	Η παθολογοανατομική Σταδιοποίηση (pTNM, pStage) βασίζεται σε πληροφορίες οι οποίες προέρχονται από την παθολογοανατομική εξέταση των ιστών που αφαιρέθηκαν από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.
y	Επανασταδιοποίηση (restaging)	Η Σταδιοποίηση μετά από τη χορήγηση μερικής ή πλήρους θεραπευτικής αγωγής.
r	Υποτροπή (recurrence staging)	Η Σταδιοποίηση κατά την υποτροπή.
a	Αυτοψιακή (autopsy staging)	Η Σταδιοποίηση κατά την αυτοψία.

Πηγή: Ν. Μπαλταγιάννης, Δ. Αναγνωστόπουλος, 2018

Σταδιοποίηση κατά VALSG (Veterans Administration Lung Study Group)

Εκτός από την σταδιοποίηση TNM που περιγράφηκε παραπάνω, υπάρχει και η σταδιοποίηση κατά VALG (Veterans Administration Lung Study Group). Η υπό ανάλυση κλινική μελέτη χρησιμοποιεί τη σταδιοποίηση κατά VALG που χρησιμοποιείται ευρέως από τον NICE (Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Αριστείας Φροντίδας) παρόλο που οι κατευθυντήριες οδηγίες που εκδίδουν η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του καρκίνου του πνεύμονα (IASLC) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρική Ογκολογίας (ESMO) προτείνουν τη σταδιοποίηση κατά TNM.

Χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση κατά VALG, ο ΜΚΠ μπορεί να χωριστεί σε ασθένεια περιορισμένου και εκτεταμένου σταδίου (Πίνακας 5) (Zelen M. 1973). Τα δύο τρίτα του ΜΚΠ είναι διαγνώσεις εκτεταμένου σταδίου.

Πίνακας 2.4:
Σταδιοποίηση κατά Veterans Administration Lung Study Group (VALG)

Στάδιο ασθένειας	Χαρακτηριστικά
Νόσος περιορισμένου σταδίου (Limited small-cell lung cancer, LS-SCLC)	<ul style="list-style-type: none">• Η ασθένεια περιορίζεται σε έναν ημιθώρακα, αν και μπορεί να υπάρχουν τοπικές επεκτάσεις• Εξωθωρακική μετάσταση, εκτός από τους πιθανούς ομόπλευρους, υπερκλαβικούς κόμβους, εάν μπορεί να συμπεριληφθεί στην ίδια πύλη με τον πρωτογενή όγκο• Πρωτογενής όγκος και περιφερειακοί κόμβοι που μπορούν να αντιμετωπιστούν επαρκώς και να περιλαμβάνονται πλήρως σε κάθε πύλη
Νόσος εκτεταμένου σταδίου (Extensive small-cell lung cancer, ES-SCLC)	<ul style="list-style-type: none">• Σε περιπτώσεις που δεν μπορεί να ταξινομηθεί σε ασθένεια περιορισμένου σταδίου και μπορεί να περιλαμβάνει κακοήγη υπεζωκότα ή περικαρδιακή συλλογή

Πηγή: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta638/evidence>

2.8. Θεραπεία του ΜΚΠ καρκίνου του πνεύμονα

Η θεραπεία διαφέρει μεταξύ του μικροκυτταρικού (SCLC) και του μη μικροκυτταρικού (NSCLC) καρκίνου του πνεύμονα. Έτσι γενικά μπορούμε να αναφέρουμε ότι ενώ η αρχική θεραπεία για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο είναι η χειρουργική, για τον μικροκυτταρικό είναι συνήθως η μέγιστη δόση συνδυασμένης χημειοθεραπείας με διάφορα φάρμακα. Η χειρουργική για τον μικροκυτταρικό καρκίνο είναι μόνο για πολύ ειδικές περιπτώσεις ασθενών των οποίων η ασθένεια δεν έχει καθόλου εξαπλωθεί και πιθανόν για εκείνους που απαντούν σε μία αρχική δόση χημειοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία εξάλλου εφαρμόζονται συχνά και για τον μικροκυτταρικό αλλά και για τον μημικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονος, που αποτελεί περίπου το 20-25% του συνόλου των καρκίνων του πνεύμονος, έχει την πιο επιθετική διαδρομή όλων των άλλων πνευμονικών όγκων, με μέση επιβίωση από τη διάγνωση 2-4 μηνών χωρίς θεραπεία.

Συγκρινόμενος με τους άλλους τύπους του πνευμονικού καρκίνου έχει τη μεγαλύτερη τάση για εξάπλωση, αλλά και την καλύτερη ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία γενικά. Επειδή οι ασθενείς με αυτόν τον τύπο έχουν την τάση για μακρινές μεταστάσεις, εντοπισμένη θεραπεία, χειρουργική ή ακτινοθεραπεία σπάνια έχει ως αποτέλεσμα μακρά επιβίωση. Χωρίζεται σε σχέση με την έκταση των βλαβών σε περιορισμένη νόσο (που μπορεί να περιληφθεί σε ένα ακτινοθεραπευτικό πεδίο) και εκτεταμένη νόσο (πέραν αυτού), όμως κατά τη διάγνωση το 30% περίπου με μικροκυτταρικό καρκίνο έχουν περιορισμένη νόσο. Στην περιορισμένη νόσο έχουμε 50-60% πλήρη ανταπόκριση με μέση επιβίωση με χημειοθεραπεία 15-24 μήνες. Στην εκτεταμένη νόσο η πλήρης ανταπόκριση είναι <20% με μέση επιβίωση 6-12 μήνες με χημειοθεραπεία, αλλά η μακρά επιβίωση είναι σπάνια. Καλοί προγνωστικοί παράγοντες για μακρά επιβίωση είναι η καλή φυσική κατάσταση το θηλυκό γένος και η περιορισμένη νόσος.

2.8.1. ΜΚΠ - Θεραπεία Νόσου Περιορισμένου Σταδίου

- Η θεραπεία εκλογής του ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου είναι η ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με τον 1ο ή 2ο κύκλο χημειοθεραπείας (<http://nccn.org>) (Pazdur R, 2009)
- Οι ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, μπορούν να λάβουν χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (<http://nccn.org>) (Pazdur R, 2009).
- Η χειρουργική εξαίρεση της νόσου έχει θέση μόνο σε ενδεδειγμένα τεκμηριωμένα στάδια I και αφορά λιγότερο από το 5% των ασθενών με ΜΚΠ.

A.1. Χειρουργική Θεραπεία ΜΚΠ σταδίου I (T1-2N0M0)

- Ασθενείς με ΜΚΠ σταδίου I (T1-2N0M0) μετά από την καθιερωμένη σταδιοποίηση (αξονική τομογραφία θώρακος/άνω κοιλίας, MRI εγκεφάλου, PET/CT scan) είναι δυνατόν να υποβληθούν σε χειρουργική εξαίρεση της νόσου.
- Πριν από τη χειρουργική εξαίρεση απαιτείται ενδεδειγμένη επεμβατική διερεύνηση του μεσοθωρακίου [EBUS (+EUS εάν κριθεί απαραίτητο) ή μεσοθωρακοσκόπηση] για τον αποκλεισμό λανθάνουσας νόσου στο μεσοθωράκιο.
- Σε περίπτωση αρνητικής σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου οι ασθενείς είναι δυνατόν να υποβληθούν σε μπορεί να ακολουθήσει λοβεκτομή (κατά προτίμηση) με συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό μεσοθωρακίου.
- Μετεγχειρητικά, επί αρνητικών μεσοθωρακικών λεμφαδένων απαιτούνται τέσσερις κύκλοι συστηματικής χημειοθεραπείας.
 - Επί θετικών μεσοθωρακικών λεμφαδένων (ή σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε συστηματική λεμφαδενεκτομή), απαιτείται συνδυασμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου.

- Η προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου συστήνεται μετά τη συμπληρωματική θεραπεία.

A.2. Συστηματική Θεραπεία ΜΚΠ Περιορισμένου Σταδίου – Προτεινόμενα Σχήματα:

1. Cisplatin-Etoposide

Cisplatin 60mg/m², ημέρα 1, IV+ Etoposide 120mg/m², ημέρες 1-3, IV (Turrisi AT et al, 1999)

Cisplatin 80 mg/m², ημέρα 1, IV + Etoposide 100mg/m², ημέρες 1-3, IV Κύκλοι 21 ημερών (Saito H et al, 2006)

2. Carboplatin-Etoposide

Carboplatin AUC 5-6, ημέρα 1, IV + Etoposide 100mg/m², ημέρες 1-3, IV Κύκλοι 21 ημερών (Skarlos DV et al ,2001)

Σημείωση 1: Το προτεινόμενο σχήμα χημειοθεραπείας κατά την ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία είναι ο συνδυασμός cisplatin/etoposide χωρίς ελάττωση δόσεων παρά μόνο μετά την εμφάνιση τοξικότητας.

Σημείωση 2: Οι ασθενείς με ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου, οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν την ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία πρέπει να λαμβάνουν πρώτα τη χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής (όπως περιγράφεται ανωτέρω) και διαδοχικά την ακτινοθεραπεία.

Σημείωση 3: Ασθενείς με ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου με καλό PS και χωρίς διαταραχή της νευρογνωσιακής λειτουργίας συστήνεται να υποβληθούν σε προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου

2.8.2. ΜΚΠ - Θεραπεία Νόσου Εκτεταμένου Σταδίου

Το καθιερωμένο σχήμα 1ης γραμμής είναι ο συνδυασμός πλατινούχου παράγοντα (cisplatin ή carboplatin) με etoposide για 4-6 κύκλους. Η cisplatin επιτυγχάνει οριακά μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης σε σχέση με την carboplatin, όμως η συνολική επιβίωση είναι όμοια. Οι δύο συνδυασμοί παρουσιάζουν διαφορετικό φάσμα τοξικότητων. Ηλικιωμένοι ασθενείς με ΜΚΠ και καλή γενική κατάσταση θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως οι νεότεροι ασθενείς.

B.1. Συστηματική Θεραπεία ΜΚΠ Εκτεταμένου Σταδίου 1ης Γραμμής – Προτεινόμενα Σχήματα:

1. Carboplatin-Etoposide Carboplatin AUC 5-6, ημέρα 1, IV + Etoposide 80-100mg/m², ημέρες 1-3, IV Κύκλοι 21 ημερών (Skarlos DV et al, 2001)

2. Cisplatin-Etoposide Cisplatin 75mg/m², ημέρα 1, IV + Etoposide 100mg/m², ημέρες 1-3, IV (Bunn PA et al,1995)

Cisplatin 80mg/m², ημέρα 1, IV + Etoposide 80mg/m², ημέρες 1-3, IV (Okamoto H et

al,1999)

Cisplatin 25 mg/m², ημέρα 1, IV + Etoposide 100mg/m², ημέρες 1-3, IV Κύκλοι 21 ημερών (Spigel DR et al,2011)

3. Cyclophosphamide-Doxorubicin-Vincristine (CAV) (επί αδυναμίας χορήγησης των ανωτέρω συνδυασμών) Cyclophosphamide 800-1000mg/m², ημέρα 1, IV + Doxorubicin 40-50mg/m², ημέρα 1, IV + Vincristine 1-1.4mg/m², ημέρα 1 (συνολική δόση έως 2 mg) , IV Κύκλοι 21 ημερών (Fukuoka M et al, 1991)

Σημείωση 1: Ασθενείς με ΜΚΠ εκτεταμένης νόσου με καλό PS και ικανοποιητική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και οι οποίοι δεν έχουν διαταραχή της νευρογνωσιακής λειτουργίας, συστήνεται να υποβληθούν σε προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου.

B.2. Συστηματική Θεραπεία ΜΚΠ Εκτεταμένου Σταδίου 2ης Γραμμής (και πέραν αυτής) για υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο – Προτεινόμενα Σχήματα:

Η πρόγνωση των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο που εμφάνισαν πρόοδο νόσο παρά τη χημειοθεραπεία είναι εξαιρετικά πτωχή, με αναμενόμενη μέση επιβίωση 2-3 μήνες. Αυτοί οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για ανακουφιστική θεραπεία ή για κλινικές ερευνητικές εργασίες. Οι ασθενείς όμως που ήταν ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία σπάνια απαντούν σε πρόσθετη θεραπεία, ενώ αυτοί που ανταποκρίθηκαν και υποτροπίασαν μετά από 6 μήνες είναι πιο πιθανόν να απαντήσουν στην πρόσθετη θεραπεία

Σε υποτροπή της νόσου σε διάστημα > 6 μηνών (late relapse) μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου το σχήμα της πρώτης γραμμής. Σε υποτροπή της νόσου σε διάστημα <90 ημερών (resistant relapse) ή σε εξαρχής ανθεκτική νόσο (refractory) μπορεί να χορηγηθεί paclitaxel ή per os etoposide, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με πλατινούχα ανάλογα.

Η χημειοθεραπεία 2ης γραμμής μπορεί να χορηγηθεί για τουλάχιστον 4-6 κύκλους αλλά και έως την υποτροπή της νόσου εφόσον είναι ανεκτή.

Προτεινόμενα Θεραπευτικά Σχήματα

Υποτροπή της νόσου σε διάστημα ≤6 μηνών, PS 0-2

1. Paclitaxel 80mg/m², εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες, IV Κύκλος 8 εβδομάδων (Smit EF et al, 1998), (Yamamoto N et al, 2006)

2. Paclitaxel 175mg/m², ημέρα 1, IV Κύκλος 21 ημερών (Smit EF et al, 1998), (Yamamoto N et al, 2006)

3. Docetaxel 75mg/m², ημέρα 1, IV (Smyth JF et al, 1994)

4. Topotecan 2.3mg/m², PO ή 1.5mg/m², IV, ημέρες 1-5 Κύκλος 21 ημερών (von Pawel J et al, 1999),

(O'Brien ME et al,2006)

5. Vinorelbine (IV ή PO) (Jassem J et al, 1993), (Furuse K et al, 1996)
6. Irinotecan (Masuda N et al, 1992)
7. Etoposide 50mg/m², ημερησίως, PO για 3 εβδομάδες Κύκλος 4 εβδομάδων (Einhorn LH et al, 1990), (Johnson DH et al, 1990)
8. Cyclophosphamide / doxorubicin / vincristine (CAV) Κύκλος 21 ημερών (von Pawel J et al, 1999)
9. Paclitaxel 175-200 mg/m² ημέρα 1, carboplatin AUC Κύκλος 3-4 εβδομάδων (Groen HJ, et al. 1999), (Kakolyris S, et al. 2001)

Σημείωση 1: Οι ανωτέρω χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να χορηγηθούν ως μονοθεραπεία, ή σε συνδυασμό με ανάλογο πλατίνης. Για τους ασθενείς με PS 2 μπορεί να μειωθεί η δόση του θεραπευτικού σχήματος ή να χορηγηθεί αυξητικός παράγοντας.

Σημείωση 2: Είναι πολύ σημαντική η ενθάρρυνση των ασθενών με υποτροπιάζοντα ΜΚΠ για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες.

Σημείωση 3: Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να λάβουν αγωγή με διφωσφονικά/ 3-4 εβδομάδες ή denosumab/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.

(<https://www.moh.gov.gr/>, Θεραπευτικό πρωτόκολλο συνταγογράφησης καρκίνου του πνεύμονα, Υπουργείο υγείας, 2019)

(Φ. Βλαστός, 2004)

2.9. Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στον ΜΚΠ

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου αξιοποιεί τους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος για την αναγνώριση, τη στόχευση και την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η ιδέα της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος στην αντιμετώπιση του καρκίνου βασίζεται, μεταξύ άλλων, στα σημαντικά χαρακτηριστικά των κυττάρων του, τα οποία (α) μπορούν να παρέχουν συνεχή και ευρεία επιτήρηση καθώς κινούνται διαρκώς σε όλο το σώμα, (β) διεγείρονται εκλεκτικά από τους όγκους, που είναι αντιγονικοί και συχνά και ανοσογονικοί, και (γ) προστατεύουν από υποτροπές, γιατί διαθέτουν την ικανότητα επαγωγής ειδικής και μακροχρόνιας μνήμης. Ωστόσο, οι όγκοι διαφεύγουν από την ανοσοεπιτήρηση μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται ανοσοδιαμόρφωση του καρκίνου (cancer immunoediting) και περιλαμβάνει τρεις διαδοχικές φάσεις: Τη φάση εξάλειψης των καρκινικών κυττάρων από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (elimination), τη φάση ισορροπίας (equilibrium) όπου το ανοσοποιητικό σύστημα ελέγχει και επιτηρεί τα καρκινικά κύτταρα διατηρώντας αυτά σε ανενεργό κατάσταση (tumor dormancy) και, τελικά, τη φάση της ανοσοδιαφυγής (escape), η οποία καταλήγει στην ανάπτυξη κακοήθων όγκων (Α. Αργυρίου, 2018).

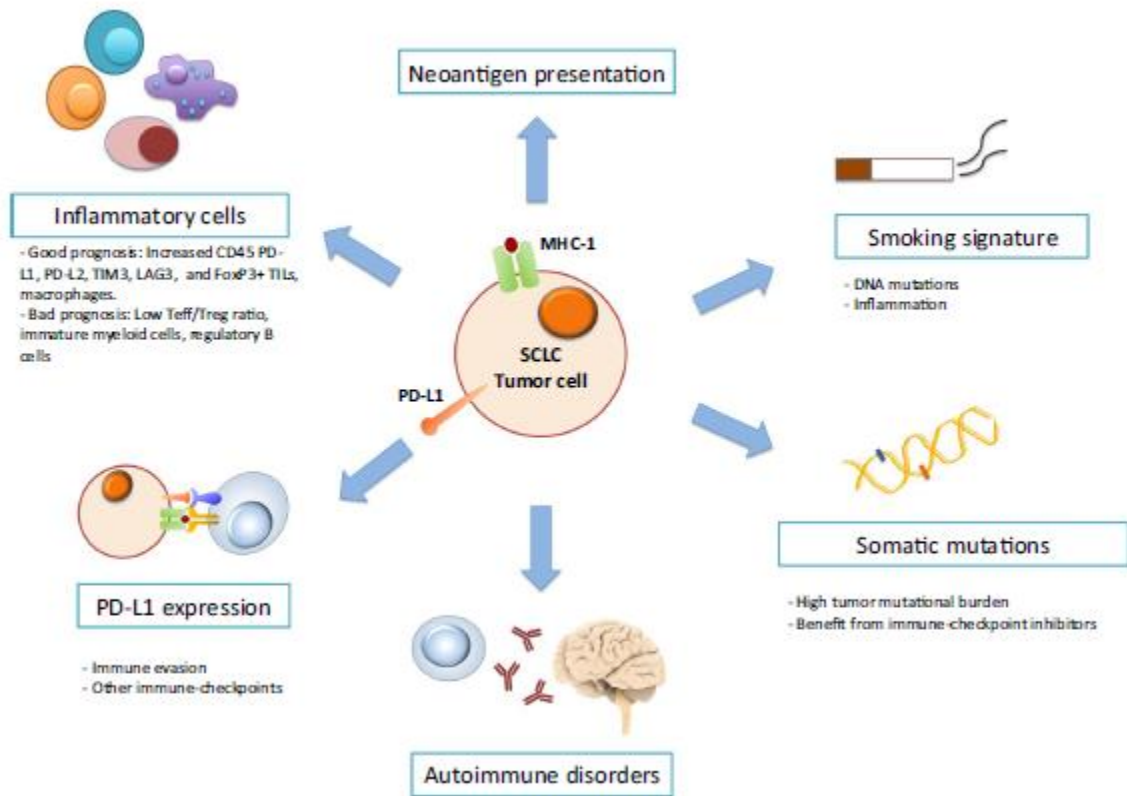
Η προσαρμοστική ανοσοαπόκριση είναι ο μηχανισμός για τον οποίο το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ικανό να ανιχνεύει και να εξαλείφει καρκινικά κύτταρα. Ο ΜΚΠ θεωρείται ανοσογόνος λόγω της εμφάνισης παρανεοπλασματικών διαταραχών, όπως το μυασθενικό σύνδρομο Lambert – Eaton (LEMS), το οποίο προκύπτει ως επακόλουθη ανοσοαπόκριση που στοχεύει αντιγόνα που εκφράζονται τόσο στον ΜΚΠ όσο και σε υγιείς νευρώνες (π.χ. HuD, HuC και Hel-N1). Σε ορισμένες περιπτώσεις, ασθενείς με ΜΚΠ που έχουν παρανεοπλασματικές διαταραχές έχουν καλύτερη πρόγνωση, ίσως επειδή η ανοσοαπόκριση που δημιουργείται κατά του νευρικού συστήματος στοχεύει επίσης σε καρκινικά κύτταρα. Αρκετές αποδείξεις δείχνουν ότι μια συνεχής, αν και κατασταλμένη ανοσοαπόκριση δημιουργείται έναντι των όγκων του ΜΚΠ. Διαφοροποιημένα ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο ενδέχεται να επηρεάσουν την πρόγνωση του ΜΚΠ. Στην πραγματικότητα, τα CD4+ δραστικά T λεμφοκύτταρα (Teff) είναι πολύ περισσότερα σε ασθενείς με περιορισμένου σταδίου ΜΚΠ σε σύγκριση με ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου ΜΚΠ, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων CD4 + T κυττάρων που παράγουν IL-17. Οι ασθενείς με ΜΚΠ που έχουν επιζήσει περισσότερα χρόνια διατήρησαν υψηλή αναλογία Teff προς ρυθμιστικά κύτταρα T (Treg), ενώ ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο παρουσίασαν χαμηλή αναλογία κυττάρων Tef προς Treg, γεγονός που υποδηλώνει ότι για την εξάλειψη της συστηματικής διάδοσης του ΜΚΠ χρειάζεται να μειώσουμε τα Treg λεμφοκύτταρα.

