



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Διοίκηση Οικονομικών Μονάδων  
(ΔΟΜ)»  
με κατεύθυνση την "Οικονομία  
και Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας"**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ανάλυση Κόστους Αποτελεσματικότητας:  
Καρκίνος του Πνεύμονα στην Ελλάδα**

Μαυρογιάννης Γεράσιμος

Υφαντόπουλος Ιωάννης

ΑΘΗΝΑ, Ιούλιος 2019

© Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2018

Η παρούσα Εργασία καθώς και τα αποτελέσματα αυτής, αποτελούν συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του φοιτητή, ο καθένας από τους οποίους έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης, αναπαραγωγής και αναδιανομής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και το συγγραφέα της Εργασίας καθώς και το όνομα του ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε.



**Ανάλυση Κόστους Αποτελεσματικότητας:  
Καρκίνος του Πνεύμονα στην Ελλάδα**

Μαυρογιάννης Γεράσιμος

Επιβλέπων Καθηγητής:

Ιωάννης Υφαντόπουλος

Καθηγητής Οικονομικών της Υγείας, Κοινωνικής Πολιτικής και Διοίκησης  
Τμήμα Πολιτικής Επιστήμης και Δημόσιας Διοίκησης- ΕΚΠΑ

Αθήνα, Ιούλιος 2019

*Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας μου θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν, ο καθένας με διαφορετικό τρόπο στην υλοποίησή της.*

*Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Ιωάννη Υφαντόπουλο για την επιστημονική συνεργασία και βοήθειά του που πρόθυμα μου προσέφερε παρά το επιβαρυνμένο πρόγραμμά του όπως και για τη συμβολή και για τις κατευθυντήριες οδηγίες που μου έδινε κατά την εκπόνηση της εργασίας.*

*Τέλος περισσότερο από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου που παρά τις δύσκολες στιγμές που περάσαμε και τον κοινό χρόνο που στερηθήκαμε, η υποστήριξη, η συμπαράσταση και η υπομονή τους, μου έδιναν το κουράγιο και τη δύναμη να συνεχίσω για να ολοκληρώσω τον στόχο μου.*

*Αφιερώνεται στο πατέρα μου που έφυγε νωρίς*

## Περίληψη

Η συγκεκριμένη εργασία αποτελείται από δύο μέρη, ένα θεωρητικό επισκόπησης και ένα εμπειρικό μέσω του οποίου καταλήξαμε σε συγκεκριμένα αποτελέσματα και συμπεράσματα. Ο καρκίνος του πνεύμονα και πιο συγκεκριμένα ο Μη πλακώδης Μη Μικροκυτταρικός καρκίνος του Πνεύμονα είναι ο πιο συχνά εμφανιζόμενος καρκίνος του πνεύμονα και σχετίζεται με σημαντική θνησιμότητα. Σύμφωνα με την κλινική μελέτη Checkmate 057, το Nivolumab κατέδειξε βελτίωση στην συνολική επιβίωση OS ασθενών με προχωρημένο/μεταστατικό Μη πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό καρκίνο του Πνεύμονα μετά από χημειοθεραπεία. Το φαρμακευτικό σκεύασμα Nivolumab έχει πρόσφατα εγκριθεί σε αρκετές χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας. Το NICE συστήνει την χρήση του Nivolumab για τον Μη Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό καρκίνο του Πνεύμονα υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Σκοπός της ανάλυσης αυτής αποτελεί η εκτίμηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας του Nivolumab σε σύγκριση με το Docetaxel ως δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς που πάσχουν από προχωρημένο/μεταστατικό Μη πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό καρκίνο του Πνεύμονα στην Ελλάδα, από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov. Το μοντέλο επιβίωσης αποτελείται από τρεις καταστάσεις υγείας, χωρίς εξέλιξη της ασθένειας PFS, με πρόοδο της νόσου PD και θάνατο. Ο πληθυσμός ενδιαφέροντος ήταν ενήλικες 62 ετών με προχωρημένο/μεταστατικό Μη πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό καρκίνο του Πνεύμονα που προηγουμένα είχαν δεχτεί χημειοθεραπεία. Τα στοιχεία και τα δεδομένα που χρησιμοποιήσαμε στη παρούσα εργασία αντλήθηκαν από την ελληνική και τη διεθνή βιβλιογραφία.

Το μοντέλο ακολούθησε μία υποθετική ομάδα ασθενών από την αρχή λήψης της θεραπείας έως το θάνατο με κύκλους του ενός μηνός. Δεδομένα και πιθανότητες για το PFS και OS εξήχθησαν από τη κλινική μελέτη αναφοράς (Checkmate 057) ενώ έγινε γενίκευση των αποτελεσμάτων για περίοδο εξήντα μηνών η οποία καλύπτει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών αυτών (lifetime analysis). Το κλινικό αποτέλεσμα συσχετίστηκε με την ποιότητα ζωής και το κόστος εκτιμήθηκε με τον συνδυασμό χρήσης πόρων και μοναδιαίας τιμής σύμφωνα με τις κρατικές τιμές αποζημίωσης. Το κόστος και η αποτελεσματικότητα υπολογίστηκαν ανά ασθενή, σε κάθε κατάσταση υγείας για κάθε κύκλο του μοντέλου..

## **Λέξεις – Κλειδιά**

Μη πλακώδης Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα, οικονομική αξιολόγηση, αξιολόγηση τεχνολογίας υγείας, κόστος αποτελεσματικότητα, ICER, Nivolumab, Docetaxel.

## **Abstract**

This work consists of two parts, a theoretical overview and an empirical one through which we have achieved concrete results and conclusions. Lung cancer, and more specifically Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer is the most frequently occurring lung cancer and is associated with significant mortality. According to the clinical study Checkmate 057, Nivolumab demonstrated an improvement in the overall survival of OS patients with advanced / metastatic Non-squamous Non-Microvascular Lung Cancer following chemotherapy. Nivolumab has recently been approved in several countries, including Greece. NICE recommends the use of Nivolumab for Non-Plaque Non-Small Cell Lung Cancer under certain conditions. The purpose of this analysis is to evaluate the cost and efficacy of Nivolumab compared to Docetaxel as a second line of treatment in patients with advanced / metastatic Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer in Greece from the perspective of the National Health System. The Markov model was used in the analysis. The survival model consists of three health states, no progression of PFS disease, progression of PD disease and death. The population of interest was 62 years of age with advanced / metastatic Non-squamous Non-Microvascular Lung Cancer who had previously received chemotherapy. The data and data we used in this study were derived from Greek and international literature.

The model followed a hypothetical group of patients from the beginning of treatment to death with one-month cycles. Data and probabilities for PFS and OS were derived from the clinical study (Checkmate 057), and the results for a sixty-month lifetime lifetime coverage of these patients were generalized. The clinical outcome was associated with the quality of life and the cost was estimated by combining use of resources and unit price according to state compensation rates. Cost and effectiveness were calculated per patient, in each health state for each cycle of the model.

## **Keywords**

Non squamous NSCLC, economic evaluation, cost effectiveness, ICER, Nivolumab, Docetaxel, Health Technology assessment

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	v
Abstract .....	vii
Περιεχόμενα.....	viii
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων .....	ix
Κατάλογος Πινάκων .....	x
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xi
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	1
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	5
ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ .....	6
1 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup> ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΥΓΕΙΑΣ .....	6
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
1.2 Αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας.....	7
1.3 Μέθοδοι στην Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας.....	15
1.4 Η Επίδραση της ΑΤΥ στη διαμόρφωση πολιτικής υγείας .....	16
1.5 Η εφαρμογή της ΑΤΥ στην Ελλάδα.....	17
2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup> ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ .....	19
2.1 Οικονομική Ανάλυση.....	19
3 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup> ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....	23
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	23
3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία για το καρκίνο στην Ελλάδα και την Ευρώπη.....	24
3.3 Είδη καρκίνου του πνεύμονα .....	29
3.3.1 Ο Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα (ΜΚΠ).....	30
3.3.2 Ο Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα (ΜΜΚΠ).....	30
ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ - ΕΡΕΥΝΑ .....	31
4 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 <sup>ο</sup> Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας .....	31
4.1 Σκοπός .....	31
4.2 Δεδομένα και μέθοδος.....	31
4.2.1 Κλινική δοκιμή Checkmate-057 .....	32
4.2.2 Ασφάλεια και παρενέργειες φαρμάκου.....	34
4.3 Μεθοδολογία μελέτης και μοντέλο Ανάλυσης.....	35
4.4 Εκτίμηση Κλινικής Αποτελεσματικότητας.....	37
4.5 Εκτίμηση του κόστους των θεραπειών .....	41
4.5.1 Κόστος απόκτησης και χορήγησης θεραπείας φαρμάκου .....	42
4.5.2 Κόστος Παρακολούθησης.....	43
4.5.3 Κόστος διαχείρισης της νόσου, στα στάδια PS και PD .....	44
4.5.4 Κόστος Διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών .....	45
4.5.5 Εκτίμηση του δείκτη ICER .....	47
5 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 <sup>ο</sup> ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	50
5.1 Συζήτηση.....	50
5.2 Συμπεράσματα .....	51
Βιβλιογραφία .....	52
Παράρτημα Α: «Βιοχημικές εξετάσεις και μοναδιαία δαπάνη εξετάσεων».....	60
Παράρτημα Β: «Δαπάνες παρεχόμενης υπηρεσίας» .....	61



## Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εικόνα 2.1 Επίπεδο κόστους-αποτελέσματος. Πηγή: (Simoens., S, 2009).....	20
<b>Εικόνα 3.1 Εκτιμώμενος αριθμός νέων Περιπτώσεων καρκίνου στην Ελλάδα το έτος 2025, Πηγή: Globocan 2012 .....</b>	<b>26</b>
<b>Εικόνα 3.2 Εκτιμώμενος αριθμός και ποσοστό θανάτων από καρκίνο στην Ελλάδα το έτος 2035, Πηγή: Globocan 2012 .....</b>	<b>27</b>
Εικόνα 3.3 Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιπτώσεων καρκίνου στην Ευρώπη ανά κατηγορία το 2018 Πηγή: Globocan, 2012 .....	28
3.4 Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιπτώσεων καρκίνου στην Ελλάδα το 2018 Πηγή: Globocan 2012 .....	28
<b>Εικόνα 4.2 Καμπύλη Kaplan Meier PFS Επιβίωση δίχως εξέλιξη της νόσου κλινικής δοκιμής Checkmate-057. ΠΗΓΗ: Borghaei et al.,2015 .....</b>	<b>33</b>
Εικόνα 4.1 Καμπύλη Kaplan Meier OS Συνολική Επιβίωση κλινικής δοκιμής Checkmate-057, Πηγή: Borghaei et al.,2015.....	33

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 3.1 Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιστατικών καρκίνου του πνεύμονα στην Ελλάδα, τα έτη 2025 και 2035, GLOBOCAN 2012.....	25
Πίνακας 3.2 Εκτιμώμενος αριθμός θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα τα έτη 2025 και 2035. Πηγή: Globocan 2012 .....	27
Πίνακας 4.1 Παρενέργειες συσχετιζόμενες με τις θεραπείες Docetaxel και Nivolumab αναφερόμενες σε ποσοστό ασθενών μεγαλύτερο του 5%, ΠΗΓΗ: Borghaei et al., 2015 .35	
Πίνακας 4.2 Αθροιστικές Πιθανότητες ασθενών OS για κάθε μήνα παρακολούθησης από την Καμπύλη Kaplan Meier OS. ΠΗΓΗ: Borghaei et.al, 2015.....	38
Πίνακας 4.3 Αθροιστικές Πιθανότητες ασθενών PFS για κάθε μήνα παρακολούθησης από την Καμπύλη Kaplan Meier PFS .....	39
Πίνακας 4.4 Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας της θεραπείας Παρέμβασης.....	40
Πίνακας 4.5 Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας της θεραπείας Ελέγχου .....	41
Πίνακας 4.6 Τιμές χρησιμότητας .....	41
Πίνακας 4.7 Κόστος απόκτησης φαρμάκων .....	43
Πίνακας 4.8 Δαπάνη χορήγησης θεραπείας.....	43
Πίνακας 4.9 Δαπάνη Παρακολούθησης ασθενή στις καταστάσεις υγείας PF και PD .....	44
Πίνακας 4.10 Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PF, Πηγή: NICE, 2015 ....	45
Πίνακας 4.11 Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PD, Πηγή: NICE, 2015 ...	45
Πίνακας 4.12 Δαπάνη διαχείρισης Ανεπιθύμητων ενεργειών(ΑΕ), Πηγή: Borghaei et al., 2015-2018 .....	46
Πίνακας 4.13 Συνολικό Κόστος Δαπάνη θεραπείας Nivolumab.....	46
Πίνακας 4.14 Συνολικό Κόστος Δαπάνη θεραπείας Docetaxel .....	46
Πίνακας 4.15 Αποτελέσματα Βασικής Ανάλυσης.....	47