Επιπλέον, η έκφραση του PD-L1 σε καρκινικά κύτταρα θα μπορούσε να είναι ενδεικτική των αποκρίσεων των ενεργών T κυττάρων και οι όγκοι με θετική έκφραση του PD-L1 έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με ΜΚΠ. Ο ΜΚΠ είναι ένας από τους καρκίνους με το μεγαλύτερο ποσοστό μεταλλάξεων, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA. Επιπρόσθετα, η σωματική υπερμετάλλαξη και ο σχηματισμός νεοεπιτόπων έχει συσχετιστεί με την απόκριση σε ανοσοθεραπεία. Παρά το υψηλό ποσοστό μετάλλαξης όγκων, ο ΜΚΠ έχει έναν εξαιρετικά ανοσοκατασταλτικό φαινότυπο. Οι κυτταρικές γραμμές και οι όγκοι του ΜΚΠ είναι πιθανό να έχουν χαμηλή έκφραση της τάξης I των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας HLA-A, B, C και beta 2-μικροσφαιρίνης.

Η απώλεια των HLA επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα των μικρών κυττάρων του πνεύμονα να αποφύγουν την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή στον όγκο και η σχέση του με την εγγενή αντίσταση στους αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου είναι καλά τεκμηριωμένη. Επιπλέον, δεν βρέθηκε έκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας τάξης II στους όγκους του ΜΚΠ και λεμφοκυττάρων που διεισδύουν σε όγκο (TILs), υποδεικνύοντας έναν πρόσθετο μηχανισμό για αποφυγή της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή. Επιπλέον, παρά την υψηλή Μεταλλακτική επιβάρυνση όγκου (TMB), το επίπεδο των TIL στον ΜΚΠ είναι χαμηλό και η αναλογία του CD8 / CD3 είναι εμφανώς χαμηλή.

Επίσης, τα ανώριμα μυελοειδή κύτταρα έχουν εμπλακεί στην ανοσοκατασταλτική κατάσταση, καθιστώντας τους ασθενείς με ΜΚΠ λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν ανοσολογικές αντιδράσεις. Παρά τη χαμηλή έκφραση των PD-L1, TIM3 και LAG3 στα καρκινικά κύτταρα, αυτά τα σημεία ανοσίας συχνά υπερεκφράζονται σε σχετιζόμενα με

ΜΚΠ διηθούντων τον όγκο λεμφοκυττάρων (TILs).



Πηγή: A.Calles, G. Aguado, C. Sandoval, R. Alvarez, 2019

Εικόνα 2.7.

Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στον ΜΚΠ (SCLC small cell lung cancer), PD-L1 programmed death-ligand 1 (PD-L: Προσδέτης του PD-1), MHC major histocompatibility complex (Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας), TIL tumor infiltrating lymphocytes, T_{eff} T effector, T_{reg} T regulator, TIM-3 T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3, LAG3 lymphocyte-activation gene 3

2.10. Πώς λειτουργεί η ανοσοθεραπεία στη θεραπεία του ΜΚΠ

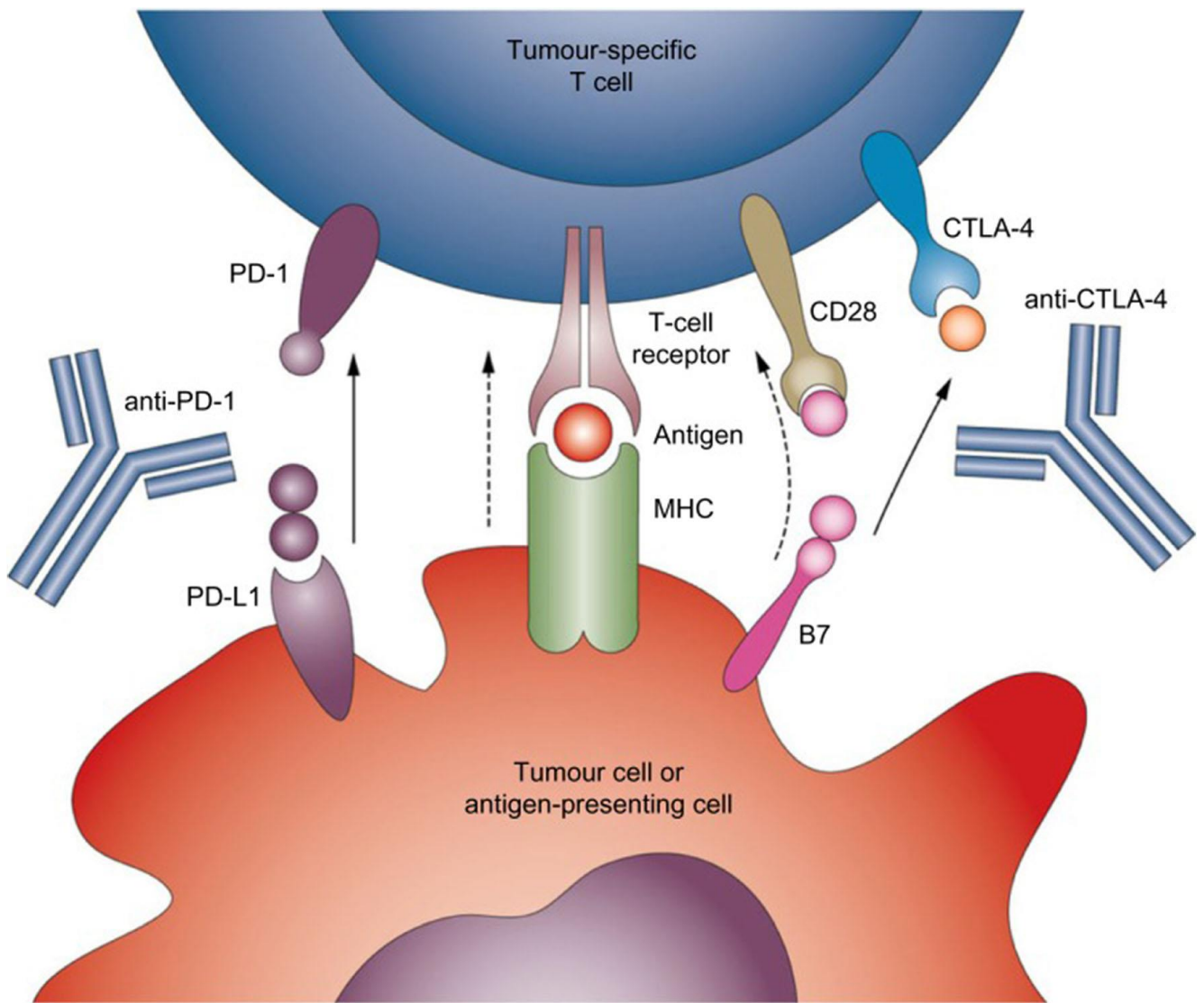
Η ανοσοθεραπεία λειτουργεί αξιοποιώντας μια αντικαρκινική ανοσοαπόκριση που συνήθως καταστέλλεται στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Τα CTLA-4 και PD-L1 είναι δύο οδοί του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγούν σε καταστολή καρκινικών κυττάρων και είναι φυσιολογικοί μηχανισμοί αυτοελέγχου στο ανοσοποιητικό σύστημα για την αποφυγή αυτοανοσίας. Τα κύτταρα όγκου ρυθμίζουν και τις δύο από αυτές τις ανασταλτικές οδούς προκειμένου να βοηθήσουν στην αποφυγή του ανοσοποιητικού

συστήματος (Εικ. 7) (A.Calles, G. Aguado, C. Sandoval, R. Alvarez, 2019).

Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου απελευθερώνουν τα «φρένα» του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα Τ-κύτταρα αναγνωρίζουν και αποκρίνονται σε καρκινικά αντιγόνα που εκτίθενται στην επιφάνεια των APCs. Ωστόσο, η βέλτιστη ενεργοποίησή τους έναντι του αντιγόνου-στόχου αρχίζει με την αλληλεπίδραση του συμπλέγματος MHC μόριο-καρκινικό πεπτίδιο με τον TCR (σήμα 1) και συμπληρώνεται με την αλληλεπίδραση των συνδιεγερτικών μορίων των Τ-κυττάρων (CD28) και των APCs (B7-1/CD80 και B7-2/CD86) (σήμα 2). Τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα εκφράζουν επί πλέον το μόριο CTLA-4, έναν αρνητικό ρυθμιστή της ενεργοποίησης των Τ-κυττάρων, το οποίο ανταγωνίζεται για την πρόσδεση στο B7, αναιρώντας τα θετικά σήματα που μεσολαβούνται από το CD28.

Ένα άλλο γνωστό συν-ανασταλτικό μονοπάτι των Τ-κυττάρων περιλαμβάνει την πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) και τους προσδέτες της PD-L1/L2, η αλληλεπίδραση των οποίων οδηγεί σε μειωμένο πολλαπλασιασμό και κυτταροτοξικότητα των Τ-κυττάρων, και αυξημένη ευαισθησία των Τ-κυττάρων σε απόπτωση. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το μονοπάτι PD-1/PD-L1/2 περιορίζει την υπερδιέγερση των Τ-κυττάρων, ρυθμίζει την ιστική βλάβη κατά τη φλεγμονή και αποτρέπει την ανάπτυξη αυτοανοσίας, επάγοντας ανοχή στα εαυτά αντιγόνα. Στον καρκίνο, η δέσμευση οποιουδήποτε από τα δύο μόρια οδηγεί σε εξάντληση των Τ-κυττάρων και αρνητική ρύθμιση της αντικαρκινικής απόκρισης. Δηλαδή, τα καρκινικά κύτταρα εκμεταλλεύονται την αλληλεπίδραση PD-1/PD-L ως έναν μηχανισμό διαφυγής, «σβήνοντας» την αντικαρκινική απόκριση. Η επαγόμενη από τον όγκο αρνητική ρύθμιση της λειτουργίας των Τ-κυττάρων μπορεί να ανατραπεί, χρησιμοποιώντας μόρια/αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος που παρεμποδίζουν τα CTLA-4. ή και PD-1/PD-L1 μεσολαβούμενα σηματοδοτικά μονοπάτια, προστατεύοντας και διατηρώντας την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Σημαντικό είναι ότι η ταυτόχρονη παρεμπόδιση και των δύο μονοπατιών πολλαπλασιάζει την αντικαρκινική δραστηριότητα των Τ-κυττάρων (A. Αργυρίου et al, 2018).

Η ανοσοθεραπεία άλλαξε δραματικά το τοπίο θεραπείας για έναν αριθμό συμπαγών όγκων τα τελευταία 10 χρόνια, κυρίως το μελάνωμα, το νεφρικό καρκίνωμα κυττάρων και τον ΜΚΚΠ (Gandhi L et al, 2018), (Rini BI et al, 2019). Η ανοσοθεραπεία θεωρήθηκε ότι μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία του ΜΚΠ δεδομένου ότι είναι γνωστό ότι η ασθένεια είναι εξαιρετικά ανοσογόνος. Οι ασθενείς με ΜΚΠ μπορούν να παρουσιάσουν συσχετισμένα αυτοάνοσα παρανεοπλασματικά σύνδρομα, τα οποία θεωρούνται δευτερεύοντα του εγγενή ρόλου του ανοσοποιητικού του συστήματος στη στόχευση καρκινικών κυττάρων. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς με παρανεοπλασματικά σύνδρομα και εκείνοι που έχουν υψηλή αναλογία δραστικών Τ ρυθμιστικών κυττάρων (effector regulatory T cells) έχουν βελτιωμένη επιβίωση (Reck M, et al, 2016).



Εικόνα 2.8.

Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου που απελευθερώνουν τα «φρένα» του ανοσοποιητικού συστήματος περιλαμβάνουν τα CTLA-4 και PD-L1. Ανατύπωση Clinical Medicine Insights. Oncology, Volume 10, Libertas Academica, “Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting,” page 36, republished with permission from SAGE (M. Ragavan, M. Das, 2020)

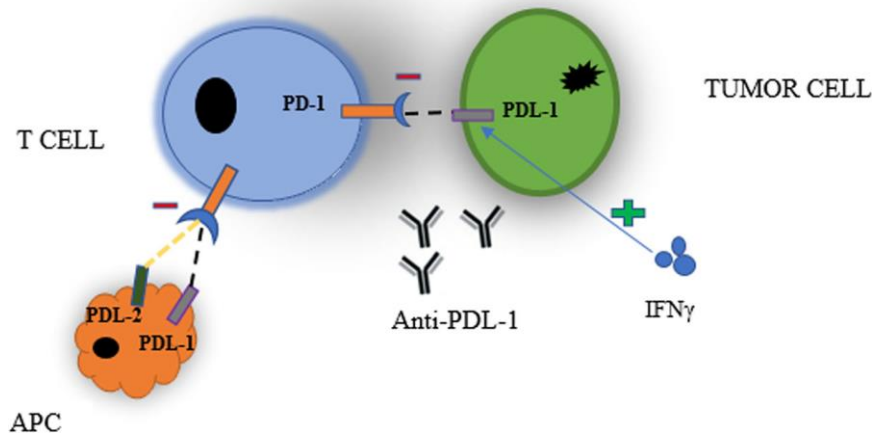
Ένα ανοσοθεραπευτικό φάρμακο είναι και η Ατεζολιζουμάμπη.

2.11. ΑΤΕΖΟΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗ

Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα Fc-βιοτεχνολογικά παρασκευασμένο, εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα G1 (IgG1) που δεσμεύεται απευθείας στο PD-L1 και παρέχει διπλό αποκλεισμό των υποδοχέων PD-1 και B7.1, αποτρέποντας την PD-L1/PD-1 διαμεσολαβούμενη αναστολή της ανοσολογικής απάντησης, συμπεριλαμβανομένης της

επανενεργοποίησης της αντικαρκινικής ανοσολογικής απάντησης χωρίς να επάγει την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρική κυτταροτοξικότητα. Η ατεζολιζουμάμπη διαφυλάσσει την PD-L2/PD-1 αλληλεπίδραση επιτρέποντας στα PD-L2/PD-1 διαμεσολαβούμενα ανασταλτικά σήματα να διακινούνται.

(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>)



Πηγή: A. Akinleye and Z. Rasool, Journal of Hematology & Oncology, 2019)

Εικόνα 2.9.

Αλληλεπίδραση PD-1 και PD-L1 καρκινικών κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνο (APC) με T κύτταρα που αναστέλλουν την ανοσοαπόκριση. Η IFN γ προκαλεί ή διατηρεί την έκφραση του PD-L1. Το Anti-PD-L1 αναστέλλει την αλληλεπίδραση μεταξύ PD-1 και PD-L1

2.11.1. Καρβοπλατίνη

Η καρβοπλατίνη είναι ένα παράγωγο σισπλατίνης δεύτερης γενιάς που έχει αποδειχθεί ότι έχει αντικαρκινική δράση έναντι ενός αριθμού κακοηθειών. Η καρβοπλατίνη δεσμεύεται στο DNA και προκαλεί κυρίως διασταυρούμενη σύνδεση μεταξύ των δύο αλυσίδων του DNA. Αυτό επιφέρει αλλαγή στη διαμόρφωση της έλικας και αναστολή της σύνθεσης του DNA. Το αποτέλεσμα είναι πιθανώς ανεξάρτητο από τον κύκλο

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_el)

2.11.2. Ετοποσίδη

Η κύρια επίδραση της ετοποσίδης φαίνεται να είναι στο όψιμο τμήμα S και στο πρώιμο τμήμα G2 του κυτταρικού κύκλου σε κύτταρα θηλαστικών. Εμφανίζονται δύο δόσοεξαρτώμενες αποκρίσεις: Σε υψηλές συγκεντρώσεις (10 mcg/mL ή περισσότερο),

λύονται τα κύτταρα που εισέρχονται σε μίτωση, ενώ σε χαμηλές συγκεντρώσεις (0,3 έως 10 mcg/mL), αναστέλλεται η είσοδος των κυττάρων στην πρόφαση. Δεν επηρεάζεται το συγκρότημα των μικροσωληνίσκων. Η βασική μακρομοριακή επίδραση της ετοποσίδης φαίνεται να είναι η ρήξη της διπλής έλικας από αλληλεπίδραση με DNA-τοποϊσομεράση II ή με τον σχηματισμό των ελεύθερων ριζών. Η ετοποσίδη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί διακοπή μετάφρασης σε ινοβλάστες όρνιθας

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/vepesid-article-30-referral-annex-iii_en.pdf)

2.11.3. Θεραπευτικές ενδείξεις του Atezolizumab

Ουροθηλιακό Καρκίνωμα

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (UC):

- μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνη ή
- ασθενών που θεωρούνται ακατάλληλοι για σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση του PD-L1 $\geq 5\%$.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το Tecentriq, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα από μη πλακώδες επιθήλιο (ΜΜΚΠ). Σε ασθενείς με μετάλλαξη στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή θετικό στην κινάση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) ΜΜΚΠ, το Tecentriq, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, ενδείκνυται μόνο κατόπιν αποτυχίας στοχευμένων θεραπειών.

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με μετάλλαξη EGFR ή ALK θετικό ΜΜΚΠ θα πρέπει επίσης να έχουν λάβει κατάλληλες στοχευόμενες θεραπείες πριν λάβουν το Tecentriq.

Το Tecentriq σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο χωρίς μετάλλαξη στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή θετικό στην κινάση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) ΜΜΚΠ.

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το Tecentriq, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ - ΜΚΠ).

2.11.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα από 3.178 ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (> 10%) ήταν η κόπωση (35,9%), η μειωμένη όρεξη (25,5%), η ναυτία (23,5%), ο βήχας (20,8%), η δύσπνοια (20,5%), η πυρεξία (20,1%), η διάρροια (19,7%), το εξάνθημα (19,5%), ο μυοσκελετικός πόνος (15,4%), η οσφυαλγία (15,3%), ο έμετος (15,0%), η εξασθένιση (14,5%), η αρθραλγία (13,9%), ο κνησμός (12,6%) και η λοίμωξη του ουροποιητικού (11,6%).

Η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες, έχει αξιολογηθεί σε 3.878 ασθενείς με πολλαπλούς τύπους καρκίνου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (\geq 20%) ήταν η αναιμία (40,3%), η ουδετεροπενία (39,4%), η ναυτία (37,3%), η κόπωση (34,4%), η αλωπεκία (29,6%), η θρομβοπενία (28,9%), η διάρροια (28,1%), το εξάνθημα (27,7%), η δυσκοιλιότητα (27,2%), η περιφερική νευροπάθεια (25,7%) και η μειωμένη όρεξη (25,5%).

Στην παρούσα εργασία θα μελετήσουμε το Tecentriq, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη, στη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ- ΜΚΠ).

Στις 21 Σεπτεμβρίου 2017 χορηγήθηκε Άδεια Κυκλοφορίας από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για το Tecentriq και στις 26 Ιουλίου 2019 εγκρίθηκε από τον EMA η επέκταση της Άδειας Κυκλοφορίας για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

B. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

3.1. Σκοπός

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, ο οποίος θα αποτελέσει και αντικείμενο συζήτησης στην εν λόγω πτυχιακή, αποτελεί το 15-20% του συνόλου του νεοπλασιών του πνεύμονα.

Περίπου 2 στους 3 ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΜΚΠ έχουν αυτό το στάδιο και η αντιμετώπιση του είναι η χημειοθεραπεία για τον έλεγχο της νόσου κι όχι για τη θεραπεία του. Τα τελευταία 2 χρόνια προστέθηκε στη φαρέτρα της αντιμετώπισης της νόσου και η ανοσοθεραπεία (CIT) (Cancer Immune Therapy) προσφέροντας όφελος στην επιβίωση των ασθενών με εκτεταμένο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. (AJCC, 2017; A.C.S., 2019).

Ωστόσο, η επιβίωση δεν έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία 30 χρόνια, και το πενταετές ποσοστό επιβίωσης παραμένει περίπου 7% (Byers LA et al, 2015). Κατόπιν τούτου, συμπεραίνουμε ότι καινοτόμες θεραπευτικές επιλογές απαιτούνται για αυτό το είδος καρκίνου (Cho DC et al, 2018).

Η παρούσα μελέτη σκοπό έχει να αξιολογήσει την αποδοτικότητα του καινοτόμου φαρμάκου Atezolizumab (Tecentriq) ως πρώτη γραμμής θεραπείας σε ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα, κατά την οποία θα πραγματοποιηθεί ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με το καθιερωμένο χημειοθεραπευτικό σχήμα (carboplatin+etoposide), με χρονική περίοδο ανάλυσης το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών.