## **Συντομογραφίες & Ακρωνύμια**

AHTDP	Alberta Health Technologies Decision Process
BMS	Bristol-Myers Squibb
CEA	Cost Effectiveness Analysis
CUA	Cost Utility Analysis
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicine Agency
ERG	Evidence Review Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
ISPOR	International Society Pharmacoeconomics and Outcome research
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for health and Care Excellence
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results program
STA	Single Technology Appraisal
WHO	World Health Organization
ΕΟΠΥΥ	Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας
ΜΜΚΠ	ΜΗ Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα
ΜΚΠ	Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα
ΑΤΥ	Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Είναι γεγονός, ότι ο μη μικρο-κυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί μια από τις βασικότερες αιτίες θανάτου τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες σε όλες τις ανεπτυγμένες κοινωνίες του Δυτικού κόσμου και είναι αποκλειστικά υπεύθυνος για το 80% περίπου του συνόλου των καρκινοπαθών ασθενών. Επιπρόσθετα, χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά επιπολασμού (prevalence), αποτελεί έναν από τους βασικότερους παράγοντες νοσηρότητας (morbidity), ενώ παράλληλα σχετίζεται με υψηλό υγειονομικό κόστος. Όσον αφορά, τη θεραπευτική αγωγή η αφαίρεση του όγκου θεωρείται η καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση ενώ, ένα μόνο μέρος των ασθενών μπορεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση. Η συστηματική χημειοθεραπεία αποτελεί τη καλύτερη εναλλακτική δυνατότητα καθώς αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης. Οι κάθε μία από τις παρεμβάσεις σχετίζεται με υψηλό και διαφορετικό κόστος περίθαλψης, διαφορετική τοξικότητα (toxicity) και διαφορετικά ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία (response rates) (Φραγκουλάκης Β.,2012).

Η αποτίμηση της οικονομικής επιβάρυνσης των εναλλακτικών παρεμβάσεων είναι ιδιαίτερα σημαντική για το Σύστημα Υγείας τόσο από τη πλευρά του ασθενούς όσο και από τη πλευρά της κοινωνίας. Η συστηματική σύγκριση μεταξύ εναλλακτικών θεραπειών (εναλλακτικών τεχνολογιών υγείας) ονομάζεται οικονομική αξιολόγηση (economic evaluation) και αποτελεί θα λέγαμε την αποτελεσματικότερη και πιο αξιόπιστη συστηματική προσέγγιση κατά τη διαδικασία λήψης ορθών αποφάσεων για το καταμερισμό των πόρων υγείας.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να τονίσουμε ένα φλέγον ζήτημα το οποίο προκύπτει κατά την εφαρμογή της μεθόδου το οποίο βρίσκει τις ρίζες του στο φαινόμενο αποκοπής ορισμένων ασθενών, για τους οποίους δεν υπάρχουν ολοκληρωμένα στοιχεία τόσο για τη πρόοδο της νόσου όσο και για τις δαπάνες που σχετίζονται με την παρέμβαση. Το συγκεκριμένο φαινόμενο, οφείλεται στο γεγονός ότι ορισμένοι ασθενείς "χάνονται" κατά την παρακολούθηση, είτε δεν δέχονται την περαιτέρω συμμετοχή, είτε μετακινούνται σε μια γεωγραφική περιοχή η οποία δεν καλύπτεται από το πρωτόκολλο μιας κλινικής δοκιμής. Επιπρόσθετα, η αποκοπή πραγματοποιείται διότι οι κλινικές μελέτες της ογκολογίας έχουν συνήθως περιορισμένο χρονικό ορίζοντα, ενώ παράλληλα το συμβάν που

ενδιαφέρει τους ερευνητές όπως για παράδειγμα η επανεμφάνιση του όγκου ενδέχεται να συμβεί μετά το τέλος της μελέτης.

Στη συγκεκριμένη περίπτωση αποκοπής, οι ασθενείς βρίσκονται ή θεωρούνται ακόμα ενεργοί τόσο ως προς τη παραγωγή οφέλους από τη θεραπευτική παρέμβαση (intervention) και τη συνεισφορά τους στη συνολική συνάρτηση ευημερίας της κοινωνίας (utility function), όσο και ως προς την επιβάρυνση που έχουν από την κατανάλωση υγειονομικών πόρων για το Εθνικό σύστημα υγείας. Το μέγεθος του προβλήματος διογκώνεται διότι η σχετική βιβλιογραφία έχει αποδείξει ότι η συσχέτιση μεταξύ των δαπανών για τη περίθαλψη του ασθενούς και του χρόνου επιβίωσης δεν είναι ανάλογη του χρόνου, ενώ αντίθετα το κυριότερο και σημαντικότερο κόστος περίθαλψης πραγματοποιείται στο τέλος της ζωής των ασθενών και δεν αποτελεί μέρος του πεδίου παρατήρησης του ερευνητή.

Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω παρατηρούμε ότι ο υπολογισμός του κόστους και του οφέλους που προκύπτει από μία θεραπευτική παρέμβαση στο τέλος της κλινικής μελέτης είναι παραπλανητικός και δεν αποτυπώνει το αληθινό κλινικό όφελος ανά νομισματική μονάδα (Φραγκουλάκης Β., 2012). Σε αυτή τη περίπτωση, τα λανθασμένα δεδομένα οδηγούν αυτούς που ασκούν πολιτική δημόσιας υγείας σε μη ακριβή συμπεράσματα σχετικά με τη μεγιστοποίηση της αξίας από την επένδυση.

Μέχρι τώρα ο προσδιορισμός του λόγου κόστους-αποτελεσματικότητας υπολογιζόταν με πολλές και διάφορες μεθόδους κάθε μια από τις οποίες βέβαια είχε τις δικές της μεθοδολογικές αδυναμίες. Ο υπολογισμός αυτός όμως έχει ως αποτέλεσμα τη δυνατότητα αποτίμησης της αξίας ενός κερδισμένου έτους ζωής (Life Year Gained-LYG) ανάλογα με τη θεραπεία. Επειδή δεν είναι γενικά γνωστή η οριακή διάθεση προς πληρωμή (willingness to pay) για την αγορά ενός LYG, η αποτύπωση των αποτελεσμάτων μεταξύ ανταγωνιστικών παρεμβάσεων εμφανίζονταν μέσω της καμπύλης αποδοχής (acceptability curve). Η συγκεκριμένη καμπύλη υπολόγιζε τη πιθανότητα μια παρέμβαση να είναι αποτελεσματικότερη συγκριτικά με μια εναλλακτική, έχοντας ως βασικό κριτήριο την οριακή διάθεση προς πληρωμή ανάλογα με τον πληθυσμό στον οποίο αναφέρεται, την επιβάρυνση των ταμείων και τον χρονικό ορίζοντα (Φραγκουλάκης Β., 2012).

Ο υπολογισμός αυτής της καμπύλης βασίζεται στην υπόθεση των σταθερών αποδόσεων κλίμακας σύμφωνα με την εκτίμηση του ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio). Σύμφωνα με την συγκεκριμένη προσέγγιση, ένας ICER υπολογίζεται με βάση το λόγο του κόστους καθώς και του αποτελέσματος, χωρίς, να διαφοροποιεί για το επιπρόσθετο

όφελος που προκύπτει από μία καινοτόμο θεραπεία και από το αντίστοιχο κόστος. Σύμφωνα λοιπόν με τη συγκεκριμένη θεωρία παρατηρήθηκε ότι όλα τα σημεία των τεταρτημορίων που προσδιορίζουν την ευθεία της αδιαφορίας μεταξύ κόστους και οφέλους είναι το ίδιο ικανοποιητικά παραβλέποντας έτσι: α) τον εισοδηματικό περιορισμό που αντιμετωπίζουν τα συστήματα υγείας, γεγονός το οποίο οφείλεται κατά κύριο λόγο στο νόμο της ανεπάρκειας σύμφωνα με τον οποίο κανένα υγειονομικό σύστημα δεν έχει αρκετούς πόρους ώστε να μπορέσει να εξασφαλίσει πλήρη υγεία και να ικανοποιήσει τις ανάγκες των πολιτών της, β) τις φθίνουσες οριακές αποδόσεις χρησιμότητας που προκύπτουν για τον ασθενή από μια θεραπεία η οποία προσφέρει πολύ μικρότερο οριακό όφελος. Προκειμένου λοιπόν να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα τέθηκε σε εφαρμογή ένα διαφορετικό είδος οικονομικής ανάλυσης: της ανάλυσης του προϋπολογισμού. Λόγω όμως της μεθοδολογικής ασυνέπειας μεταξύ των δύο μεθόδων τα αποτελέσματα είναι συνήθως ασαφή και πολλές φορές αντικρουόμενα.