3.2. Δεδομένα και Μέθοδος

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν δευτερογενή δεδομένα τα οποία αφορούν στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας των συγκεκριμένων θεραπειών προκειμένου να εκτιμηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του Atezolizumab σε σχέση με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία με Carboplatin και etoposide για τους ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα χωρίς προηγούμενη θεραπεία. Τα στοιχεία του κόστους αντλήθηκαν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ενώ τα δεδομένα για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας αντλήθηκαν από διαθέσιμες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs). Το χρονοδιάγραμμα αναζήτησης βιβλιογραφίας ήταν από τον Σεπτέμβριο του 2020 έως τον Απρίλιο του 2021.

3.2.1. Βασική Μελέτη ενδιαφέροντος - IMpower133 (GO30081):

Η βασική μελέτη ενδιαφέροντος είναι η μελέτη IMpower133, μια Φάσης I (ασφάλειας) και Φάσης III (αποτελεσματικότητας), τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία διεξήχθη από την φαρμακευτική

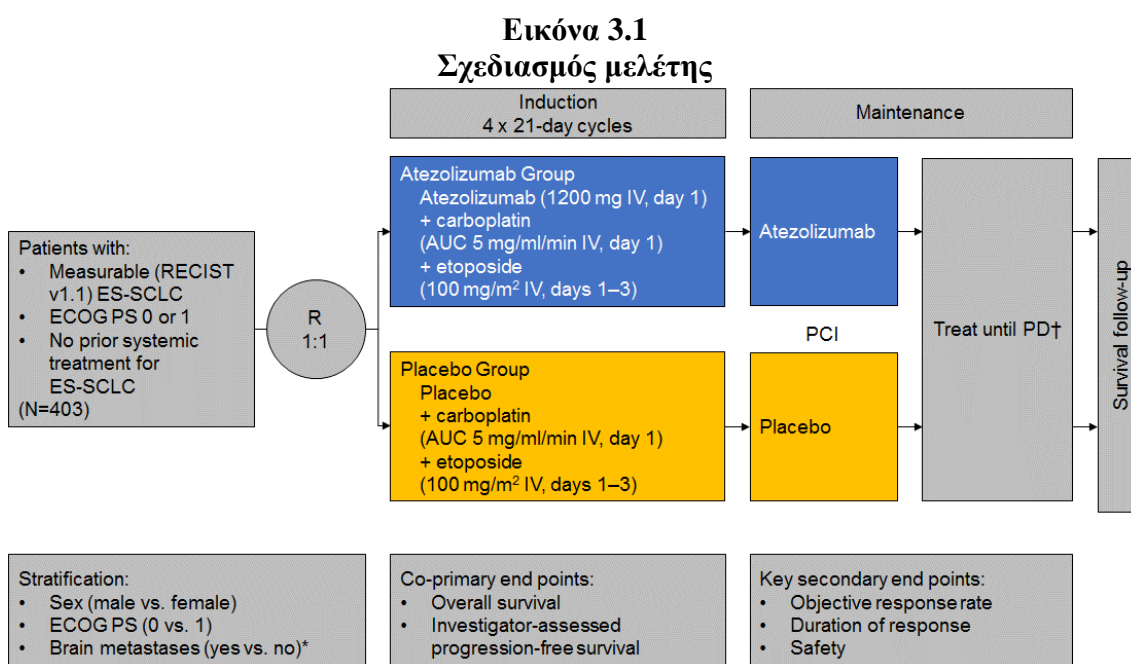
εταιρεία F. Foffmann – La Roche Ltd με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη σε ασθενείς που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη για μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα εκτεταμένου σταδίου (ΕΣ-SCLC). Τα στοιχεία της μελέτης συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3.1

Κλινική μελέτη IMpower133

Μελέτη	IMpower133
Φάση	Φάσης I/III
Πληθυσμός Μελέτης	Ενήλικες ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα χωρίς προηγούμενη θεραπεία
Διάρκεια ένταξης ασθενών	6/6/2016 – 31/5/2017
Παρέμβαση	Atezolizumab με carboplatin και etoposide
Φάρμακο Σύγκρισης	Carboplatin με etoposide

Ο σχεδιασμός της μελέτης φαίνεται στο παρακάτω σχήμα (Horn L et al, 2018)



AUC: περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under curve),
ECOG PS: Κατάσταση απόδοσης της Ομάδας Ανατολικής Συνεργατικής Ογκολογίας (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status),

ESSCLC: Εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (extensive-stage small cell lung cancer),

PCI: προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία (prophylactic cranial irradiation)

PD: εξέλιξη της νόσου (disease progression)

R: τυχαιοποιημένη (randomized)

RECIST: κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (response evaluation criteria in solid tumours)

* Μόνο οι ασθενείς με θεραπεία ασυμπτωματικών μεταστάσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος ήταν επιλέξιμοι

Σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης, τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η αξιολογημένη από τον ερευνητή επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το αξιολογημένο από τον ερευνητή ORR (RECIST v1.1) και η διάρκεια της συνολικής ανταπόκρισης. Οι αξιολογήσεις των όγκων πραγματοποιήθηκαν κατά τον έλεγχο, κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 48 εβδομάδες από την 1η ημέρα του πρώτου κύκλου και μετά κάθε 9 εβδομάδες μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST. Ασθενείς που συνέχισαν το υπό δοκιμή θεραπευτικό σχήμα πέρα από την εξέλιξη της νόσου συνέχισαν να υποβάλλονται σε αξιολογήσεις όγκων κάθε 6 εβδομάδες μέχρι να διακοπεί η αγωγή. Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου έκδοση 4.0.

Οι ασθενείς εξαιρούνταν αν είχαν ενεργείς ή μη θεραπευμένες μεταστάσεις του ΚΝΣ, ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, χορήγησης εμβολίου από ζώντες, εξασθενημένους οργανισμούς σε διάστημα 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση, χορήγηση συστηματικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας σε διάστημα 1 εβδομάδας πριν την τυχαιοποίηση. Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 48 εβδομάδες μετά τον Κύκλο 1, Ημέρα 1 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες. Στους ασθενείς που κάλυπταν τα καθιερωμένα κριτήρια και συμφώνησαν να συνεχίσουν πέραν της προόδου της ασθένειας έγιναν αξιολογήσεις στους όγκους κάθε 6 εβδομάδες έως τη διακοπή της θεραπείας.

Συνολικά εντάχθηκαν 403 ασθενείς (201 ασθενείς στην ομάδα του Atezolizumab και 202 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) και τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν μια από τις θεραπευτικές αγωγές που περιγράφονται στο Πίνακα 7. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε βάσει του φύλου, της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG και της παρουσίας μεταστάσεων στον εγκέφαλο. Αναλυτικότερα, οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν (1:1) και έλαβαν στην αρχική φάση είτε τέσσερις κύκλους καρβοπλατίνης 21 ημερών και ετοποσίδης (με ενδοφλέβια χορήγηση την 1η ημέρα κάθε κύκλου) είτε 1200 mg ατεζολιζουμάμπη (με ενδοφλέβια χορήγηση την 1η ημέρα κάθε κύκλου). Η φάση επαγωγής ακολουθήθηκε από τη φάση συντήρησης κατά την οποία οι ασθενείς έλαβαν είτε atezolizumab είτε εικονικό φάρμακο μέχρι την πρόοδο της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Συνέχιση της δοκιμαστικής αγωγής μετά την εξέλιξη της νόσου επιτρεπόταν μόνο εάν υπήρχαν ενδείξεις κλινικού οφέλους. Κατά τη φάση συντήρησης, επιτρεπόταν η προφυλακτική ακτινοβολία του κρανίου, αλλά όχι η θεραπεία με θωρακική ακτινοβολία.

Πίνακας 3.2

Ενδοφλέβιες θεραπευτικές αγωγές (IMpower133)

Θεραπευτική Αγωγή	Εισαγωγή (Τέσσερις Κύκλοι των 21-Ημερών)	Συντήρηση (Κύκλοι των 21-Ημερών)
A	ατεζολιζουμάμπη (1,200 mg) ^a + καρβοπλατίνη (AUC 5) ^b + ετοποσίδη (100 mg/m ²) ^{b,c}	ατεζολιζουμάμπη (1,200 mg) ^a
B	εικονικό φάρμακο + καρβοπλατίνη (AUC 5) ^b + ετοποσίδη (100 mg/m ²) ^{b,c}	εικονικό φάρμακο

^a Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή.

^b Η καρβοπλατίνη και η ετοποσίδη χορηγήθηκαν μέχρι την ολοκλήρωση των 4 κύκλων, ή της προόδου της νόσου ή μη επιτρεπτής τοξικότητας, όποια εμφανίζεται πρώτα.

^c Η ετοποσίδη χορηγήθηκε τις ημέρες 1,2 και 3 κάθε κύκλου

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη, του πληθυσμού της μελέτης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δυο σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 64 έτη (εύρος 26 έως 90 χρόνια), με 10% των ασθενών να είναι ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άντρες (65%), λευκοί (80%) και 9% είχαν μεταστάσεις στον εγκέφαλο και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (97%). Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη ήταν 0 (35%) ή 1 (65%).

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη έως της απώλειας του κλινικού οφέλους επιτρεπόταν σύμφωνα με τον ορισμό των ακόλουθων κριτηρίων:

- Απουσία συμπτωμάτων και σημείων (συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης των εργαστηριακών τιμών, [π.χ. νέα υπερασβεστιαμία ή επιδείνωση της υπερασβεστιαμίας]), τα οποία υποδεικνύουν αδιαμφισβήτητη εξέλιξη της νόσου
- Καμία μείωση στην κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG
- Απουσία εξέλιξης του όγκου σε κρίσιμες ανατομικές θέσεις (π.χ. λεπτομηνιγγική νόσος), η οποία δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί και να σταθεροποιηθεί άμεσα με επιτρεπόμενες από το πρωτόκολλο ιατρικές παρεμβάσεις πριν από την επανάληψη της δόσης
- Αποδεικτικά στοιχεία κλινικού οφέλους κατά την εκτίμηση του ερευνητή

Οι ασθενείς με ΕΣ-ΜΚΠ υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μέχρι την

πρόοδο της νόσου. Θεραπεία πέρα από την πρόοδο της νόσου επιτράπηκε κατά την κρίση του ιατρού.

Η φάση I της μελέτης ήταν μελέτη ασφάλειας με σκοπό την τεκμηρίωση του προφίλ ασφαλείας των θεραπευτικών σχημάτων. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, τουλάχιστον 12 ασθενείς εντάχθηκαν σε κάθε μία ομάδα και έλαβαν τουλάχιστον δύο κύκλους θεραπείας. Οι υπό δοκιμή θεραπείες χορηγήθηκαν σε πλήρη δόση σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Τα δεδομένα ασφαλείας εξετάστηκαν από ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης και με βάση τα ευρήματα της Επιτροπής, η μελέτη συνεχίστηκε ως τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III.

Η μέθοδος Kaplan - Meier χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της πιθανότητα συνολικής επιβίωσης και επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, καθώς και για τον υπολογισμό του διάμεσου χρόνου από την τυχαιοποίηση έως τον θάνατο (για τη συνολική επιβίωση) και του μέσου χρόνου από την τυχαιοποίηση έως την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο (για επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου) για κάθε ομάδα, και χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Brookmeyer και Crowley για την κατασκευή 95% Δ..Ε. (Διαστήματος Εμπιστοσύνης) για τις διαμέσους. Μια παρόμοια προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της διάρκειας της απόκρισης. Τα Hazard Ratios και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για τη συνολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου εκτιμήθηκαν με τη χρήση του μοντέλου στρωματοποιημένης παλινδρόμησης Cox, με τους ίδιους παράγοντες διαστρωμάτωσης που χρησιμοποιήθηκαν στη δοκιμή στρωματοποιημένου log-rank.

Την στιγμή της πρωτογενούς ανάλυσης, οι ασθενείς είχαν διάστημα παρακολούθησης της διάμεσης επιβίωσης 13,9 μηνών. Η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του atezolizumab (διάμεσος 12,3 μήνες, 95% εμπιστοσύνη διάστημα [CI], 10,8 έως 15,9) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (διάμεσος 10,3 μήνες, 95% CI, 9,3 έως 11,3). Η Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου για θάνατο ήταν 0,70 (95% CI, 0,54 έως 0,91 · P = 0,007) και το συνολικό ποσοστό επιβίωσης 1 έτους ήταν 51,7% στην ομάδα atezolizumab και 38,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Συνολικά 171 ασθενείς (85,1%) στην ομάδα atezolizumab και 189 ασθενείς (93,6%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου είχαν εξέλιξη της νόσου ή κατέληξαν. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του atezolizumab (διάμεσος 5,2 μήνες, 95% CI, 4,4 έως 5,6) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (διάμεσος 4,3 μήνες 95% CI, 4,2 έως 4,5). Η Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο ήταν 0,77 (95% CI, 0,62 έως 0,96, P = 0,02).

Τα ποσοστά της αξιολογημένης από τον ερευνητή ανταπόκρισης και η μέση διάρκεια της απόκρισης ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Συνολικά, πέντε ασθενείς (2,5%) στην ομάδα του atezolizumab και δύο ασθενείς (1,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν πλήρης απόκριση.

Τα πιο σημαντικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 8 παρακάτω. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS παρουσιάζονται στις Εικόνες 11 και 12. Τα δεδομένα για ασθενείς με μεταστάσεις στον εγκέφαλο είναι πολύ περιορισμένα, ώστε να

εξαχθούν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό.

Πίνακας 3.3

Περίληψη της αποτελεσματικότητας (IMpower133)

Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας.	Σκέλος A (Ατεζολιζουμάμπη + καρβοπλατίνη + ετοποσίδη)	Σκέλος B (Εικονικό φάρμακο + καρβοπλατίνη + ετοποσίδη)
Συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία		
OS ανάλυση*	n=201	n=202
Αρ. θανάτων (%)	142 (70.6%)	160 (79.2%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	12.3	10.3
95% ΔΕ	(10.8, 15.8)	(9.3, 11.3)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου‡ (95% ΔΕ)	0.76 (0.60, 0.95)	
Τιμή p- OS στους 12 μήνες (%)	51.9	39.0
0.0154***		
Αξιολογημένη από τον ερευνητή PFS (RECIST v1.1)**	n=201	n=202
Αρ. συμβάντων (%)	171 (85.1%)	189 (93.6%)
Διάμεση διάρκεια της PFS (μήνες)	5.2	4.3
95% ΔΕ	(4.4, 5.6)	(4.2, 4.5)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου‡ (95% ΔΕ)	0.77 (0.62, 0.96)	
Τιμή p	0.0170	
OS στους 6 μήνες (%)	30.9	22.4
OS στους 12 μήνες(%)	12.6	5.4
Άλλα καταληκτικά σημεία		
Αξιολογημένο από τον ερευνητή ORR (RECIST 1.1)** ^	n=201	n=202
Αρ. ασθενών με ανταπόκριση (%)	121 (60.2%)	130 (64.4%)
95% ΔΕ	(53.1, 67.0)	(57.3, 71.0.)
Αρ. συνολικής ανταπόκρισης (%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)
Αρ. μερικής ανταπόκρισης (%)	116 (57.7%)	128 (63.4%)
Αξιολογημένο από τον ερευνητή DOR (RECIST	n =121	n = 130

1.1)** ^		
Διάμεση τιμή σε μήνες	4.2	3.9
95% ΔΕ	(4.1, 4.5)	(3.1, 4.2)

PFS=Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST = Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους v1.1., CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης, DOR=διάρκεια της ανταπόκρισης, OS=Συνολική επιβίωση,

‡ Διαστρωματοποίηση βάσει φύλου και κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG.

* Τελική ανάλυση διερευνητικού OS σε κλινική διακοπή 24 Ιανουαρίου 2019

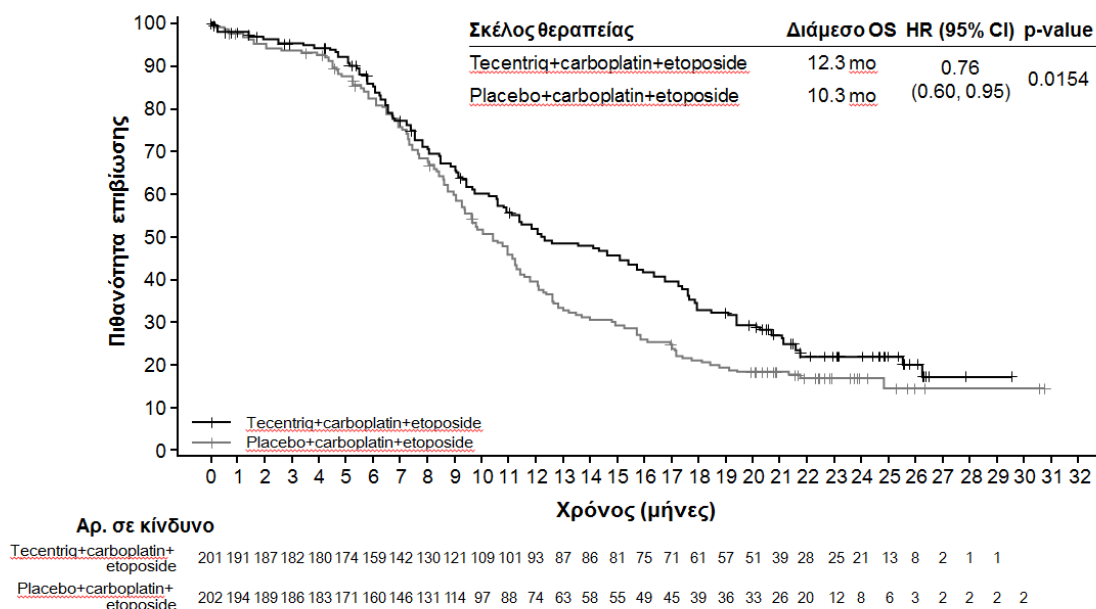
** Ανάλυση PFS, ORR και DOR σε κλινική διακοπή 24 Απριλίου 2018

*** Μόνο για περιγραφικούς σκοπούς

^Επιβεβαιωμένα ORR και DoR είναι διερευνητικά καταληκτικά σημεία

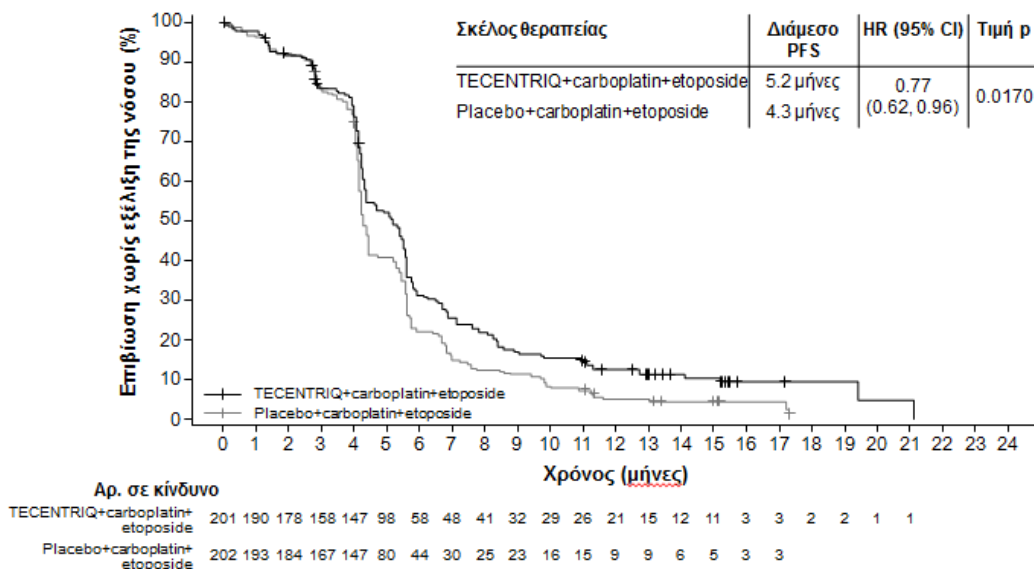
Εικόνα 3.2

Καμπύλη Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση (OS)



Εικόνα 3.3

Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)



3.2.2. Προφίλ ασφάλειας

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν σε 188 ασθενείς (94,9%) στην ομάδα του atezolizumab και σε 181 ασθενείς (92,3%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 ήταν η ουδετεροπενία, αναιμία και ο μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (Πίνακας 9). Από την ομάδα του atezolizumab τρεις ασθενείς κατέληξαν (ποσοστό 1,5%) εκ των οποίων ο πρώτος θάνατος οφειλόταν σε ουδετεροπενία, ο

δεύτερος θάνατος σε πνευμονία και ο τρίτος σε μη καθορισμένη αιτία. Από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου 3 ασθενείς κατέληξαν (ποσοστό 1,5%) εκ των οποίων ο πρώτος θάνατος οφειλόταν σε πνευμονία, ο δεύτερος σε σηπτικό σοκ και ο τρίτος σε καρδιοπνευμονική ανεπάρκεια. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό εμφανίστηκαν σε 79 ασθενείς (ποσοστό 39,9%) στην ομάδα του atezolizumab και σε 48 ασθενείς (ποσοστό 24,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με τις πιο συχνές να είναι το εξάνθημα και ο υποθυρεοειδισμός.

Πίνακας 3.4.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη Ενέργεια (ΑΕ)	Ατεζολιζουμάμπη (N = 198)			Εικονικό Φάρμακο (N = 196)		
	Βαθμού 1 ή 2	Βαθμού 3 ή 4	Βαθμού 5	Βαθμού 1 ή 2	Βαθμού 3 ή 4	Βαθμού 5
Αρ. Ασθενών (%)						
Οποιαδήποτε ΑΕ	73 (36.9)	112 (56.6)	3 (1.5)	68 (34.7)	110 (56.1)	3 (1.5)
Ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα $\geq 10\%$ οποιαδήποτε βαθμού ή βαθμού 3 ή 4 με συχνότητα ≥ 2						
Ουδετεροπενία	26 (13.1)	45 (22.7)	1 (0.5)	20 (10.2)	48 (24.5)	0
Αναμία	49 (24.7)	28 (14.1)	0	41 (20.9)	24 (12.2)	0
Αλωπεκίαση	69 (34.8)	0	0	66 (33.7)	0	0
Ναυτία	62 (31.3)	1 (0.5)	0	58 (29.6)	1 (0.5)	0
Κούραση	39 (19.7)	3 (1.5)	0	37 (18.9)	1 (0.5)	0
Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	7 (3.5)	28 (14.1)	0	12 (6.1)	33 (16.8)	0
Μειωμένη όρεξη	39 (19.7)	2 (1.0)	0	26 (13.3)	0	0
Θρομβοπενία	12 (6.1)	20 (10.1)	0	14 (7.1)	15 (7.7)	0
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	17 (8.6)	7 (3.5)	0	21 (10.7)	7 (3.6)	0
Έμετος	25 (12.6)	2 (1.0)	0	19 (9.7)	3 (1.5)	0
Δυσκοιλιότητα	19 (9.6)	1 (0.5)	0	25 (12.8)	0	0
Λευκοπενία	15 (7.6)	10 (5.1)	0	10 (5.1)	8 (4.1)	0
Μειωμένος αριθμός λευκών κυττάρων	10 (5.1)	6 (3.0)	0	16 (8.2)	9 (4.6)	0
Διάρροια	15 (7.6)	4 (2.0)	0	18 (9.2)	1 (0.5)	0

Εμπύρετη ουδετεροπενία	0	6 (3.0)	0	0	12 (6.1)	0
Σχετική με την έγχυση αντίδραση	6 (3.0)	4 (2.0)	0	9 (4.6)	1 (0.5)	0

Πηγή: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>, L. Horn, A.S. Mansfield et al, 2018

Συμπερασματικά, η μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη του atezolizumab με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση και επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, με προφίλ ασφαλείας σύμφωνα με τα καθιερωμένα πρότυπα.

3.3 Μεθοδολογία μελέτης και Μοντέλο ανάλυσης

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της οικονομικής αποδοτικότητας του μονοκλωνικού αντισώματος Atezolizumab ως προσθήκη στη θεραπεία με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη σε ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Τα στάδια της ανάλυσης είναι τα εξής:

- Μοντέλο Ανάλυσης
- Εκτίμηση Αποτελεσματικότητας
- Υπολογισμός Κόστους
- Υπολογισμός του πρόσθετου κόστους ανά μονάδα αποτελεσματικότητας (ICER)
- Ανάλυση ευαισθησίας
- Συμπεράσματα

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 Atezolizumab έναντι της συνήθους χημειοθεραπείας (καρβοπλατίνη και ετοποσίδη).

Η ανάλυση έγινε από την οπτική γωνία του Εθνικού Συστήματος Υγείας και αφορούσε πράξεις που έλαβαν χώρα σε δημόσια νοσοκομεία, ενώ ο χρονικός ορίζοντας της ανάλυσης καλύπτει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτώνώστε να γίνει εκτίμηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας για το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών. Το ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης ήταν 3,5%.

Επιπλέον, εκτιμάται η κλινική αποτελεσματικότητα σε QALY, το κόστος και υπολογίζεται το επιπρόσθετο κόστος ανά μονάδα αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER).

Ο πληθυσμός της μελέτης είναι ενήλικες ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό

καρκίνο του πνεύμονα που δεν έχουν λάβει θεραπεία. Η μελέτη έχει δύο σκέλη: την ομάδα παρέμβασης που είναι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη και την ομάδα ελέγχου που είναι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη μόνο.

Ως μοντέλο ανάλυσης δημιουργήθηκε ένα μοντέλο Markov με τρεις καταστάσεις υγείας: “χωρίς πρόοδο νόσου (PFS)”, “με πρόοδο νόσου (PD)” και “θάνατος” και εβδομαδιαίο μήκος κύκλου.

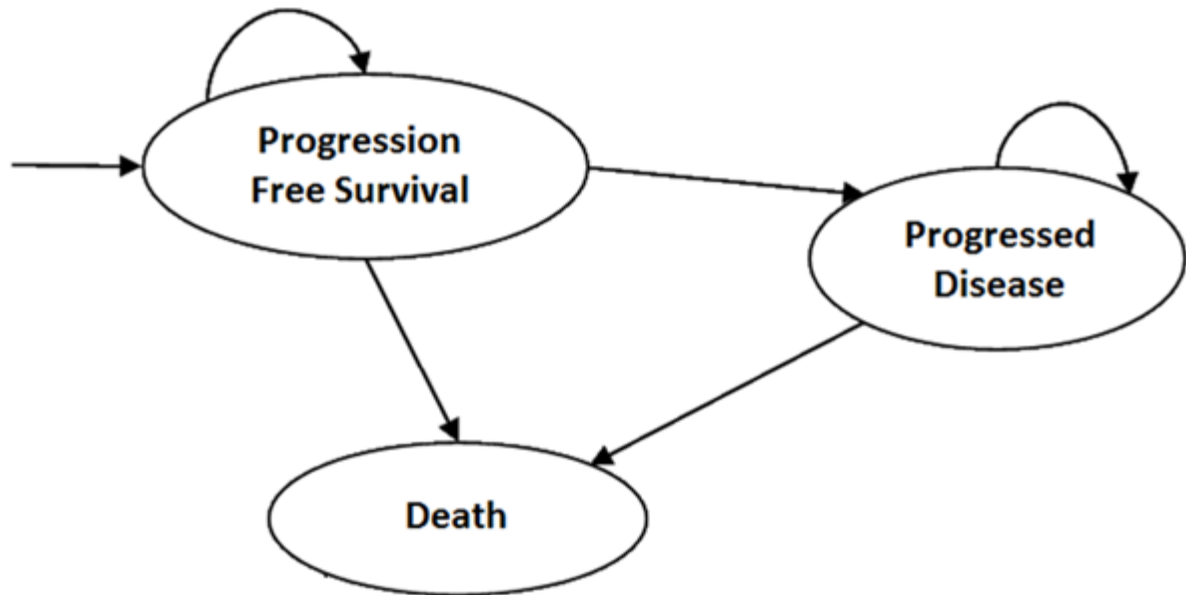
Όλοι οι ασθενείς ξεκινούν με την κατάσταση υγείας «χωρίς εξέλιξη της νόσου», PFS, όπου μπορεί να παραμείνουν ή να μεταβούν στην επόμενη κατάσταση υγείας, “πρόοδο της νόσου, PD”. Από την κατάσταση υγείας “πρόοδος της νόσου, PD”, μπορούν να παραμείνουν εκεί ή να μεταβούν στην επόμενη κατάσταση, τον «θάνατο, death». Οι ασθενείς δεν μπορούν να μεταβούν σε βελτιωμένη κατάσταση υγείας. Αυτός ο περιορισμός είναι σύμφωνος με τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται στην ογκολογία. Βάσει της κλινικής μελέτης Impower 133, κατά την ένταξη στους στο μοντέλο, οι ασθενείς έχουν μέση ηλικία τα 64 έτη.

Η δομή του μοντέλου έχει εβδομαδιαίο μήκος κύκλου, που σημαίνει το ποσοστό των ασθενών σε κάθε κατάσταση υγείας υπολογίζεται ανά εβδομάδα. Η μετάβαση μεταξύ των καταστάσεων υγείας μπορεί να συμβεί ανά πάσα στιγμή εντός του κύκλου.

Οι τιμές χρησιμότητας (utilities) που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο για κάθε κατάσταση υγείας αντλήθηκαν από τη βιβλιογραφία.

Επιπλέον, βάσει των δεδομένων επιβίωσης των ασθενών της κλινικής μελέτης Impower 133, 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 μίας εβδομάδας.

Η χορήγηση των θεραπειών υπολογίστηκε σε εβδομαδιαίους κύκλους και υπολογίστηκε η δια βίου συνολική δαπάνη (240 εβδομάδες), 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.



Εικόνα 3.4.
Δομή καταστάσεων υγείας στο μοντέλο Markov του οικονομικού μοντέλου

Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και Ποιότητας ζωής

Από την κλινική μελέτη αναφοράς IMpower133, χρησιμοποιούνται τα αποτελέσματα για την Ολική Επιβίωση και για την Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου προκειμένου να εκτιμηθεί η κλινική αποτελεσματικότητα. Συγκεκριμένα από τις καμπύλες Kaplan-Meier συνολικής επιβίωσης (OS) (εικόνα 11) και επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου (PFS) (εικόνα 12) και χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Graph Grabber, μπορούμε να υπολογίσουμε τις αθροιστικές πιθανότητες Ολικής επιβίωσης (OS) και της Επιβίωσης δίχως πρόοδο νόσου (PFS) (πίνακας 10 και πίνακας 11) για κάθε εβδομάδα- κύκλο.

Πίνακας 3.5

Αθροιστικές πιθανότητες σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά εβδομάδα παρακολούθησης (OS)

Συνολική Επιβίωση (OVERALL SURVIVAL)		
Εβδομάδες	ATEZOLIZUMAB	PLACEBO
0	1	1
1	0,953216	0,945029
2	0,939181	0,923977

3	0,934503	0,919298
4	0,929825	0,916959
5	0,925146	0,915959
6	0,919646	0,914459
7	0,913646	0,905263
8	0,906646	0,895906
9	0,902146	0,893567
10	0,898646	0,891228
11	0,894646	0,884211
12	0,891646	0,881871
13	0,889146	0,880871
14	0,886646	0,877193
15	0,885646	0,876193
16	0,884646	0,874693
17	0,883646	0,870175
18	0,883041	0,863158
19	0,878363	0,853801
20	0,873684	0,837427
21	0,866667	0,825731
22	0,852632	0,807018
23	0,838596	0,790643
24	0,826901	0,785965
25	0,791813	0,767251
26	0,784795	0,755556
27	0,768421	0,739181
28	0,733333	0,725146

29	0,730994	0,705263
30	0,723977	0,685965
31	0,695906	0,661404
32	0,681871	0,645614
33	0,672515	0,633333
34	0,65848	0,612281
35	0,642105	0,585965
36	0,635088	0,566667
37	0,621053	0,549123
38	0,604678	0,536842
39	0,585965	0,517544
40	0,576608	0,492982
41	0,567251	0,477193
42	0,555556	0,464912
43	0,546199	0,454386
44	0,539181	0,435088
45	0,525146	0,419298
46	0,518129	0,405263
47	0,501754	0,389474
48	0,499415	0,361404
49	0,476023	0,342105
50	0,471345	0,331579
51	0,459649	0,326316
52	0,45731	0,305263
53	0,454971	0,292982
54	0,452632	0,280702

55	0,450292	0,275439
56	0,445292	0,268421
57	0,436257	0,267421
58	0,424561	0,265921
59	0,415205	0,263921
60	0,408187	0,261421
61	0,405187	0,260421
62	0,403509	0,25614
63	0,394152	0,238596
64	0,391813	0,224561
65	0,382456	0,214035
66	0,366082	0,212035
67	0,354386	0,210535
68	0,347368	0,208535
69	0,335673	0,203509
70	0,328655	0,196491
71	0,295906	0,189474
72	0,25614	0,187719
73	0,239766	0,184211
74	0,235088	0,183211
75	0,230409	0,181711
76	0,225731	0,175439
77	0,219731	0,159649
78	0,214035	0,136842
79	0,197661	0,126316
80	0,176455	0,124561

81	0,175153	0,122807
82	0,173234	0,117544
83	0,172234	0,115544
84	0,171726	0,114044
85	0,170726	0,113044
86	0,169517	0,111544
87	0,168517	0,110544
88	0,167517	0,109544
89	0,166517	0,108544
90	0,165517	0,107544
91	0,164517	0,106544
92	0,163517	0,105544
93	0,162517	0,104544
94	0,161517	0,103544
95	0,160517	0,102544
96	0,159517	0,101544
97	0,158517	0,100544
98	0,157517	0,099544
99	0,156517	0,098544
100	0,155517	0,097544
101	0,154517	0,096544
102	0,153517	0,095544
103	0,152517	0,094544
104	0,151517	0,093544
105	0,150517	0,092544
106	0,149517	0,091544

107	0,148517	0,090544
108	0,147517	0,089544
109	0,146517	0,088544
110	0,145517	0,087544
111	0,144517	0,086544
112	0,143517	0,085544
113	0,142517	0,084544
114	0,141517	0,083544
115	0,140517	0,082544
116	0,139517	0,081544
117	0,138517	0,080544
118	0,137517	0,079544
119	0,136517	0,078544
120	0,135517	0,077544
121	0,134517	0,076544
122	0,133517	0,075544
123	0,132517	0,074544
124	0,131517	0,073544
125	0,130517	0,072544
126	0,129517	0,071544
127	0,128517	0,070544
128	0,127517	0,069544
129	0,126517	0,068544
130	0,125517	0,067544
131	0,124517	0,066544
132	0,123517	0,065544

133	0,122517	0,064544
134	0,121517	0,063544
135	0,120517	0,062544
136	0,119517	0,061544
137	0,118517	0,060544
138	0,117517	0,059544
139	0,116517	0,058544
140	0,115517	0,057544
141-240	0,015517	0,000544

Πίνακας 3.6

Αθροιστικές πιθανότητες σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan Meier ανά εβδομάδα παρακολούθησης (PFS)

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression free survival, PFS)		
Εβδομάδες	ATEZOLIZUMAB	PLACEBO
0	1	1
1	0,962568	0,945999
2	0,950855	0,939043
3	0,943831	0,923447
4	0,936771	0,914756
5	0,929657	0,90958
6	0,903309	0,897413
7	0,896281	0,874778
8	0,882183	0,873091

9	0,869831	0,869657
10	0,8417	0,839415
11	0,820637	0,807366
12	0,801336	0,786496
13	0,7978	0,765667
14	0,77136	0,73784
15	0,755568	0,661212
16	0,732751	0,612436
17	0,65553	0,574818
18	0,564282	0,493984
19	0,522152	0,439658
20	0,5028	0,403429
21	0,499269	0,385416
22	0,462386	0,363139
23	0,397436	0,289306
24	0,311429	0,241938
25	0,295601	0,207182
26	0,277976	0,183552
27	0,262174	0,168237
28	0,255149	0,157103
29	0,246319	0,136254
30	0,226995	0,129312
31	0,214646	0,126539
32	0,209357	0,122376
33	0,207595	0,115474
34	0,188264	0,111377

35	0,186264	0,109994
36	0,167156	0,108994
37	0,160016	0,10314
38	0,158315	0,098965
39	0,158305	0,08783
40	0,158287	0,080867
41	0,152877	0,075355
42	0,152826	0,073992
43	0,149312	0,069889
44	0,149287	0,064351
45	0,133475	0,060182
46	0,131703	0,0588
47	0,12465	0,053304
48	0,12287	0,051918
49	0,122789	0,050573
50	0,121789	0,049573
51	0,119229	0,049274
52	0,113951	0,049174
53	0,10686	0,049074
54	0,105034	0,048074
55	0,104983	0,047955
56	0,10496	0,047855
57	0,104917	0,047755
58	0,097874	0,046699
59	0,097854	0,046316
60	0,097808	0,046281

61	0,090783	0,046185
62	0,090745	0,046116
63	0,090712	0,045917
64	0,090684	0,045516
65	0,090584	0,045479
66	0,090534	0,045079
67	0,090479	0,044021
68	0,090468	0,043921
69	0,090451	0,026187
70	0,09042	0,022006
71	0,090402	0,010863
72	0,090377	0
73	0,090291	
74	0,090281	
75	0,090265	
76	0,090245	
77	0,08842	
78	0,079648	
79	0,063856	
80	0,058593	
81	0,049691	
82	0,040808	
83	0,033785	
84	0,021502	
85	0	

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. 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 το τέλος της ανάλυσης η οποία καλύπτει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών και υπολογίστηκε σε 60 μήνες (5 έτη). Η πιθανότητα μετάβασης για τη χρονική διάρκεια πέραν του τέλους της κλινικής μελέτης θεωρείται σταθερή σε κάθε κύκλο και υπολογίζεται βάσει του μέσου όρου των πιθανοτήτων των 240 εβδομάδων (Πίνακες 12 & 13). Η πιθανότητα μετάβασης υπολογίζεται από τον παρακάτω τύπο:

$$p(t) = 1 - e^{-rt}$$

Όπου p είναι η πιθανότητα εμφάνισης του συμβάντος (π.χ., θάνατος) στο χρονικό διάστημα t , και r είναι ο ρυθμός εμφάνισης του συμβάντος ο οποίος θεωρείται σταθερός στο χρονικό διάστημα t .

Πίνακας 3.7

Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα ελέγχου

Ομάδα ελέγχου (carboplatin+etoposide)		
Κύκλος	Πιθανότητα θανάτου	Πιθανότητα επιδείνωσης
0		
1	0,0222772	0,0540014
2	0,0050633	0,0073530
3	0,0025445	0,0166084
4	0,0010906	0,0094110
5	0,0016376	0,0056583
6	0,0100561	0,0133767
7	0,0103359	0,0252228
8	0,0026110	0,0019280
9	0,0026178	0,0039329
10	0,0078740	0,0347750
11	0,0026455	0,0381806
12	0,0011340	0,0258487

13	0,0041758	0,0264832
14	0,0011400	0,0363445
15	0,0017120	0,1038546
16	0,0051647	0,0737675
17	0,0080645	0,0614239
18	0,0108401	0,1406245
19	0,0191781	0,1099763
20	0,0139665	0,0824016
21	0,0226629	0,0446503
22	0,0202899	0,0578004
23	0,0059172	0,2033177
24	0,0238095	0,1637300
25	0,0152439	0,1436565
26	0,0216718	0,1140567
27	0,0189873	0,0834354
28	0,0274194	0,0661778
29	0,0273632	0,1327098
30	0,0358056	0,0509512
31	0,0238727	0,0214465
32	0,0190217	0,0328987
33	0,0332410	0,0563993
34	0,0429799	0,0354738
35	0,0329341	0,0124227
36	0,0309598	0,0090914
37	0,0223642	0,0537041
38	0,0359477	0,0404796

39	0,0474576	0,1125199
40	0,0320285	0,0792728
41	0,0257353	0,0681639
42	0,0226415	0,0180931
43	0,0424710	0,0554435
44	0,0362903	0,0792467
45	0,0334728	0,0647859
46	0,0389610	0,0229570
47	0,0720721	0,0934702
48	0,0533981	0,0259949
49	0,0307692	0,0259104
50	0,0158730	0,0197733
51	0,0645161	0,0060266
52	0,0402299	0,0020294
53	0,0419162	0,0020336
54	0,0187500	0,0203772
55	0,0254777	0,0024745
56	0,0037255	0,0020853
57	0,0056091	0,0020896
58	0,0075210	0,0221196
59	0,0094725	0,0081947
60	0,0038252	0,0007699
61	0,0164376	0,0020752
62	0,0684932	0,0014841
63	0,0588235	0,0043124
64	0,0468750	0,0087504

65	0,0093443	0,0007990
66	0,0070743	0,0087994
67	0,0094996	0,0234738
68	0,0241030	0,0022717
69	0,0344828	0,4037586
70	0,0357143	0,1596623
71	0,0092593	0,5063852
72	0,0186916	1,0000000
73	0,0054286	
74	0,0081873	
75	0,0345161	
76	0,0900000	
77	0,1428571	
78	0,0769231	
79	0,0138889	
80	0,0140845	
81	0,0428571	
82	0,0170149	
83	0,0129821	
84	0,0087686	
85	0,0132692	
86	0,0089651	
87	0,0090462	
88	0,0091288	
89	0,0092129	
90	0,0092985	

91	0,0093858	
92	0,0094747	
93	0,0095654	
94	0,0096577	
95	0,0097519	
96	0,0098480	
97	0,0099459	
98	0,0100458	
99	0,0101478	
100	0,0102518	
101	0,0103580	
102	0,0104664	
103	0,0105771	
104	0,0106902	
105	0,0108057	
106	0,0109237	
107	0,0110444	
108	0,0111677	
109	0,0112938	
110	0,0114228	
111	0,0115548	
112	0,0116899	
113	0,0118282	
114	0,0119698	
115	0,0121148	
116	0,0122633	

117	0,0124156	
118	0,0125717	
119	0,0127317	
120	0,0128959	
121	0,013064405	
122	0,013237343	
123	0,013414921	
124	0,013597328	
125	0,013784764	
126	0,01397744	
127	0,014175578	
128	0,014379415	
129	0,014589199	
130	0,014805195	
131	0,015027683	
132	0,015256959	
133	0,015493341	
134	0,015737162	
135	0,01598878	
136	0,016248575	
137	0,016516952	
138	0,016794343	
139	0,017081211	
140	0,017378049	
141- 240	0,647727293	