Τέλος, Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας (ΑΤΥ) αποτελεί βασικό εργαλείο για την υποστήριξη των βασικών λειτουργιών ενός αποτελεσματικού συστήματος υγείας. Η έρευνα και η τεχνολογία αποτελούν ισχυρά θεμέλια και συμβάλουν με καθοριστικό τρόπο όχι μόνο στην εισαγωγή αλλά και στη διάχυση νέων τεχνολογιών υγείας με στόχο τη βελτίωση της υγείας των πληθυσμών μέσω αποτελεσματικότερων συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Αν και έχει αποδειχθεί πολλές φορές ότι οι τεχνολογικές καινοτομίες δεν έχουν κάποιο πραγματικό όφελος για την υγεία των πολιτών παρά όλα αυτά η υγειονομική περίθαλψη και τα συστήματα υγείας γενικότερα μπορούν να επωφεληθούν σε μεγάλο βαθμό από τη συνεχή ανάπτυξη της τεχνολογίας. Τεχνολογίες στις οποίες έχει αποδειχθεί η χρησιμότητα και η αποτελεσματικότητα τους αποτελούν σημαντική πρόκληση για όλα τα συστήματα υγείας.

Οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων στα συστήματα υγείας τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες διερωτώνται συνεχώς με ποιό τρόπο θα αντιμετωπίσουν τις έντονες προκλήσεις οι οποίες παρουσιάζονται (αποτελεσματικότερη παροχή υγειονομικής φροντίδας) σε μια εποχή περιορισμένων πόρων γενικότερα και ειδικότερα στο τομέα της υγείας. Για τη βελτιστοποίηση και την αποτελεσματικότερη παροχή υγειονομικής περίθαλψης με τους διαθέσιμους πόρους, είναι αναγκαίο να προωθηθούν οι πλέον αποδοτικές και αποτελεσματικές τεχνολογίες υγείας λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο οικονομικά και οργανωτικά αλλά κυρίως κοινωνικά και ηθικά ζητήματα. Η Αξιολόγηση τεχνολογίας Υγείας στοχεύει όχι αποκλειστικά αλλά κατά κύριο λόγο στην ενημέρωση

της πολιτικής υγείας και σε όσους λαμβάνουν σημαντικές αποφάσεις (decision makers) για θέματα τεχνολογίας υγείας.

Η ορθή και αποτελεσματική διοίκηση, η χρηματοδότηση και η αποτελεσματική συνεργασία με όλους τους εμπλεκόμενους φορείς και οι δυνατότητες του ανθρώπινου δυναμικού αποτελούν ορισμένους από τους βασικούς παράγοντες για την εισαγωγή της Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναδυόμενες οικονομίες. Τέλος, οι οργανισμοί που ειδικεύονται στην Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι των συστημάτων υγείας καθώς εντοπίζουν και προωθούν αποτελεσματικές και πολλά υποσχόμενες τεχνολογίες οι οποίες μπορούν να τονώσουν τη καινοτομία στα συστήματα υγείας.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η συγκεκριμένη εργασία αποτελείται από δύο μέρη, ένα θεωρητικό επισκόπησης και ένα εμπειρικό μέσω του οποίου καταλήξαμε σε συγκεκριμένα αποτελέσματα και συμπεράσματα.

Για το πρώτο μέρος διεξήχθη μελέτη συστηματικής βιβλιογραφικής επισκόπησης δευτερογενών και πρωτογενών πηγών όπως συλλέχθηκαν από επιστημονικά άρθρα, περιοδικά και φυσική βιβλιογραφία όπως παρατίθεται στο τέλος.

Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση στη διαθέσιμη έντυπη Ελληνική και ξένη βιβλιογραφία καθώς και στην ηλεκτρονική βιβλιογραφία, σε επίσημες δημοσιεύσεις της Ελληνικής Στατιστικής Υπηρεσίας, του Ιδρύματος Οικονομικών και Βιομηχανικών Ερευνών, σε έγκυρες βάσεις δεδομένων όπως, Heal link, Medline, Scopus, Pubmed καθώς και σε επίσημες εκδόσεις του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ), του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και της Παγκόσμιας Τράπεζας Δεδομένων με τη βοήθεια λέξεων κλειδιών.

Για την επιτυχή ολοκλήρωση του δεύτερου μέρους χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη κλινική μελέτη Checkmate057. Επιπλέον, στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov. Το μοντέλο επιβίωσης αποτελείται από τρεις καταστάσεις υγείας, χωρίς εξέλιξη της ασθένειας PFS, με πρόοδο της νόσου PD και θάνατο. Το μοντέλο ακολούθησε μία υποθετική ομάδα ασθενών από την αρχή λήψης της θεραπείας έως το θάνατο με κύκλους του ενός μηνός. Δεδομένα και πιθανότητες για το PFS και OS εξήχθησαν από τη κλινική μελέτη αναφοράς (Checkmate 057). Το κλινικό αποτέλεσμα συσχετίστηκε με την ποιότητα ζωής και το κόστος εκτιμήθηκε με τον συνδυασμό χρήσης πόρων και μοναδιαίας τιμής σύμφωνα με τις κρατικές τιμές αποζημίωσης. Το κόστος και η αποτελεσματικότητα υπολογίστηκαν ανά ασθενή, σε κάθε κατάσταση υγείας για κάθε κύκλο του μοντέλου.