Πίνακας 3.8

Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας για την ομάδα παρέμβασης

Ομάδα παρέμβασης (Atezolizumab)		
Κύκλος	Πιθανότητα θανάτου	Πιθανότητα επιδείνωσης
0		
1	0,0467836	0,0374321
2	0,0147239	0,0121683
3	0,0049813	0,0073873
4	0,0050063	0,0074797
5	0,0050314	0,0075942
6	0,0059450	0,0283423
7	0,0065242	0,0077799
8	0,0076616	0,0157300
9	0,0049633	0,0140013
10	0,0038796	0,0323407
11	0,0044511	0,0250240
12	0,0033533	0,0235191
13	0,0028038	0,0044135
14	0,0028117	0,0331412
15	0,0011278	0,0204729
16	0,0011291	0,0301986
17	0,0011304	0,1053844
18	0,0006850	0,1391971
19	0,0052980	0,0746620
20	0,0053262	0,0370610
21	0,0080321	0,0070239

22	0,0161943	0,0738731
23	0,0164609	0,1404671
24	0,0139470	0,2164061
25	0,0424328	0,0508222
26	0,0088626	0,0596243
27	0,0208644	0,0568469
28	0,0456621	0,0267957
29	0,0031898	0,0346083
30	0,0096000	0,0784494
31	0,0387722	0,0544029
32	0,0201681	0,0246383
33	0,0137221	0,0084162
34	0,0208696	0,0931194
35	0,0248668	0,0106234
36	0,0109290	0,1025875
37	0,0220994	0,0427109
38	0,0263653	0,0106305
39	0,0309478	0,0000641
40	0,0159681	0,0001123
41	0,0162272	0,0341808
42	0,0206186	0,0003321
43	0,0168421	0,0229923
44	0,0128480	0,0001700
45	0,0260304	0,1059184
46	0,0133630	0,0132770
47	0,0316027	0,0535528

48	0,0046620	0,0142781
49	0,0468384	0,0006612
50	0,0098280	0,0081441
51	0,0248139	0,0210162
52	0,0050891	0,0442708
53	0,0051151	0,0622298
54	0,0051414	0,0170828
55	0,0051680	0,0004834
56	0,0111039	0,0002177
57	0,0202902	0,0004112
58	0,0268097	0,0671281
59	0,0220386	0,0002075
60	0,0169014	0,0004670
61	0,0073496	0,0718254
62	0,0041422	0,0004195
63	0,0231884	0,0003637
64	0,0059347	0,0003079
65	0,0238806	0,0011027
66	0,0428135	0,0005497
67	0,0319489	0,0006170
68	0,0198020	0,0001122
69	0,0336700	0,0001964
70	0,0209059	0,0003368
71	0,0996441	0,0001966
72	0,1343874	0,0002808
73	0,0639269	0,0009551

74	0,0195122	0,0001125
75	0,0199005	0,0001687
76	0,0203046	0,0002250
77	0,0265803	0,0202279
78	0,0259222	0,0992075
79	0,0765027	0,1982723
80	0,1072843	0,0824222
81	0,0073799	0,1519196
82	0,0109565	0,1787758
83	0,0057726	0,1720898
84	0,0029485	0,3635680
85	0,0058232	1,0000000
86	0,0070783	
87	0,0058991	
88	0,0059341	
89	0,0059695	
90	0,0060054	
91	0,0060417	
92	0,0060784	
93	0,0061156	
94	0,0061532	
95	0,0061913	
96	0,0062299	
97	0,0062689	
98	0,0063085	
99	0,0063485	

100	0,0063891	
101	0,0064302	
102	0,0064718	
103	0,0065139	
104	0,0065566	
105	0,0065999	
106	0,0066438	
107	0,0066882	
108	0,0067332	
109	0,0067789	
110	0,0068251	
111	0,0068720	
112	0,0069196	
113	0,0069678	
114	0,0070167	
115	0,0070663	
116	0,0071166	
117	0,0071676	
118	0,0072193	
119	0,0072718	
120	0,0073251	
121	0,0073791	
122	0,0074340	
123	0,0074897	
124	0,0075462	
125	0,0076036	

126	0,0076618	
127	0,0077210	
128	0,0077811	
129	0,0078421	
130	0,0079041	
131	0,0079670	
132	0,0080310	
133	0,0080960	
134	0,0081621	
135	0,0082293	
136	0,0082976	
137	0,0083670	
138	0,0084376	
139	0,0085094	
140	0,0085824	
141-240	0,0605424	

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. Καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα για τον πληθυσμό στην Ελλάδα, οι τιμές χρησιμότητας έχουν αντληθεί από την μελέτη των Kexun Zhou et al., 2019.

Πίνακας 3.9
Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας

Στάδιο	Τιμές χρησιμότητας (utilities)
Ασθένεια χωρίς πρόοδο νόσου (PFS)	0,673
Πρόοδος νόσου (PD)	0,473
Θάνατος	0

3.4. Εκτίμηση του κόστους

Καθώς η ανάλυση διεξήχθη υπό την οπτική του εθνικού συστήματος υγείας για ιατρικές πράξεις που έλαβαν χώρα σε δημόσιες δομές, μόνο το άμεσο κόστος συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση. Επίσης, οι προκαλούμενες άμεσες δαπάνες υπολογίστηκαν σύμφωνα με τις κρατικές τιμές αποζημίωσης. Σε αυτές δεν συμπεριελήφθησαν δαπάνες που προκαλούνται από ιατρικές πράξεις σε ιδιωτικές δομές καθώς και παροχές (π.χ. οξυγόνο) που αποζημιώνονται από τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ). Επίσης, έμμεσες δαπάνες (π.χ. μετακινήσεις κ.ά.) που επιβαρύνουν τους ασθενείς και τους φροντιστές – οικογένειές, δεν ελήφθησαν υπόψη.

Οι άμεσες δαπάνες περιλαμβάνουν στοιχεία που σχετίζονται με το σχεδιασμό, την εφαρμογή, τη λειτουργία, και τη συντήρηση μιας παρέμβασης στον τομέα υγείας, ενώ διαχωρίζονται ανάλογα με το αν σχετίζονται ή όχι με την ιατρική φροντίδα. Το άμεσο κόστος που σχετίζεται με την ιατρική φροντίδα μπορεί να είναι πόροι που διατίθενται για τους ιατρούς, τα νοσοκομεία, τα κέντρα αποκατάστασης, τα φάρμακα, τον ιατροτεχνολογικό εξοπλισμό κ.ά. Οι δαπάνες αυτές συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.

Ωστόσο, υπάρχει και το άμεσο κόστος που δε σχετίζεται με την ιατρική φροντίδα και αφορά σε πόρους που σχετίζονται με τις παρεμβάσεις, αλλά δεν λαμβάνονται υπόψη ως δαπάνη για την υγεία. Τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιου είδους είναι το κόστος για μετακίνηση στο χώρο παροχής ιατρικής φροντίδας ή το κόστος που αφορά αλλαγές στη διατροφή κτλ. Αυτές οι δαπάνες δεν έχουν συμπεριληφθεί στη μελέτη.

Εκτός του άμεσου, σε μια οικονομική αξιολόγηση θα πρέπει να συμπεριληφθεί και το έμμεσο κόστος (Koopmanschap et al, 1993). Συγκεκριμένα ο ασθενής, και πιθανόν η οικογένειά του, χάνει ημέρες εργασίας λόγω της ανάγκης για παροχή ιατρικής φροντίδας, συνεπώς ένα πρόβλημα υγείας συνεπάγεται σε πολλές περιπτώσεις και απώλεια παραγωγικότητας. Εν ολίγοις το έμμεσο κόστος εκφράζει το σύνολο της αξίας των αγαθών που δυνητικά θα είχαν παραχθεί εφόσον το άτομο δεν είχε νοσήσει.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί το αόρατο κόστος, η μέτρηση του οποίου είναι μια εξαιρετικά δύσκολη διαδικασία, δεδομένης της απουσίας ποσοτικών δεδομένων αλλά και της αδυναμίας για εύκολες ποιοτικές εκτιμήσεις. Το κόστος αυτό σχετίζεται με το ψυχολογικό βάρος και τις επιπτώσεις της ασθένειας στην ποιότητα ζωής, καθώς και με άλλα δύσκολα μετρήσιμα στοιχεία, και μπορεί να υπολογιστεί μόνο έμμεσα. Ακόμη, το αόρατο κόστος αφορά και τις κοινωνικές και ηθικές επιπτώσεις της ασθένειας για τους ασθενείς αλλά και το άμεσο οικογενειακό και κοινωνικό περιβάλλον (Γείτονα, Μ. et al, 2006). Το έμμεσο και αόρατο κόστος δεν έχουν ληφθεί υπόψη εφόσον η οπτική γωνία της ανάλυσης είναι αυτή του Εθνικού Συστήματος Υγείας.

Στην ανάλυση μας καταρχήν πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση για τον εντοπισμό όλων των μελετών στο

μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα(SCLC) (Πίνακας 15).

Στη συνέχεια έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση για την εύρεση μελετών όσον αφορά την χρήση πόρων και δαπανών για υγειονομική περίθαλψη (Πίνακας 16).

Πίνακας 3.10

Σύνοψη των μελετών στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που εντοπίστηκαν κατά τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Μελέτη/έτος Χώρα	Treatment arms	Αποτελέσματα		
Phase III Reck et al, 2016; Germany ClinicalTrials.gov NCT01450761	Ipilimumab + Etoposide + Platinum Versus Placebo + Etoposide + Platinum σε εκτεταμένο στάδιο καρκίνου του πνεύμονα	Η μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 4,6 μήνες για χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ipilimumab έναντι 4,4 μήνες για χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.75 to 0.97).		
Phase II (Reck et al, 2013)	Το Ipilimumab σε συνδυασμό με paclitaxel / carboplatin	Δεν σημειώθηκε βελτίωση στο PFS (HR = 0,93, P = 0,37) ή στο OS (HR = 0,75, P = 0,13). Η θεραπεία με ipilimumab, ταυτόχρονη αγωγή με ipilimumab και ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα, συσχετίστηκαν με διάμεση τιμή irPFS 6,4, 5,7 και 5,3 μήνες, διάμεση PFS 5,2, 3,9 και 5,2 μήνες, διάμεση OS 12,9, 9,1 και 9,9 μήνες.		
Θεραπεία πρώτης γραμμής				
		ORR(%)	PFS (months)	OS (months)

II NCT01331525 (Edurne Arriola, 2016)	Ipilimumab + καρβοπλατίνη + σισπλατίνη και θεραπεία συντήρησης με ipilimumab	72.4	6.9	17.0
II CA184-041 (Reck M et al, 2013)	Ipilimumab/placebo + carboplatin + paclitaxel vs. placebo/ipilimumab + carboplatin + paclitaxel vs. placebo +carboplatin + paclitaxel και θεραπεία συντήρησης ipilimumab vs. placebo	32 vs. 57 vs. 49	5.7 vs. 6.4 vs. 5.3* (HR = 0.75, 0.64) (P = 0.11, 0.03)	9.1 vs. 12.9 vs. 9.9 (HR = 0.95, 0.75) (P = 0.41, 0.13)
III CA184-156 (Reck M. et al, 2016)	Ipilimumab + etoposide + cisplatin/carboplatin vs. placebo + etoposide + cisplatin/carboplatin και θεραπεία συντήρησης ipilimumab vs. placebo	62 vs. 62	4.6 vs. 4.4 (HR = 0.85) (P = 0.016)	11 vs. 10.9 (HR = 0.94) (P = 0.38)
III Impower-133	Atezolizumab + carboplatin + etoposide vs. placebo + carboplatin + etoposide και θεραπεία συντήρησης atezolizumab vs. placebo	60.2 vs. 64.4	5.2 vs. 4.3 (HR = 0.77) (P = 0.02)	12.3 vs. 10.3 (HR = 0.70) (P = 0.007)
II ECOG-ACRIN 2511 (Yang et al, 2019) (Owonikoko TK et al, 2018)	Veliparib + etoposide + cisplatin vs. placebo + etoposide + cisplatin	71.9 vs. 65.6 (P = 0.57)	6.1 vs. 5.5 (HR = 0.75; P = 0.06)	10.3 vs. 8.9 (HR = 0.83; P = 0.17)
Θεραπεία Συντήρησης				
II NCT02359019 (Gadgeel SM et al, 2017)	Pembrolizumab	11.1	1.4	9.6

CheckMate 451 (NCT02538666) (Rebecca Y. Taya et al, 2019)	Nivolumab 240 mg q2w vs Ipilimumab 3 mg/kg+nivolumab 1 mg/kg q3w, θεραπεία συντήρησης nivolumab 240 mg q2w vs Placebo	Not reported	1.9m Vs 1.7m Vs 1.4m Ipi/Nivo vs placebo: HR 0.72 (95% CI 0.6-0.87, p=NR)	10.4m vs 9.2m vs 9.6m Ipi/Nivo vs placebo: HR 0.92 (95% CI 0.75-1.12, p=0.37) (Rebecca Y. Taya et al, 2019)
Θεραπεία Δεύτερης γραμμής				
III CheckMate 331 (D. R. Spigel, 2021)	Nivolumab 240 mg q2w vs Topotecan or amrubicin	14% vs 17%	1.4m vs 3.8m HR 1.41 (95% CI 1.18-1.69, p=NR)	7.5m vs 8.4m HR 0.86 (95% CI 0.72-1.04, p=0.11)
Θεραπεία Δεύτερης ή Τρίτης γραμμής				
II IFCT-1603 (NCT03059667) (Rebecca Y. Taya et al, 2019)	Atezolizumab 1200 mg q3w vs Topotecan ή αρχική επανα-επαγωγή χημειοθεραπεία	2.3% vs 10%	1.4m vs 4.3m HR 2.26 (95% CI 1.3- 3.93, p=0.004)	9.5m vs 8.7m HR 0.84 (95% CI 0.45-1.58, p=0.6)
Θεραπεία Υποτροπής				
I/II CheckMate-032	Nivolumab 3 mg/kg vs. nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg vs. nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg	10 vs. 23 vs. 19	1.4 vs. 2.6 vs. 1.4	4.4 vs. 7.7 vs. 6.0
IB KEYNOTE-028 (Patrick A. Ott et al, 2017)	Pembrolizumab	33.3	1.9	9.7
II KEYNOTE-158 (Chung HC et al, 2018)	Pembrolizumab	18.7	2.0	9.1
I/II NCT02261220 (Pierre-Olivier Gaudreau	Durvalumab + tremelimumab	13.3	1.8	7.9

et al, 2020)				
II NCT01638546 (Pietanza MC et al , 2018)	Veliparib + temozolomide vs.placebo + temozolomide	39 vs. 14 (P = 0.016)	3.8 vs. 2.0 (P = 0.39)	8.2 vs. 7.0 (P = 0.50)
II NCT02454972 (E. Calvo et al., 2017)	Lurbinectedin (PM01183)	39.3	4.1	11.8
II TRINITY (Daniel Morgensztern et al, 2019)	Rovalpituzumab tesirine	16	4.1	5.6
II ALTER 1202 (Yang et al, 2019)	Anlotinib vs. placebo	71.6 vs. 13.2b	4.1 vs. 0.7 (HR = 0.19; P < 0.0001)	7.3 vs. 4.9 (HR = 0.53; P = 0.0210, not yet mature)
II BALTIC (NCT02937818) (Cho DC, 2018) (Rebecca Y. Taya et al, 2019)	Durvalumab 1500 mg+temelimumab 75 mg q4w, θεραπεία συντήρησης με durvalumab 1500 mg q4w	9.5%	1.9	6

Πίνακας 3.11

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

Μελέτη/έτος	Χώρα	Πληθυσμός ός Ανάλυσης	Τύπος Μελέτης - Αποτελέσματα	Χρήση Πόρων - Κόστη
Kexun Zhoua, et al , 2019)	Η.Π.Α	Ασθενείς εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ)	με <u>Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας</u> <u>Αποτελέσματα:</u> Η θεραπεία με atezolizumab συν χημειοθεραπεία εκτιμήθηκε ότι αύξησε το κόστος κατά 52.881 \$ σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο, με κέρδος 0,10 QALYs, οδηγώντας σε ICER \$ 528.810 ανά QALY. Το κόστος του PFS και του atezolizumab ήταν οι πιο σημαντικοί παράγοντες στο μοντέλο. <u>Συμπέρασμα:</u> Ο συνδυασμός ατεζολιζουμάμπης, καρβοπλατίνης και ετοποσίδης δεν είναι οικονομικά αποδοτική επιλογή στη θεραπεία πρώτης γραμμής SCLC από την προοπτική του Συστήματος Υγείας στην Αμερική.	- Κόστος φαρμάκων - Κόστη διαχείρισης ΑΕ βαθμού ≥ 3 - Κόστος διαχείριση ασθένειας (κόστη PFS & PD)

(Ling-Yu Li, 2019)	Κίνα	Ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ)	<p><u>Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας</u></p> <p>Αποτελέσματα: Το συνολικό κόστος της ομάδας atezolizumab ήταν 48.129 \$, ενώ το κόστος της χημειοθεραπείας ήταν 12.920 \$ στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Τα προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs) στην ομάδα atezolizumab ήταν μόλις 0,072 υψηλότερα από εκείνα της ομάδας εικονικού φαρμάκου (0,858 QALY έναντι 0,786 QALYs). Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του συνδυασμού atezolizumab με χημειοθεραπεία έναντι μόνο χημειοθεραπείας ήταν μόνο 489.013 \$ / QALY στην Κίνα. Το καθαρό όφελος της ομάδας εικονικού φαρμάκου ήταν σημαντικά υψηλότερο από ότι στην ομάδα atezolizumab. Μονοπαραμετρική ανάλυση ευαισθησίας (One-way sensitivity)</p> <p>Κατέδειξε ότι τα utilities της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και της κατάστασης εξέλιξης της νόσου (PD) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν η πιο σημαντική παράμετρος.</p> <p>Συμπεράσματα: Στην Κίνα η θεραπεία συνδυασμού Atezolizumab/χημειοθεραπείας δεν ήταν πιο αποδοτική από τη χημειοθεραπεία ως μονοθεραπεία με 25.929 \$ / QALY (Willingness-to-pay, WTP).</p>	<p>Άμεσα ιατρικά κόστη:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Κόστος φαρμάκων - Κόστη διαχείρισης ΑΕ βαθμού ≥ 3 - Κόστος υποστηρικτικής φροντίδας - Κόστος εργαστηριακών ελέγχων (τομογραφίες και άλλες εξετάσεις αίματος) - Κόστος διαχείριση ασθένειας (κόστη PFS & PD)
(Pinar S. Bilir, 2020)	Η.Π.Α	Ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ)	<p><u>Διαφορές κόστους μεταξύ καθιερωμένων θεραπειών σε ES-SCLC</u></p> <p>Συμπεράσματα: Αυτή η ανάλυση υποδηλώνει ότι το μέσο κόστος για ένα σχήμα βασισμένο στο durvalumab μπορεί να είναι 4,0-5,8% υψηλότερο από ένα σχήμα που βασίζεται στο atezolizumab για ES-SCLC.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Κόστος φαρμάκων

Pinheiro B, 2020	Πορτογαλία	Ασθενείς εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ)	<p>με <u>Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας</u></p> <p>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το Atezolizumab αυξάνει το μέσο προσδόκιμο ζωής κατά 0,24 έτη ζωής (LY) ή 0,22 προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALY), επιτρέποντας κέρδος 0,22 LY ή 0,20 QALY. Η οικονομική ανάλυση δείχνει ότι το υψηλότερο κόστος της επιλογής atezolizumab οφείλεται κυρίως στο υψηλότερο κόστος θεραπείας. Οι εκτιμώμενοι αυξητικοί δείκτες κόστους-αποτελεσματικότητας είναι 124.218 € / LY και 138.494 € / QALY. Οι ντετερμινιστικές αναλύσεις ευαισθησίας δείχνουν ότι τα αποτελέσματα δεν είναι ευαίσθητα στα περισσότερα σενάρια, αλλά είναι ευαίσθητα στις παραμετρικές επιλογές γενίκευσης των αποτελεσμάτων όσον αφορά στη διάρκεια της θεραπείας και της συνολικής επιβίωσης.</p> <p>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η θεραπεία με atezolizumab σε συνδυασμό με CE(carboplatin+etoposide) έδειξε αποτελεσματικότητα τόσο σε όρους LY όσο και σε QALY σε σύγκριση με το CE μόνο. Η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας του atezolizumab σε συνδυασμό με CE σε ασθενείς με ES-SCLC κατέδειξε ότι το atezolizumab είναι οικονομικά αποτελεσματικό και συνεπώς μπορεί να ενταχθεί στη λίστα αποζημίωσης στην Πορτογαλία.</p>	Οι κύριες πηγές κόστους ανά μονάδα βασίστηκαν στην εθνική νομοθεσία και στις επίσημες βάσεις δεδομένων γτων φαρμάκων. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε από την προοπτική του NHS, υποθέτοντας έναν ορίζοντα διάρκειας ζωής και ένα ποσοστό έκπτωσης 5% τόσο για το κόστος όσο και για τα αποτελέσματα.
National Centre for Pharmacoeconomics, 2020	Ιρλανδία	Ασθενείς εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ)	<p>με <u>Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας</u></p> <p>Η Επιτροπή Αξιολόγησης αποφάσισε ότι ο συνδυασμός ATEZO + CE για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με ES-SCLC δεν θα πρέπει να αποζημιώνεται, εκτός εάν η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μπορεί να βελτιωθεί σε σχέση με τις υπάρχουσες θεραπείες</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Κόστος απόκτησης φαρμάκων - Κόστος φαρμάκων καθόλη την διάρκεια της θεραπείας