## **ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ**

# **1 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΥΓΕΙΑΣ**

## **1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι καλύτερες συνθήκες διαβίωσης, οι νέες τεχνολογίες και οι σύγχρονες παρεχόμενες υπηρεσίες φροντίδας υγείας έχουν βελτιώσει σημαντικά τη ποιότητα ζωής του πληθυσμού, ενώ παράλληλα έχουν αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης (Τσελέπη Χ., 2000). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό για την υγεία (WHO,2014) οι μη μεταδιδόμενες ασθένειες(MMA)όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η άνοια και ο καρκίνος αποτελούν τις βασικότερες και κυριότερες αιτίες νοσηρότητας της σύγχρονης εποχής. Οι σύγχρονες ασθένειες επιβαρύνουν τον ασθενή, την οικογένεια, την κοινωνία (Hayman J et al,2001), και την οικονομία, ενώ αποτελεί παράλληλα πρόκληση για το κοινωνικό κράτος (WHO,2014). Οι χαμηλοί ρυθμοί οικονομικής ανάπτυξης και η ταχεία ανάπτυξη νέων τεχνολογιών σε συνδυασμό με τη γήρανση του πληθυσμού ασκούν αυξανόμενες πιέσεις στις δαπάνες για τη φροντίδα υγείας (OECD,2017).

Τόσο η επιστήμη όσο και η έρευνα έχουν συμβάλει ουσιαστικά στην ανάπτυξη της ιατρικής βιομηχανίας με την παραγωγή νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων, τεχνολογιών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων που στόχο έχουν τη βελτιστοποίηση και μεγιστοποίηση των αποτελεσμάτων προς όφελος της υγείας (ANDERSON G., STEINBERG E., 1994)

Οι ασθενείς επιδιώκουν τη πρόσβαση στις νέες και βελτιωμένες τεχνολογίες για τη βελτίωση της υγείας και της ποιότητας της ζωής τους, οι ιατροί αναζητούν τις θεραπείες εκείνες οι οποίες θα φέρουν τα βέλτιστα αποτελέσματα για τους ασθενείς και οι βιομηχανίες της υγείας επιδιώκουν την ανάπτυξη του κύκλου των εργασιών τους καθώς και τη χρήση των προϊόντων τους από τους ασθενείς και τις υπηρεσίες υγείας. Οι προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι χώρες διεθνώς αφορούν τόσο τη κάλυψη των αναγκών υγείας του πληθυσμού με περιορισμένους προϋπολογισμούς όσο και την επιλογή των αποτελεσματικότερων υγειονομικών παρεμβάσεων μέσα από πλήθος τεχνολογιών υγείας. Τα υγειονομικά συστήματα λοιπόν καλούνται να διασφαλίσουν με περιορισμένους πόρους τη πρόσβαση σε αποτελεσματικές και καινοτόμες ιατρικές τεχνολογίες.

Η Ευρωπαϊκή επιτροπή και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO,2015) προτείνουν την Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας (ΑΤΥ) ως ένα εργαλείο χάραξης πολιτικής υγείας βασισμένη σε αξιόπιστα στοιχεία. Οι τεχνολογίες δύναται να αξιολογηθούν σε διαφορετικές διαστάσεις: της ασφάλειας, της κλινικής αποτελεσματικότητας, της οικονομικής αποδοτικότητας, της ηθικής και της κοινωνικής ευαισθησίας. Τέλος, η χρήση των οικονομικών αναλύσεων συντελούν στην αναγνώριση των αποτελεσματικών υγειονομικών παρεμβάσεων, που καθιστούν μια υγειονομική παρέμβαση εκτός απο κλινικά αποτελεσματική αλλά και οικονομικά αποδοτική (Ράλλη, 2018)

## **1.2 Αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας**

Η Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας (ΑΤΥ), πρωτοεμφανίστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1970 όταν η μεγάλη ζήτηση αξονικών τομογράφων αποτέλεσε θέμα δημόσιας πολιτικής λόγω του αυξημένου κόστους ανά μονάδα, το οποίο συχνά υπερέβαινε τις 300.000 δολάρια στις ΗΠΑ. Το μοντέλο της ΑΤΥ θα μπορούσαμε να πούμε ότι αποτέλεσε απάντηση στους προβληματισμούς και τα ερωτήματα των υπεύθυνων λήψης αποφάσεων (decision makers) όσον αφορά την ανεξέλεγκτη χρήση δαπανηρού ιατρικού εξοπλισμού και της αναποτελεσματικής χρήσης των πόρων στα συστήματα υγείας γενικότερα (Μορφονιός, Α, Καϊτελίδου,Δ,2013).