Scottish Medicines Consortium, 2020	Σκωτία	Ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ)	Κατόπιν αξιολόγησης όλων των διαθέσιμων στοιχείων, η επιτροπή δέχθηκε το atezolizumab να συμπεριληφθεί στο Εθνικό Σύστημα Υγείας NHSS στην Σκωτία.	<ul style="list-style-type: none"> - Κόστος απόκτησης και χορήγησης φαρμάκων - Κόστος επακόλουθης αγωγής - Κόστος διαχείρισης ΑΕ - Κόστος φροντίδας στο τέλος της ζωής - Κόστος προφυλακτικής κρανιακής ακτινοβολήσης (PCI) - Εξωνοσοκομειακές δαπάνες: επισκέψεις στα νοσοκομεία, επισκέψεις σε ιατρούς, επισκέψεις νοσοκόμων και παρακολούθησης
pCODR (CANADIAN AUTHORITIES) 2020	Καναδάς	Ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ)	<p>Η Επιτροπή αποφάσισε ότι η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη δε θα πρέπει να αποζημιώνεται λόγω των παρακάτω λόγων:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Υπάρχει υψηλή αβεβαιότητα ως προς τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του atezolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και ετοποσίδη με βάση την πλατίνα σε σύγκριση με τη σισπλατίνη και την ετοποσίδη λόγω έλλειψης άμεσων στοιχείων σύγκρισης σχετικά με την αποτελεσματικότητα και τα προφίλ ασφάλειας. • Εάν είναι κατάλληλο να εκτιμηθούν οι τιμές χρησιμότητας υγείας βάσει των καταστάσεων υγείας, τότε το ICUR είναι 474.333 \$ / QALY, με εύρος μεταξύ 321.764 \$ / QALY και 612.511 \$ / QALY. • Απαιτείται μείωση τιμών τουλάχιστον 90% για το atezolizumab για να μειωθεί το ICUR του atezolizumab κάτω από 100.000 \$ / QALY. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Κόστος απόκτησης και χορήγησης φαρμάκων ➤ Κόστος προ-φαρμακευτικής αγωγής, ➤ χρήση πόρων υγειονομικής περίθαλψης ➤ Κόστος επακόλουθης αγωγής ➤ Κόστος διαχείρισης ΑΕ ➤ Κόστος φροντίδας στο τέλος της ζωής

NICE, 2020	Ην. Βασίλειο	Ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ)	Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το εύρος ICER με την εμπιστευτική έκπτωση ήταν εντός του εύρους που θεωρήθηκε αποδοτικό για τις θεραπείες στο τέλος του κύκλου ζωής τους. Η δοκιμή περιελάμβανε μόνο άτομα με ECOG 0 έως 1 και η επιτροπή συμφώνησε ότι οι συστάσεις της πρέπει να αντικατοπτρίζουν τον πληθυσμό της δοκιμής. Ως εκ τούτου, συνέστησε το atezolizumab με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη ως επιλογή για πρωτοθεραπευόμενο ES-SCLC σε ενήλικες, μόνο εάν έχουν ECOG 0 ή 1.	
---------------	-----------------	--	---	--

Οι μελέτες που βρέθηκαν χρησιμοποιήθηκαν στο σχεδιασμό υπόθεσης εργασίας ώστε να ενσωματωθούν οι πόροι στο υπό ανάλυση μοντέλο μας.

Κατόπιν πραγματοποιήθηκε επισκόπηση της νομοθεσίας των ημερήσιων νοσηλίων και κλειστών ενοποιημένων νοσηλίων (KEN).

Οι δαπάνες των θεραπειών αναλύθηκαν στις εξής κατηγορίες:

Α) Κόστος απόκτησης και χορήγησης θεραπείας φαρμάκου

β) Κόστος Παρακολούθησης

γ) Κόστος διαχείρισης της νόσου, στα στάδια PS και PD

δ) Κόστος διαχείρισης ΑΕ

Το μοναδιαίο κόστος των φαρμάκων αναζητήθηκε στο Δελτίο Τιμών του Υπουργείου Υγείας και υπολογίστηκε η νοσοκομειακή τιμή βάσει της τιμής παραγωγού (ex-factory).

3.4.1. Κόστος απόκτησης και χορήγησης θεραπείας φαρμάκου

Λόγο της έλλειψης δεδομένων για τη κατανομή του βάρους και του ύψους των ασθενών στην Ελλάδα χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα της μελέτης Impower 133.

Βάσει της μελέτης, θεωρείται ότι οι ασθενείς έχουν σωματικό βάρος 75.5 kg με επιφάνεια σώματος 1,84 m² και ύψος 168cm.

Δεδομένου ότι δεν υπήρχαν δεδομένα για την τυπική κατανομή του ύψους και του βάρους στην Ελλάδα, χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία της μελέτης.

Τα κόστη των φαρμάκων συλλέχθηκαν από το Δελτίο Τιμών του Υπουργείου Υγείας και υπολογίστηκαν οι Νοσοκομειακές Τιμές. Όλες οι θεραπείες χορηγούνται ενδοφλέβια σύμφωνα με τις ΠΧΠ των φαρμάκων.

Κατά τη διάρκεια της φάσης επαγωγής της θεραπείας, η συνιστώμενη δόση του Tecentriq είναι 1.200 mg που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενη από καρβοπλατίνη και στη συνέχεια ετοποσίδη που χορηγούνται με ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1. Επίσης, η ετοποσίδη χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση και τις ημέρες 2 και 3. Αυτή η θεραπευτική αγωγή δίνεται κάθε τρεις εβδομάδες για τέσσερις κύκλους.

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 17) παρουσιάζονται η δόση, η συχνότητα χορήγησης και υπολογίζεται η συνολική δαπάνη για κάθε θεραπεία.

Πίνακας 3.12
Κόστος απόκτησης φαρμάκου θεραπείας

Φάρμακο	Δόση Φόρτισης	Αρ. φιαλιδίων	Οδός χορήγησης	Κόστος φαρμάκου/δόση (€)	Συχνότητα χορήγησης 1 ^{ου} κύκλου(21 ημέρες)	Κόστος φαρμάκου 1ου κύκλου (€)	Κόστος φαρμάκου επόμενων κύκλων (4 κύκλοι των 21 ημερών) (€)
Atezolizumab	1200mg	1	IV	3.871,97 ex-factory= 3.533,56 NT	1	3.533,56	14.134,24
Carboplatin CARBOPLATIN/HOSPIR A SOL.INF 150MG/15ML VIAL BT x 1 VIAL x 15 ML (σε φιαλίδιο διαφανές)	5 mg/mL/ min (AUC)* =750mg	3	IV	16,28 ex-factory= 14,86 NT 3x 14,86= 44,58	1	44,58	178,32
		1	IV	48,79 ex-factory= 44,52	1	44,52	178,08
Etoposide ETOPOSIDE/PHARMAC HEMIE SOL.INF 100MG/5ML VIAL BTx 1 VIAL x 5 ML	100mg/m ² 100MG/5ML	1	IV	8,11 ex-factory= 7,40 NT	3	22,2	88,8

Η δόση καρβοπλατίνης μπορεί να υπολογισθεί και με μαθηματικό τύπο, τον οποίο προτείνει ο Calvert. Ο τύπος αυτός είναι:

$$\text{Dose (mg)} = (\text{target AUC*}) \times (\text{GFR} + 25)$$

GFR: Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης (ml/min), AUC: Προβλεπόμενες τιμές κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων της καρβοπλατίνης σε σχέση με το χρόνο (mg/mL/min).

Η φάση επαγωγής της θεραπείας ακολουθείται από τη φάση συντήρησης χωρίς χημειοθεραπεία στην οποία 1.200mg Tecentriq χορηγούνται με ενδοφλέβια έγχυση κάθε τρεις εβδομάδες για την ομάδα του atezolizumab ενώ για την ομάδα ελέγχου δε δίδεται κάποια άλλη θεραπεία.

Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία με Tecentriq μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας. Εκτιμάται ότι ο αριθμός των κύκλων στη φάση συντήρησης είναι 4,5.

Πίνακας 3.13						
Κόστος φαρμάκου Ομάδα παρέμβασης στη φάση συντήρησης						
Φάρμακο	Δόση Συντήρησης	Αρ. φιαλιδίω ν	Οδός χορήγη σης	Κόστος φαρμάκου/ δόση (€)	Αριθμός κύκλων	Συνολικό Κόστος (€)
Atezolizumab	1200mg	1	IV	3.533,56 NT	4,5	15.901,02

Επιπλέον, υπολογίζεται το κόστος χορήγησης της θεραπείας χρησιμοποιώντας το ημερήσιο νοσήλιο (στο οποίο περιλαμβάνονται όλες οι ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις). Το ημερήσιο νοσήλιο υπολογίζεται βάσει του ΦΕΚ 1702/Β/01.08.2011

(Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια και Ημερήσιο Νοσήλιο στο ΕΣΥ)

Πίνακας 3.14

Δαπάνη χορήγησης θεραπείας

Φάρμακο	Τύπος Χορήγησης	Κόστος χορήγησης ανά επίσκεψη (€)	Εκτιμώμενο κόστος ανά κύκλο (€)
Atezolizumab	Εξωτερικά Ιατρεία	60,00	60,00
Carboplatin	Εξωτερικά Ιατρεία	60,00	60,00
Etoposide	Εξωτερικά Ιατρεία	60,00	180,00

3.4.2. Κόστος Παρακολούθησης

Η δαπάνη παρακολούθησης ενός ασθενή σε κατάσταση υγείας PFS και PD υπολογίζεται ανά αριθμό επισκέψεων που μπορεί να χρειαστεί στους μήνες παρακολούθησης. Επίσης, γίνεται η παραδοχή ότι είναι ίδια 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.

Πίνακας 3.15 Δαπάνη παρακολούθησης ασθενή στις καταστάσεις υγείας PFS και PD				
Φάρμακο	Παρεχόμενη Υγειονομική Υπηρεσία	Δαπάνη ανά Επίσκεψη (€)	Συχνότητα ανά κύκλο (3 εβδομάδες)	Δαπάνη Παρακολούθησης 1 κύκλου (€)
Atezolizumab	Εξετάσεις Αίματος/Βιοχημικές	99,44	1	99,44
Carboplatin	Εξετάσεις Αίματος/Βιοχημικές	99,44	1	99,44
Etoposide	Εξετάσεις Αίματος/Βιοχημικές	99,44	3	198,88

Βάσει της γνώμης ειδικών (expert opinion), υποθέτουμε ότι κατά την χορήγηση της ετοποσίδης, γίνεται μέτρηση των εργαστηριακών εξετάσεων την πρώτη και την τελευταία ημέρα χορήγησης (1^η και 3^η ημέρα).

3.4.3. Κόστος διαχείρισης της νόσου, στα στάδια PS και PD

Ανάλογα με την κατάσταση της υγείας PF ή PD στην οποία βρίσκεται ο ασθενής, η δαπάνη διαχείρισης της νόσου εκτιμάται από το μοναδιαίο κόστος των ιατρικών πράξεων και τη συχνότητα χρήσης των πόρων.

Στις οικονομικές μελέτες αναφοράς συμπεριλαμβάνεται η δαπάνη που προκαλείται από την παρηγορητική φροντίδα καρκινοπαθών ασθενών στην κατάσταση υγείας PFS και PD, ωστόσο στην Ελλάδα δεν διατίθενται δεδομένα για την παρηγορητική φροντίδα και τον τρόπο που εφαρμόζεται από το ΕΣΥ (π.χ. σε ιατρείο πόνου, νοσηλεία σε ανακουφιστική μονάδα, κατ' οίκον νοσηλεία ή σε συνεργασία με άλλες δημόσιες δομές). Έτσι στο μοντέλο, η δαπάνη αυτή θεωρείται μηδενική.

Πίνακας 3.16
Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PFS

<i>Χρήση πόρων για την κατάσταση της υγείας χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)</i>						
ΕΙΔΟΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗΣ Υγειονομικής ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ	Απαιτούμενος αρ. ανά κύκλο (3 εβδομάδες)	% ασθενών που χρήζουν πόρους	Μοναδιαία δαπάνη (€)	Δαπάνη ανά κύκλο (3 εβδομάδες)	Πηγή	
Επίσκεψη ρουτίνας στον ιατρό-ογκολόγο (ημερήσιο νοσήλιο)	0,92	100%	60	55,2 €	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).	
Μαγνητική τομογραφία	0,1	100%	236,95	23,70 €	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).	
Ηλεκτροκαρδιογράφημα	0,1	100%	5,22	0,52€	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).	
Αξονική Τομογραφία , CT (θώρακα ή κοιλιακό ή εγκεφάλου)	0,4	100%	71,11	28,44 €	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).	
Ακτινογραφία Θώρακος (X-ray)	0,5	100%	4,05	2,03 €	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).	
Ακτινοθεραπεία ανά συνεδρία	0,31	100%	87,67	27,18 €	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).	
Συνολική Δαπάνη				137,07 €		

Πίνακας 3.17
Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PD

<i>Χρήση πόρων για την κατάσταση της υγείας με εξέλιξη της νόσου (PD)</i>					
ΕΙΔΟΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗΣ Υγειονομικής ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ	Απαιτούμενος αρ. ανά κύκλο (3 εβδομάδες)	% ασθενών που χρήζουν τους πόρους	Μοναδιαία δαπάνη (€)	Δαπάνη ανά κύκλο (3 εβδομάδες)	Πηγή
Επίσκεψη ρουτίνας στον ιατρό-ογκολόγο (ημερήσιο νοσήλιο, χειρουργικό)	1	100%	60	60,00 €	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).
Μαγνητική τομογραφία	0,1	100%	236,95	23,70€	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).
Ηλεκτροκαρδιογράφημα	0,1	100%	5,22	0,52€	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).
Αξονική Τομογραφία , CT (θώρακα ή κοιλιακό ή εγκεφάλου)	0,4	100%	71,11	28,44€	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).
Ακτινογραφία Θώρακος Ρ (X-ray)	0,5	100%	4,05	2,03 €	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).
Ακτινοθεραπεία ανά συνεδρία	1	100%	87,67	87,67 €	Atezolizumab NICE submission (NICE,2019).
Συνολική Δαπάνη				202,36 €	

3.4.4. Κόστος διαχείρισης ΑΕ

Προκειμένου να εκτιμηθεί το κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών, χρησιμοποιήθηκαν οι ΑΕ βαθμού μεγαλύτερου του 3 που εμφανιζόταν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 5% στη βασική μελέτη ενδιαφέροντος Impower 133. Οι ΑΕ αυτές ήταν η ουδετεροπενία που είχε τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (22,7 % στην ομάδα του Atezolizumab και 24,5% στην ομάδα του placebo), η αναιμία, ο μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων, η θρομβοπενία και η λευκοπενία.

Στην παρούσα μελέτη γίνεται η παραδοχή ότι η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ παραμένει η ίδια για κάθε κύκλο και σε όλη τη διάρκεια παρακολούθησης. Καταυτόν τον τρόπο το κόστος διαχείρισης ΑΕ υπολογίζεται ως σταθερό κόστος ανά κύκλο.

Καθώς όλες οι ΑΕ του μοντέλου είναι 3^{ου}, 4^{ου} και 5ου βαθμού, θεωρείται ότι οι ασθενείς χρήζουν εισαγωγής και νοσηλείας. Επιπλέον, έγινε η παραδοχή ότι όσοι ασθενείς εμφάνισαν λευκοπενία ή ουδετεροπενία εισήχθησαν στο νοσοκομείο για δύο μέρες με ΚΕΝ Σ22Χ «Άλλες νεοπλασματικές διαταραχές χωρίς 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 Υ4α/οικ.28884, 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).

Ο υπολογισμός διαχείρισης κάθε ΑΕ φαίνεται αναλυτικά στο Παράρτημα 3

Πίνακας 3.18
Κόστος Διαχείρισης ΑΕ

Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Κόστος ανά επεισόδιο (€)	Συχνότητα περιστατικών ομάδας Atezolizumab	Συνολικό Κόστος ΑΕ ομάδας Atezolizumab (€)	Συχνότητα Περιστατικών Ομάδας ελέγχου	Συνολικό Κόστος ΑΕ ομάδας ελέγχου (€)
Ουδετεροπενία	707,86	45 (22%)	155,73	48 (24,5%)	173,43
Αναιμία	94,78	28 (14,1%)	13,36	24 (12,2%)	11,56
Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	707,86	28 (14,1%)	99,81	33 (16,8%)	118,92
Θρομβοπενία	94,78	20 (10,1%)	9,57	15 (7,7%)	7,30
Λευκοπενία	707,86	10(5,1%)	36,10	8 (4,1%)	29,02
Συνολικό κόστος			314,57		340,23

3.4.5 Συνολικό Κόστος

Βάσει των παραπάνω υπολογίζεται το συνολικό κόστος επιμερισμένο σε τρία στάδια

Α στάδιο: 4 πρώτοι κύκλοι

ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (Atezolizumab + carboplatin + etoposide)

Κόστος θεραπείας PFS 3.824,86 € = 3.533,56 + 44,58 + 44.52 + 22,2 +180

PD: Κάνουμε την παραδοχή ότι όταν προχωράει η νόσος, οι ασθενείς συνεχίζουν με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη + ετοποσίδη)

ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (carboplatin + etoposide)

Κόστος θεραπείας PFS 291,3 € = 44,58 + 44.52 + 22,2 +180

Πίνακας 3.19
Κόστος που σχετίζεται με κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μία θεραπεία.

4 πρώτοι κύκλοι (4 x 3 εβδομάδες, δηλ εβδομάδα 1-12)						
Κόστη	ATEZOLIZUMAB ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ			CARBOPLATIN + ETOPOSIDE ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ		
	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PFS)	Πρόοδος Νόσου (PD)	Θάνατος	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PFS)	Πρόοδος Νόσου (PD)	Θάνατος
Συνολικά Κόστη Ασθένειας						

Κόστος θεραπείας (συμπεριλαμβάνεται η απόκτηση και η χορήγηση της αρχικής θεραπείας)	3.824,86 €	291,3 €	0,00	291,3 €	291,3 €	0,00
Κόστος Παρακολούθησης	198,88€	198,88€	0,00	198,88€	198,88€	0,00
Κόστος διαχείρισης νόσου	137,07€	202,36 €	0,00	137,07€	202,36 €	0,00
Κόστος Διαχείρισης ΑΕ	314,57 €	314,57 €	0,00	340,23	340,23	0,00
Κόστος ανά κύκλο (3 εβδομάδες)	4.475,38 €	1.007,11 €	0,00	967,48 €	1.032,77 €	0,00
Κόστος ανά εβδομάδα	1.491,79 €	335,70 €	0,00	322,49€	344,26 €	0,00

B στάδιο: 4,5 επόμενοι κύκλοι**ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (Atezolizumab)**

Κόστος θεραπείας PFS 3.593,56 € = 3.533,56 +180

Πίνακας 3.20**Κόστος που σχετίζεται με κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μία θεραπεία.****4,5 επόμενοι κύκλοι (4,5 x 3 εβδομάδες, δηλ. Εβδομάδα 13 έως εβδομάδα 26,5)**

Κόστη	ΑΤΕΖΟΛΙΖΟΥΜΑΒ			ΚΑΡΒΟΠΛΑΤΙΝ + ΕΤΟΠΟΣΙΔΕ		
	ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ			ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ		
Συνολικά Κόστη Ασθένειας	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PFS)	Πρόοδος Νόσου (PD)	Θάνατος	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PFS)	Πρόοδος Νόσου (PD)	Θάνατος
Κόστος θεραπείας (συμπεριλαμβάνεται η απόκτηση και η χορήγηση της αρχικής θεραπείας)	3.593,56 €	0,00 €	0,00	0,00 €	0,00 €	0,00
Κόστος Παρακολούθησης	99,44 €	99,44€	0,00	99,44€	99,44€	0,00
Κόστος διαχείρισης νόσου	137,07€	202,36 €	0,00	137,07€	202,36 €	0,00
Κόστος Διαχείρισης ΑΕ	314,57 €	314,57 €	0,00	340,23€	340,23€	0,00

Κόστος ανά κύκλο (3 εβδομάδες)	4.144,64€	616,37€	0,00	576,74€	642,27€	0,00
Κόστος ανά εβδομάδα	1.381,55 €	205,46 €	0,00	192,25€	214,09€	0,00

Γ στάδιο: Επόμενοι κύκλοι

Πίνακας 3.21
Κόστος που σχετίζεται με κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μία θεραπεία.
επόμενοι κύκλοι (εβδομάδα 26,5 έως εβδομάδα 60)

Κόστη	ATEZOLIZUMAB			CARBOPLATIN + ETOPOSIDE		
	ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ			ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ		
Συνολικά Κόστη Ασθένειας	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PFS)	Πρόοδος Νόσου (PD)	Θάνατος	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PFS)	Πρόοδος Νόσου (PD)	Θάνατος
Κόστος θεραπείας (συμπεριλαμβάνεται η απόκτηση και η χορήγηση της αρχικής θεραπείας)	0,00 €	0,00 €	0,00	0,00 €	0,00 €	0,00
Κόστος Παρακολούθησης	99,44 €	99,44 €	0,00 €	99,44 €	99,44 €	0,00
Κόστος διαχείρισης νόσου	137,07 €	202,36 €	0,00	137,07 €	202,36 €	0,00

Κόστος Διαχείρισης ΑΕ	314,57 €	314,57 €	0,00	340,23	340,23	0,00
Κόστος ανά κύκλο (3 εβδομάδες)	551,08 €	616,37€	0,00	576,74€	642,27€	0,00
Κόστος ανά εβδομάδα	183,69 €	205,46 €	0,00	192,25€	214,09€	0,00

3.4.6. 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.

Η αυξητική σχέση κόστους αποτελεσματικότητας (ICER) επιτρέπει να καθορισθεί κατά πόσον ένα φάρμακο είναι αποτελεσματικό από άποψη κόστους, καθώς και το επίπεδο του θεραπευτικού οφέλους του σε σχέση με τα προϊόντα σύγκρισης. Στο πλαίσιο αυτό, μπορεί να θεσπισθεί ένα «κατώτατο όριο αποτελεσματικότητας κόστους» ή ένα «κατώτατο όριο προθυμίας πληρωμής», το οποίο καθορίζει το ανώτατο όριο της οικονομικής προσιτότητας και της προθυμίας πληρωμής για τα επιμέρους συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Τα εν λόγω κατώτατα όρια καθορίζουν το μέγιστο επιπλέον ποσό το οποίο το σύστημα είναι διατεθειμένο να πληρώσει για μια πρόσθετη μονάδα οφέλους.

Για παράδειγμα, ένας πρακτικός κανόνας που ακολουθείται στον Καναδά είναι ότι μια παρέμβαση είναι αποδοτική και προτείνεται προς υιοθέτηση με ισχυρή σύσταση όταν έχει έναν ICER μικρότερο από 20.000 καναδικά δολάρια ανά κερδισμένο QALY και με ασθενή σύσταση στην περίπτωση ενός ICER πάνω από 100.000 καναδικά δολάρια (Lauracis et al, 1992). Στις ΗΠΑ το ποσό των 50.000 \$ ανά κερδισμένο QALY έχει αναφερθεί ως κατώφλι κόστους – αποτελεσματικότητας (Hirth et al, 2000). Το πρόγραμμα του ΠΟΥ με τίτλο “Choosing interventions that are cost effective” βασίζεται στον μέσο όρο του εθνικού εισοδήματος κατά κεφαλή, όπου παρεμβάσεις με έναν λόγο κόστους ανά DALY που προλαμβάνεται με την παρέμβαση ο οποίος βρίσκεται κάτω από το Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν (ΑΕΠ) κατά κεφαλή θεωρούνται πολύ αποτελεσματικές ως προς το κόστος τους. Εκείνες με ICER 1-3 φορές το ΑΕΠ κατά κεφαλή είναι αποτελεσματικές ως προς το κόστος και εκείνες με πάνω από 3 φορές το ΑΕΠ κατά κεφαλή δεν είναι αποτελεσματικές ως προς το κόστος.

Τα όρια της αποδοχής που αναφέρονται από τον NICE στην Αγγλία είναι μεταξύ 20.000-30.000€/QALY. Πάνω από το όριο των 30.000€/ QALY, η Επιτροπή θα πρέπει να τεκμηριώσει περαιτέρω την τυχόν θετική κρίση της τεχνολογίας ως αποδοτική χρήση των πόρων του NHS.

Στην Ελλάδα δεν υπάρχει οριοθετημένο κατώφλι αποδοχής ή απόρριψης, συνεπώς αυτό που λαμβάνεται υπόψη είναι το κριτήριο του ΠΟΥ, δηλαδή μια παρέμβαση θεωρείται αποδοτική όταν είναι 1-3 φορές το κατά κεφαλήν ΑΕΠ. Σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία για το 2019 το κατά κεφαλή ΑΕΠ της Ελλάδας είναι 19,582.54 USD που ισοδυναμεί με 16.057,68€, συνεπώς το κατώφλι αποδοχής για την Ελλάδα είναι 16.057,68 - 48.173,04€.

Στην ανάλυση μας χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο Markov σε χρονικό ορίζοντα 240 εβδομάδων (5

έτη), στο οποίο ενσωματώσαμε τις τιμές χρησιμότητας και τις δαπάνες υγείας για κάθε κατάσταση ασθενούς και έπειτα πολλαπλασιάστηκαν με την κατανομή της κάθε κατάστασης ανά κύκλο, προεξοφλήθηκαν με 3,5% ανά έτος και αθροίστηκαν με σκοπό τον υπολογισμό του σταθμισμένου κόστους και του QALYs.

Το συνολικό κόστος που προέκυψε για την ομάδα ελέγχου (carboplatin + etoposide) ήταν 13.667,87€, ενώ για το atezolizumab 38.973,18 €. Επομένως η διαφορά κόστους είναι 25.305,31€ και η διαφορά των ποιοτικά σταθμισμένων QALYs είναι 0,21. Από τη διαφορά κόστους και QALYs προκύπτει ότι ο δείκτης ICER είναι € 118.108,68/QALY. Η τιμή αυτή είναι πολύ υψηλή σύμφωνα με τα παραπάνω.

**Πίνακας 3.22.Αποτελέσματα
Βασικής Ανάλυσης**

Αποτελέσματα Βασικής Ανάλυσης					
Strategy	Cost	QALweeks	QALYs	lifeweeks	Lys
Control	13.667,87	31,71	0,61	58,62	1,13
Treatment	38.973,18	42,85	0,82	80,01	1,54
difference	25.305,31	11,14	0,21		0,41
ICER			118.108,68		61.527,03

3.4.7. Ανάλυση ευαισθησίας

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας προκειμένου να εξετασθεί η αβεβαιότητα κάποιων παραμέτρων.

Βασικός σκοπός της ανάλυσης ευαισθησίας είναι ο έλεγχος της ευαισθησίας του δείκτη ICER όταν μεταβάλλονται οι παράμετροι του μοντέλου. Ειδικότερα, τροποποιήθηκαν οι παράμετροι της τιμής του φαρμάκου και του ποσοστού προεξόφλησης κρατώντας όλες τις άλλες παραμέτρους σταθερές (one way sensitivity analysis).

Ανάλυση ευαισθησίας_Σενάριο 1

Αλλάζοντας το προεξοφλητικό επιτόκιο από 3,5% σε 5%, υπάρχει αύξηση του κόστους και των QALYs, ωστόσο ο δείκτης ICER δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά σε σχέση με τον ICER της βασικής ανάλυσης (μικρή αύξηση του δείκτη ICER σε σχέση με τον ICER της βασικής ανάλυσης). Επομένως, τα αποτελέσματα δεν είναι ευαίσθητα στην μεταβολή του ποσοστού προεξόφλησης.

Πίνακας 3.23						
Ανάλυση ευαισθησίας με 5% ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης						
Αποτελέσματα						
Strategy	Cost		QALweeks	QALYs	lifeweek s	Lys
Control	13.517,35		31,36	0,60	57,92	1,11
Treatmen t	38.625,61		42,17	0,81	78,64	1,51
difference	25.108,26		10,81	0,21		0,40
ICER				120.758,35		63.022,0 7
						NOT Sensitive

Ανάλυση ευαισθησίας_Σενάριο 2

Στο σενάριο μείωσης του ποσοστού προεξόφλησης από 3,5% σε 1,5%, συμπεραίνουμε πάλι ότι τα αποτελέσματα δεν είναι ευαίσθητα στην αλλαγή αυτή (μικρή μείωση του δείκτη ICER σε σχέση με τον ICER της βασικής ανάλυσης).

Πίνακας 3.24						
Ανάλυση ευαισθησίας με 1,5% ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης						
Αποτελέσματα						
Strategy	Cost	QALweeks	QALYs	lifeweeks	Lys	
Control	13877,22	32,19	0,62	59,59	1,15	
Treatment	39458,93	43,80	0,84	81,93	1,58	
difference	25581,71	11,61	0,22		0,43	
ICER			114.590,27		59.548,07	NOT Sensitive

Ανάλυση ευαισθησίας_ Σενάριο 3

Στη συνέχεια, ακολούθησε ανάλυση ευαισθησίας με μείωση της τιμής του φαρμάκου κατά 20% και κατά 50%. Τα αποτελέσματα παρουσίασαν μεγάλη ευαισθησία στις μεταβολές αυτές, με τον ICER να μειώνεται στα 99.544,32 € για 20% μείωση της τιμής και 69.610,25 € για 50% μείωση της τιμής του φαρμάκου, τιμές που εξακολουθούν να θεωρούνται πάνω από το κατώφλι της Ελλάδας.

Πίνακας 3.25						
Ανάλυση ευαισθησίας με 20% μείωση στο κόστος φαρμάκου						
Αποτελέσματα						
Strategy	Cost	QALweeks	QALYs	lifeweeks	Lys	
Control	13667,87	31,71	0,61	58,62	1,13	
Treatment	34995,69	42,85	0,82	80,01	1,54	
difference	21327,82	11,14	0,21		0,41	
ICER			99.544,32		51.856,19	Sensitive

Ανάλυση ευαισθησίας_Σενάριο 4

Πίνακας 3.26						
Ανάλυση ευαισθησίας με 50% μείωση στο κόστος φαρμάκου						
Αποτελέσματα						
Strategy	Cost	QALweeks	QALYs	lifeweeks	Lys	
Control	13667,87	31,71	0,61	58,62	1,13	
Treatment	28582,18	42,85	0,82	80,01	1,54	
difference	14914,31	11,14	0,21		0,41	
ICER			69.610,25		36.262,46	Sensitive

Ανάλυση ευαισθησίας_Σενάριο 5

Πίνακας 3.27						
Ανάλυση ευαισθησίας με 60% μείωση στο κόστος φαρμάκου						
Αποτελέσματα						
Strategy	Cost	QALweeks	QALYs	lifeweeks	Lys	
Control	13667,87	31,71	0,61	58,62	1,13	
Treatment	22472,41	42,85	0,82	80,01	1,54	
difference	8804,54	11,14	0,21		0,41	
ICER			41.093,86		21.407,26	Sensitive

Ωστόσο, με μείωση της τιμής του φαρμάκου κατά 60%, η τιμή ICER γίνεται 41.093,86 € που είναι μέσα στα όρια αποδοχής σύμφωνα με τα ελληνικά δεδομένα και συνεπώς η θεραπεία κρίνεται ως οικονομική αποδοτική και άρα κατάλληλη ώστε να ενσωματωθεί στην Θετική Λίστα Αποζημίωσης με μείωση της τιμής του φαρμάκου κατά 60%.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

4.1. Συζήτηση

Η οικονομική αξιολόγηση των ιατρικών και φαρμακευτικών παρεμβάσεων και τεχνολογιών έχει απασχολήσει πάρα πολύ όλα τα επίπεδα λήψης απόφασης για κατανομή των πόρων. Οι μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στα χέρια αυτών που αποφασίζουν είτε σε μακρο- είτε σε μικρο-επίπεδο, με κυριότερη μορφή την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, κάτω από την ομπρέλα της οποίας μπορεί να αναπτυχθεί και η ανάλυση κόστους-οφέλους και η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας, αφού όλες μετρούν αποτελέσματα, με διαφορετικό τρόπο η κάθε μία. Το βασικό χαρακτηριστικό της οικονομικής αξιολόγησης είναι η σύγκριση μεταξύ ανταγωνιστικών εναλλακτικών λύσεων. Με τις αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας δίνεται η δυνατότητα να βελτιωθεί η αποδοτικότητα ξοδεύοντας τα περιορισμένα ποσά των προϋπολογισμών σε εκείνες τις δραστηριότητες που δίνουν τα μεγαλύτερα οφέλη για τα χρήματα που ξοδεύονται σε σύγκριση με κάποιες άλλες.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, πραγματοποιήθηκε ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας του φαρμακευτικού σκευάσματος Atezolizumab (Tecentriq) σε σύγκριση με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία συνδυασμού καρβοπλατίνης και ετοποσιδης για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Η ανάλυση διεξήχθη από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας, χωρίς να συμπεριληφθούν ιδιωτικές δαπάνες και έμμεσα κόστη. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας εκτιμήθηκε το προσδόκιμο επιβίωσης (LYs) και τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Οι τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 0,473 για την πρόοδο της νόσου και 0,673 για την μη εξέλιξη της νόσου. Οι τιμές αντλήθηκαν από την αντίστοιχη μελέτη που έγινε στις Η.Π.Α (Kexun Zhou et al, 2019). Επιπλέον, κατά την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov με χρονικό ορίζοντα τους 240 μήνες, που συνάδει και καλύπτει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Το ετήσιο προεξοφλητικό επιτόκιο που χρησιμοποιήθηκε ήταν 3,5%. Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης προέκυψε ότι ο λόγος πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) ήταν 118.108,68 € ανά κερδισμένο QALY για όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενή, ποσό που βρίσκεται πάνω από το κατώφλι επιλογής για την Ελλάδα βάσει της σύστασης του ΠΟΥ.

Ωστόσο, κατά την μελέτη ευαισθησίας και πιο συγκεκριμένα μειώνοντας το κόστος φαρμάκου κατά 50% και 60%, ο δείκτης ICER έδειξε να είναι ευαίσθητος παίρνοντας τιμές ICER 69.610,25€ ανά κερδισμένο QALY και ICER 41.093,86 € ανά κερδισμένο QALY αντίστοιχα. Η μείωση της τιμής του φαρμάκου κατά 60% είναι μέσα στο κατώφλι αποδοχής συνεπώς με αυτή την μείωση η παρέμβαση γίνεται οικονομικά αποδοτική για την Ελλάδα.

4.2. Σύγκριση με άλλες μελέτες

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει τη σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας του Atezolizumab ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, το Atezolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και ετοποσίδη) συγκρινόμενο με χημειοθεραπεία μόνο ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα δεν θεωρείται οικονομικά αποδοτική επιλογή θεραπείας για την Ελλάδα με δεδομένη την παρούσα τιμή του φαρμάκου.

Εάν η τιμή αυτή μειωθεί η εν λόγω θεραπεία θα μπορούσε να αποτελέσει οικονομικά αποδοτική επιλογή. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία την ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας στην Πορτογαλία (Pinheiro B et al, 2020) όπου οι αναλύσεις ευαισθησίας καταδεικνύουν το Atezolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ως οικονομική αποδοτική επιλογή για το Εθνικό Σύστημα Υγείας στην Πορτογαλία.

Αντίστοιχα συμπεράσματα προέκυψαν και στην Σκωτία (Scottish Medicines Consortium, 2020) όπως και στο Ηνωμένο Βασίλειο (NICE, 2020).

Στις ΗΠΑ, ο συνδυασμός ατεζολιζουμάμπης, καρβοπλατίνης και ετοποσίδης δεν είναι οικονομικά αποδοτική επιλογή στη θεραπεία πρώτης γραμμής SCLC από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας στην Αμερική (K. Zhoua et al, 2019) καθώς ο δείκτης ICER βρέθηκε \$ 528.810 ανά QALY.

Αντίστοιχα συμπεράσματα προέκυψαν και στην Κίνα με ICER 489.013 \$ / QALY (Ling-Yu Li et al, 2019) όπως και στον Καναδά με ICUR είναι 474.333 \$ / QALY (pCODR, 2020) και στην Ιρλανδία (National centre for Pharmacoeconomics, 2020).

4.3. Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η μείωση της τιμής του φαρμάκου Atezolizumab δύναται να καταστήσει την παρέμβαση αυτή ως μια οικονομικά αποδοτική επιλογή και συνεπώς πιθανή την αποζημίωση του από το Εθνικό Σύστημα Υγείας. Καθώς όμως η τιμή του φαρμάκου υπολογίζεται βάσει αγορανομικής διάταξης σύμφωνα με τις τιμές των χωρών της Ευρωζώνης και δεδομένου ότι η τιμή της Ελλάδας είναι τιμή αναφοράς για τις υπόλοιπες χώρες, είναι εξαιρετικά δύσκολο η εταιρεία να ζητήσει μεγάλη μείωση στην τιμή του φαρμάκου στην Ελλάδα. Αυτό που προτείνεται είναι μια εμπιστευτική συμφωνία επιμερισμού κινδύνου (κλειστός προυπολογισμός) μεταξύ της εταιρείας που εμπορεύεται το φάρμακο και της Επιτροπής Διαπραγμάτευσης ώστε το φάρμακο να αποζημιώνεται στην τιμή που είναι οικονομικά αποδοτική για το Κράτος αφαιρώντας, όμως, την υποχρέωση καταβολής clawback.

Ακόμη ενώ η κλινική αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου μπορεί να είναι ίδια σε όλες τις χώρες του κόσμου, η διαχείριση του νοσήματος και το κόστος διαφοροποιούνται από χώρα σε χώρα. Συνεπώς, **χρειάζεται κάθε χώρα να κάνει τη δική της ανάλυση**, η οποία να ανταποκρίνεται στο περιβάλλον και τις κλινικές πρακτικές που ακολουθεί.

Συμπερασματικά, θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο ρόλος της οικονομικής αξιολόγησης είναι κομβικός, αφού μέσω αυτής μπορεί να επιταχυνθούν οι διαδικασίες υιοθέτησης μιας αποτελεσματικής παρέμβασης, ενώ αντίθετα να αποφευχθεί η χρήση μιας παρέμβασης που δεν φαίνεται να είναι χρήσιμη και αποτελεσματική συγκριτικά με το κόστος της.

Βάσει αυτού, η συστηματική χρήση των μεθόδων οικονομικής αξιολόγησης, μέσω της έρευνας και εφαρμογής αυτών, μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα στην λήψη ορθότερων αποφάσεων (Μέργος Γ, 2009). Συνεπώς, υπό αυτή την συνθήκη η οικονομική αξιολόγηση θα βοηθήσει ενεργά στη διαμόρφωση υψηλού επιπέδου υγείας για τον πληθυσμό, με παράλληλη κατανομή των πόρων προς τις πιο αποδοτικές παρεμβάσεις.

Είναι εύκολα αντιληπτό, επομένως, ότι η επένδυση στη φαρμακευτική καινοτομία σήμερα είναι εχέγγυο για έναν υγιή πληθυσμό και μία βιώσιμη οικονομία, αποδεικνύει υπεύθυνη στάση για την αντιμετώπιση νέων προκλήσεων και αποτελεί σημαντική παρακαταθήκη για την διασφάλιση ενός υψηλού επιπέδου υγείας για τις μελλοντικές γενιές. Μόνο με ξεκάθαρη στρατηγική και επένδυση στην καινοτομία η χώρα μας θα καταφέρει να δρέψει τα οφέλη της τεχνολογικής επανάστασης και να ανταποκριθεί στις προσδοκίες της κοινωνίας (Καρόκης, 2021).

Παράρτημα 1

ΔΕΛΤΙΟ ΤΙΜΩΝ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ (23-12-2020)

<https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/>

Προϊόν	ATC	Τιμή Παραγωγού	Χονδρική Τιμή	Λιανική Τιμή	Δραστική ουσία
CARBOSIN C/S.SOL.IN 150MG/15ML VIAL BTx1VIALx15ML	L01XA02	16,02	16,8	23,15	CARBOPLATIN
CARBOSIN C/S.SOL.IN 450MG/45ML VIAL BTx1 VIAL x45ML	L01XA02	48,79	51,18	65,11	CARBOPLATIN
ETOPOSIDE/PHARMACHEMIE SOL.INF 100MG/5ML VIAL BTx 1 VIAL x 5 ML	L01CB01	8,11	8,51	11,72	ETOPOSIDE
MEGAPLATIN SOL.INF 150MG/15ML VIAL BTx1VIALx15ML	L01XA02	16,28	17,08	23,53	CARBOPLATIN
CARBOPLATIN/HOSPIRA SOL.INF 150MG/15ML VIAL BT x 1 VIAL x 15 ML (σε φιαλίδιο διαφανές)	L01XA02	17,99	18,87	26	CARBOPLATIN
CARBOPLATIN/HOSPIRA SOL.INF 450MG/45ML VIAL BTx1VIALx45ML (σε φιαλίδιο διαφανές)	L01XA02	51,07	53,57	68,14	CARBOPLATIN
TECENTRIQ C/S.SOL.IN 1200MG/VIAL (20ML) 1 VIAL x 20ML	L01XC32	3871,97	3930,05	4249,17	ATEZOLIZUMAB
TECENTRIQ C/S.SOL.IN 840MG/VIAL (14ML) 1 VIAL x 14ML	L01XC32	2547,07	2585,28	2808,9	ATEZOLIZUMAB
CARBOPLAN SOL.INF 150MG/15ML VIAL BT x 1 VIAL x 15ML	L01XA02	16,73	17,55	24,19	CARBOPLATIN
CARBOPLAN SOL.INF 450MG/45ML VIAL BT x 1 VIAL x 45 ML	L01XA02	48,79	51,18	65,11	CARBOPLATIN

Παράρτημα 2

Βιοχημικές	Μοναδιαία Κόστη Εξετάσεων (€)
Αλβουμίνη ορού	4,00
Αλκαλική Φωσφατάση ALP	5,02
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C)	7,16
γ-GT	5,02
Κρεατίνη ορού	4,05
Τρανσαμινάσες αίματος εκάστη (SGPT-SGOT)	4,49
Οξαλοξική τρανσαμινάση (AST/SGOT)	4,49
Προσδιορισμός Na στο αίμα	5,22
Προσδιορισμός K στο αίμα	5,22
Ασβέστιο	4,05
Φώσφορος	5,22
Μαγνήσιο ορού	3,00
Προσδιορισμός γαλακτικής δεϋρογανάσης (LDH)	3,43
Προσδιορισμός στο αίμα χολερυθρίνης (BIL)	2,88
Ουρικό οξύ-Προσδιορισμός ουρικού οξέος στο αίμα	2,88
Προσδιορισμός σακχάρου αίματος - γλυκόζης (CL)	2,26
Ουρία - Προσδιορισμός ουρίας στο αίμα	2,26
Προσδιορισμός στο αίμα ολικών λευκωμάτων	5,22
Τριγλυκερίδια αίματος	4,49
Σύνολο: 80,36	

Αιματολογικές	
Γενική εξέταση αίματος (Αιμοσφαιρίνη - αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, αριθμός λευκών και τύπος αυτών, μετά προσδιορισμού αιματοκρίτου ΗΤ	2,88
Τ.Κ.Ε.- Εξέταση αίματος για ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών αιμοσφαιρίων	1,76
ΔΕΚ- Δικτυοερυθροκύτταρα	1,5
Φερριτίνη ορού	9,51
Σίδηρος ορού	3,43
Σύνολο: 19,08	
Καρδιολογικές	
Ηλεκτροκαρδιογράφημα	4,05
Υπερηχοκαρδιογράφημα	8,28
Σύνολο: 12,33	

Ιατρικές πράξεις ΕΟΠΥΥ,
<https://www.galinos.gr/web/drugs/main/lists/grhscodes>

Παράρτημα 3

Δαπάνη διαχείρισης Αναιμίας / Θρομβοπενίας 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού	
Παρεχόμενη Υπηρεσία	Δαπάνη (€)
Αιματολογικές εξετάσεις	19,08
Μετάγγιση αίματος	5,22
Ασκός αίματος	10,48 €
Ημερήσιο νοσήλιο	60
Συνολική δαπάνη	94,78

Δαπάνη διαχείρισης Ουδετεροπενίας/Λευκοπενίας/ Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων				
Φαρμακευτική αγωγή	Δοσολογία	Συνολική δόση /ημέρα	Δαπάνη ανά/ημέρα (€)	Συνολική δαπάνη (2 ημέρες) (€)
Filgrastim (G-CSF, αυξητικός παράγοντας)	48 MIU/0,8 ml/ημέρα	1 φιαλίδιο	34,93 €	69,86
Σ22Χ Άλλες νεοπλασματικές διαταραχές χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές (ΜΔΝ 2)				638
Συνολική δαπάνη				707,86

<https://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-draseis-gia-thn-ygeia/kwdikopoihseis/709-kleista->

[enopoihmena-noshlia-1](#)

Κλειστα ενοποιημένα νοσήλια (ΦΕΚ 946/27-03-2012)

Παράρτημα 4

Κόστη για PFS, PD

Ημερήσιο νοσήλιο	60€
Ακτινοθεραπεία	
Μαγνητική τομογραφία (MRI)	236,95€
Ηλεκτροκαρδιογράφημα(ECG)	5,22€
Αξονική τομογραφία (CT scan)	71.11€
Ακτινογραφίας (X ray) θώρακος	4.05€

<https://www.galinos.gr/web/drugs/main>

Παράρτημα 5

(Filgrastim) TEVAGRASTIM INJ.SO.INF 48MIU (480MCG/0,8ML PF.SYR) BTx1 PF.SYR με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης	Ex-factory 38,28 €, NT.34,93 €	FILGRASTIM
---	--------------------------------------	------------

<https://www.moh.gov.gr>

Παράρτημα 6 . Μοναδιαία δαπάνη ακτινοθεραπείας

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ	Δαπάνη Εκάστης ιατρικής πράξης	Δαπάνη ακτινοθεραπείας 30 συνεδριών
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΔΟΜΩΝ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	80	80,00
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΛΑΝΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΚΟΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ. ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΔΟΣΗΣ ΠΕΔΙΩΝ ΔΙΑΜΟΡΦΟΥΜΕΝΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΜΕΣΑΙΟΣ(ΟΓΚΟΜΕΤΡΙΚΗ IMRT)	450	450,00
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΜΙΑ ΠΕΡΙΟΧΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ, ΈΝΑ Ή ΔΥΟ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΠΕΔΙΑ, ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΟΚ, ΣΕ ΓΡΑΜΜΙΚΟ ΕΠΙΤΑΧΥΝΤΗ, ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΩΣ 10 MV (30 ΣΥΝΕΔΡΙΑΣ, ΡΙΖΙΚΗ)	70	2.100,00
Μέσος όρος Κόστους ακτινοθεραπείας		87,67

Πηγή: ΦΕΚ Β 2408/31-08-2012. ΥΑ Υ4α/48

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική Βιβλιογραφία

Αθανασάκης Κ., Η. Κυριόπουλος (2015), Βασικές Έννοιες και εισαγωγή στην Οικονομική Αξιολόγηση,

Αργυρίου Α., Π. Ρουσάκης, Ν. Παπαϊωάννου, Ο. Μπενιάτα, Π. Βίτσος, Ι. Κωστόπουλος, Ο. Τσιτσιλώνη, Π. Σαμαρά, Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου
ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(3):337-350

Βλαστός Φ, Θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα. Παρόν και μέλλον, Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ, Volume 17, Issue 3, 2004

Γείτονα, Μ., Παπανικολάου, Σ., Βανδώρου, Χ., Κυριόπουλος, Ι., (2006), Οικονομική Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας και η Ευρωπαϊκή της Διάσταση, Ελληνική Επιστημονική Εταιρεία Φαρμακοοικονομίας, Αθήνα

Γείτονα Μ., Μ. Χατζίκου, Δ. Λαμπρέλλη, Ι. Υφαντόπουλος, Κόστος υπηρεσιών υγείας, Ποιότητα και αποτελέσματα, Λεξικό όρων ISPOR (2017), Εκδόσεις Παπαζήση

Καρόκης Α., Κοντούδης Η., Μαραγκού Φ., Σουλιώτης Κ., Φαρμακευτική Πολιτική στην Ελλάδα από μακροοικονομική & μικροοικονομική σκοπιά, ο ρόλος της αξιολόγησης τεχνολογίας Υγείας, Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα 2020

Κοντιάδης Ξ, & Σουλιώτης Κ. Πολιτική φαρμάκου στην Ελλάδα σε συνθήκες οικονομικής κρίσης: Νομικές και Οικονομικές ενστάσεις, Εκδόσεις Παπαζήσης, Αθήνα 2017

Λιαρόπουλος Λ., Οργάνωση υπηρεσιών και συστημάτων υγείας, Αξιολόγηση της τεχνολογίας υγείας Α' Τόμος, Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα, 2007: 253-260

Μέργος Γ. , Κοινωνικό-οικονομική Αξιολόγηση Επενδύσεων και Πολιτικών, Εκδόσεις Γ. Μπένου, Αθήνα, 2009

Μορφονιός Α., Καιτελίδου, Μπαλτόπουλος Γ., Μυριανθεύς Π., Η διεθνής πρακτική της Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2013, 30(1):19-34

Μπαλταγιάννης Ν., Δ. Αναγνωστόπουλος, Το νέο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης TNM του καρκίνου του πνεύμονος (8η έκδοση), ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, ΤΟΜΟΣ 23ος – ΤΕΥΧΟΣ 1 - 2018

Παπαβασιλείου Κ., Ι. Κουβάρης, Κ. Γεννατάς, Δ. Βώρος (1991), Ογκολογία, Επιστημονικές Έκδόσεις «Γρηγόριος Κ. Παρισιανός»

Σουλιώτης Κ. Τεκμηριωμένη πολιτική υγείας: Μια πρόταση για την Ελλάδα, Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα 2019

ΦΕΚ Β 2408/31-08-2012. ΥΑ Υ4α/48

ΦΕΚ 1702/Β/01.08.2011

ΦΕΚ 946/27-03-2012- Κλειστά ενοποιημένα νοσήλια

Υ4α/οικ.28884/21-3-2012 (Υπουργείο Υγείας Υ4α/οικ.28884, 2012) «Στην έννοια του Κλειστού Ελληνικού Νοσηλίου (ΚΕΝ)

Ξένη Βιβλιογραφία

AJCC, A. J. (2017). AJCC Cancer Staging Manual (8 ed.). (M. B. Amin, & et al., Eds.) Springer International Publishing.

Akinleye A. and Z. Rasool «Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics», *Journal of Hematology & Oncology*, (2019) 12:92

Arriola E., Wheeler M., Galea I, Cross N., Maishman T., Hamid D., Stanton L., J. Cave, Geldart T., Mulatero C., Potter V., S. Danson, Pennella J. Woll, Richard Griffiths, L. Nolan, C. Ottensmeier, Outcome and Biomarker Analysis from a Multicenter Phase 2 Study of Ipilimumab in Combination with Carboplatin and Etoposide as First-Line Therapy for Extensive-Stage SCLC, *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 11 No. 9: 1511-1521

Bunn PA, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocytemacrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1632-1641.

Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: Where do we go from here? *Cancer* 2015; 121: 664–72.

Calles A., G. Aguado, C. Sandoval, R. Alvarez., The role of immunotherapy in small cell lung cancer, *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:961-976

Cho DC, Mahipal A, Dowlati A, Chow WA, Segal NH, Chung KY, et al. Safety and clinical activity of durvalumab in combination with tremelimumab in extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC). *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):8517.

Chung HC, Lopez-Martin JA, Kao SCH, Miller WH, Ros W, Gao B. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol*. 2018;15(36):8506.

E. Calvo, V. Moreno, M. Flynn, E. Holgado, M. E. Olmedo, M. P. Lopez Criado, C. Kahatt, J. A. Lopez-Vilar, M. Siguero, C. Fernandez-Teruel, M. Cullell-Young, A. Soto Matos-Pita & M. Forster, Antitumor activity of lurbinectedin (PM01183) and doxorubicin in relapsed small-cell lung cancer: results from a phase I study, *Annals of Oncology* 28: 2559–2566, 2017

Drummond M, O'Brien B, Stoddart G and Torrance G., *Methods for the economic evaluation of healthcare programs*. (2nd ed.) Oxford: Oxford University Press, 1997

Einhorn LH, Pennington K, McClean J. Phase II trial of daily oral VP-16 in refractory small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1990;17:32-35.

Facey K., Topfer La, Chan L., *Health Technology Assessment (HTA) glossary*, 1st ed.

International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Stockholm (Sweden), 2006:51

Facey K., Topfer La, Chan L., Heath Technology Assessment (HTA) glossary, 1st ed. International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Stockholm (Sweden), 2006:27

Früh M., D. De Ruyscher, S. Popat, L. Crinò, S. Peters & E. Felip, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6), Published online 27 June 2013, Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Furuse K, Kuboa K, Kawahara M, et al. Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer. *Oncology* 1996;53:169-172.

Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in SCLC. *J Natl Cancer Inst*. 1991. 83:855-61

Gadgeel SM, Ventimiglia J, Kalemkerian GP, Fidler MJ, Chen W, Sukari A, et al. Phase II study of maintenance pembrolizumab (pembro) in extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) patients (pts). *J Clin Oncol*. 2017; 35(15_suppl):8504.

Gaudreau P., J. Jack Lee, John V. Heymach, Don L. Gibbons, Phase I/II Trial of Immunotherapy With Durvalumab and Tremelimumab With Continuous or Intermittent MEK Inhibitor Selumetinib in NSCLC: Early Trial Report, *Clinical Lung Cancer*, July 2020

Gandhi L. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078–92.

Groen HJ, et al. , Paclitaxel and carboplatin in the treatment of small-cell lung cancer patients resistant to cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide: a non-cross-resistant schedule, *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):927-32,

Hirth R., Chernew M, Miller E, Fendrick A, Weissert W, Willingness to pay for a quality-adjusted life year: in search of a standard *Medical Decision Making*, 2000, 20, 332-342.

Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al, First line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer, *Supplementary Appendix*, *N Engl J Med* 2018; 379:2220-9

Horn L, A.S. Mansfield, A. Szczesna, L. Havel, M. Krzakowski, M.J. Hochmair, F. Huemer, G. Losonczy, M.L. Johnson, M. Nishio, M. Reck, T. Mok, S. Lam, D.S. Shames, J. Liu, B. Ding, A. Lopez-Chavez, F. Kabbinavar, W. Lin, A. Sandler,

and S.V. Liu, for the IMpower133 Study Group, *First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer, The New England Journal of Medicine, med* 379;23, 2018

Jassem J, Karnicka-Mlodkowska H, van Pottelsberghe C, et al. Phase II study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1720-1722.

Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1990; 8:1613-1617.

Kakolyris S, et al., Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in refractory small-cell lung cancer (SCLC): a multicenter phase II study, *Ann Oncol.* 2001 Feb;12(2):193-7

Kexun Zhoua, Jing Zhoua,, Jiaying Huang, Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy in the first-line treatment of extensive-stage small lung cancer, *Lung cancer* 130(2019) 1-4

Koopmanschap, M.A. and Rutten, F.F. (1993). Indirect costs in economic studies: confronting the confusion. *Pharmacoeconomics.* 4(6), 446-454

Jan P van Meerbeeck, Dean A Fennell, Dirk K M De Ruyscher, *Lancet* 2011; 378: 1741–55 ,Small-cell lung cancer

Laupacis, A. Feeny, D. Detsky, A. and Tugwell, P, 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*, 1992, 146, 473 -481

Ling-Yu Li, Hong Wang, Xiao Chen, Wen-Qian Li, Jiu-Wei Cui, First-line atezolizumab plus chemotherapy in treatment of extensive small cell lung cancer: a cost effectiveness analysis from China, *Chinese Medical Journal* 2019;132(23)

Mak DWS, Li S, Minchom A. Challenging the recalcitrant disease-developing molecularly driven treatments for small cell lung cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 2019;1990(119):132–50

Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1225- 1229.

Morgensztern D., Besse B., Greillier L., Santana-Davila R., Ready N., Hann C. L, B. S. Glisson, Farago A. F., Dowlati A., Rudin C. M., Sylvestre Le Moulec, Lally S., S.

Yalamanchili, Wolf J., Govindan R., Carbone D. P., Efficacy and Safety of Rovalpituzumab Tesirine in Third-Line and Beyond Patients with DLL3-Expressing, Relapsed/Refractory Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase II TRINITY Study, *Clin Cancer Res.* 2019 December 01; 25(23): 6958–6966

Morris S., Devlin N., D. Parkin, A. Spencer, (Ελληνική έκδοση, Κ. Αθανασάκης, Η. Κυριόπουλος), (2017), Η οικονομική ανάλυση στη φροντίδα υγείας, Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα

National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, Cost-effectiveness of atezolizumab (Tecentriq®) in combination with carboplatin and etoposide for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC), September 2020

National Institute for Health and Care Excellence 2020, Single Technology Appraisal Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer [ID1504]

O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5441-5447

Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of area under the plasmaconcentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3540- 3545.

Orfanos P., Castro AY, Quach C, Abstract PCN 180, PCN180 EQ-5D, Utility estimates from the Impower 133 trial of Tecentriq + carboplatin + etoposide vs. carboplatin + etoposide in first line extensive stage small cell lung cancer, *Value in Health*, November 2019

Owonikoko TK, Dahlberg SE, Sica GL, Wagner LI, Wade JL 3rd, Srkalovic G, et al. Randomized phase II trial of cisplatin and etoposide in combination with veliparib or placebo for extensive-stage small-cell lung cancer: ECOG-ACRIN 2511 study. *J Clin Oncol.* 2018;3(37):222–9.

Pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Recommendation for Atezolizumab for small cell lung cancer, January 30 2020

Patrick A. Ott, Elena Elez, Sandrine Hirt, Dong-Wan Kim, Anne Morosky, Sanatan Saraf, Bilal Piperdi, and Janice M. Mehnert, Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study, *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, VOLUME 35 • NUMBER 34 • DECEMBER 1, 2017

Pazdur R, Wagman L, Camphausen K, Hoskins W. Cancer Management: A multidisciplinary Approach. 12th ed. Norwalk, Connecticut: CMP Healthcare Media LLC;2009.

Pinar S. Bilir, Sarika Ogale, Cost of immunotherapy to treat first line extensive stage small cell lung cancer, Value in Health, May 2020, IQVIA, Genentech, Inc.,

Pinheiro B, Cardoso M, Lourenço F, Orfanos P, Castro AY, Celik H, Belleli R, Borges M, Silva Miguel L, Value in Health, Volume 23, Issue S2 (December 2020)

Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM, Dowlati A, Hann CL, Chiappori A, et al. Randomized, double-blind, phase ii study of temozolomide in combination with either veliparib or placebo in patients with relapsed-sensitive or refractory small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2018;36(23):2386–94.

Reck M, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. Ann Oncol. 2013; 24(1):75–83.

Reck, M., Luft, A., Szczesna, A., Havel, L., Kim, S.W., Akerley, W., et al., 2016. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung Cancer. J. Clin. Oncol. 34(November (31)), 3740–3748

Ragavan M., Das M., Lung Cancer (HA Wakelee and TA Leal, Section Editors), Published: 29 June 2020 Systemic Therapy of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer in the Era of Immunotherapy

Rebecca Y. Taya, David Heigenerb, Martin Reckc, Raffaele Califano, Immune checkpoint blockade in small cell lung cancer, Lung cancer 137 (2019) 31-37

Reck, M., Luft, A., Szczesna, A., Havel, L., Kim, S.W., Akerley, W., et al., 2016. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung Cancer. J. Clin. Oncol. 34(November (31)), 3740–3748

Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2019;380:1116–27.

Saito H, Takada Y, Ichinose Y, et al. Phase II study of etoposide and cisplatin with concurrent twice-daily thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited-disease small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology

Group 9902. J Clin Oncol 2006;24(33):5247-5252.

Santerre R. & S. Neun, Οικονομικά της Υγείας: Θεωρία, Προοπτική & Συστηματική Μελέτη (2012) (Γενική Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Ελληνική Έκδοση: Α. Βοζίκης και Μ. Κελέση-Σταυροπούλου), Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα

Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). Ann Oncol 2001;12(9):1231-1238.

Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. Br J Cancer 1998; 77:347-351.

Smyth JF, Smith IE, Sessa C, et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. Eur J Cancer 1994; 30A:1058-1060.

D. R. Spigel, D. Vicente, T. E. Ciuleanu, S. Gettinger, S. Peters,, L. Horn,C. Audigier-Valette, N. Pardo Aranda,O. Juan-Vidal, Y. Cheng, H. Zhang, M. Shi, A. Luft, J. Wolf, S. Antonia, K. Nakagawa, J. Fairchild, C. Baudelet, D. Pandya, P. Doshi, H. Chang & M. Reck, Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331, Annals of Oncology, Volume 32, Issue 5, 2021

Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensivestage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial. J Clin Oncol 2011;29:2215-222

Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 1999;340(4):265-271.

von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17(2):658-667.

Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. Anticancer Res 2006; 26:777-781.

Yang et al., Journal of Hematology & Oncology, Emerging therapies for small cell lung cancer (2019) 12:47

Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. Cancer

chemotherapy reports Part 3. 1973;4(2):31-42.

Διαδίκτυο

A.C.S. (2019). Lung Cancer. Early Detection, Diagnosis, and Staging. *Ανάκτηση 5 30, 2020, από American Cancer Society:*
<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8705.00.pdf>

<https://www.galinos.gr/web/drugs/main>

<https://www.galinos.gr/web/drugs/main/lists/grhscodes> _ Ιατρικές πράξεις ΕΟΠΥΥ

www.esdy.edu.gr/?page=karkinospnevmonakentra

https://el.wikipedia.org/wiki/Καρκίνος_του_πνεύμονα#Μικροκυτταρικό_καρκίνωμα_το_υ_πνεύμονα

<https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/>

<https://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-drasesis-gia-thn-ygeia/kwdikopoihseis/therapeytika-prwtokolla-syntagografhshs/diagnwstika-kai-therapeytika-prwtokolla-syntagografhshs/5415-diagnwstika-kai-therapeytika-prwtokolla-syntagografhshs-neoplasiwn>, Θεραπευτικό πρωτόκολλο συνταγογράφησης καρκίνου του πνεύμονα, Υπουργείο υγείας, ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2019

https://www.iatrikionline.gr/Respiratory_55/05.pdf (Το νέο σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>, ΠΧΠ tecentriq

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_el, ΠΧΠ carboplatin

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/vepesid-article-30-referral-annex-iii_en.pdf

<https://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-drasesis-gia-thn-ygeia/kwdikopoihseis/709-kleista-enopoihmena-noshlia-1>

www.scottishmedicines.org.uk, atezolizumab 1,200 mg concentrate for solution for infusion (Tecentriq®), Published 09 November 2020

<https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq>

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta638/evidence> , NICE, Final appraisal determination Committee papers, 1 July 2020

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer. V. 1.2018. Available at http://nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc. Assessed: Nov 2017.

www.pneumon.org/el_GR/september-december-2004-vol-17-issue-3/newsid789/150/showfulltext789/1, Θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα. Παρόν και μέλλον. | Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ - Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία

<https://www.webmd.com/lung-cancer>