Ως «τεχνολογία υγείας» ορίζεται οποιαδήποτε παρέμβαση η οποία 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. Περιλαμβάνει τα φαρμακευτικά είδη, τις συσκευές, τις διαδικασίες και τα οργανωτικά συστήματα που χρησιμοποιούνται για τη φροντίδα υγείας (Μορφονιός, Α, Καϊτελίδου, Δ., 2013).

Η Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας αποτελεί ένα διεπιστημονικό τομέα της πολιτικής υγείας που μελετά και εξετάζει ταυτόχρονα με συστηματικό, διαφανή και αμερόληπτο τρόπο τις ιατρικές, κοινωνικές, οικονομικές και ηθικές επιπτώσεις που μπορεί να έχει η ανάπτυξη της τεχνολογίας συμβάλλοντας με αυτό το τρόπο στη διαμόρφωση ασφαλών και αποτελεσματικών πολιτικών υγείας που επικεντρώνονται στον ασθενή και τα μέγιστα οφέλη του. Κύριοι παράγοντες που συνέβαλαν ουσιαστικά στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας είναι η πολιτική ανάλυση καθώς η ΑΤΥ οφείλει να συνδέεται με τη πολιτική και να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία λήψης αποφάσεων παρέχοντας έγκυρες πληροφορίες, οι κοινωνικές επιστήμες, η τεκμηριωμένη

ιατρική και η οικονομική αξιολόγηση καθώς παρέχουν συγκεκριμένο πλαίσιο μεθοδολογίας για τις αναλύσεις που πραγματοποιούνται.

Πρωταρχικός και βασικός σκοπός της Αξιολόγησης Τεχνολογίας υγείας είναι η ενημέρωση όχι μόνο σε εθνικό αλλά και σε περιφερειακό και τοπικό επίπεδο για θέματα που αφορούν κυρίως τη προμήθεια, τη χρηματοδότηση και τη κατάλληλη χρήση της τεχνολογίας με σκοπό να αποφεύγεται η χρήση μη ασφαλών και αναποτελεσματικών τεχνολογιών. Συγκεκριμένα, ενημερώνει τα κοινοβούλια και τις κρατικές υπηρεσίες (κυρίως για θέματα αποζημιώσεων ή προγραμμάτων υγείας), τους επαγγελματίες υγείας(σχετικά με την υιοθέτηση της τεχνολογίας και την εφαρμογή κατευθυντήριων οδηγιών), τα νοσοκομεία (σχετικά με τη προμήθεια εξοπλισμού),τους ασθενείς (σχετικά με τη πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας), την ιδιωτική ασφάλιση υγείας(όσον αφορά το είδος της ασφαλιστικής κάλυψης) και τέλος την ιατρική βιομηχανία (για αποφάσεις που αφορούν τη παραγωγή και την εμπορία ιατρικών προϊόντων) (Μορφονιός. Α, Καϊτελίδου.Δ, Μπαλτόπουλος. Γ, Μυριανθεύς. Π, 2012).

Στην αρχή της λειτουργίας της η ΑΤΥ είχε ως αντικείμενο μελέτης κατά κύριο λόγο την αξιολόγηση μόνο των τεχνολογιών. Με τη πάροδο του χρόνου βέβαια η δραστηριότητα της επεκτάθηκε και σε άλλα ζητήματα όπως η ενημέρωση των υπεύθυνων λήψης αποφάσεων για θέματα σχετικά με την υγειονομική φροντίδα καθώς περιλαμβάνει όχι μόνο την έρευνα για τις επιπτώσεις αλλά και για τα χαρακτηριστικά ή και την εφαρμογή των τεχνολογιών υγείας. Έτσι λοιπόν, θα μπορούσαμε να πούμε ότι η Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας βασίζεται σε ορισμένες αρχές οι οποίες αποτελούν και τις βασικές συνιστώσες μιας ολοκληρωμένης μελέτης αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας όπως είναι η ασφάλεια της τεχνολογίας (safety) η εκτίμηση δηλαδή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μιας θεραπευτικής τεχνολογίας υγείας καθώς και οι κοινωνικές-ηθικές συνέπειες οι οποίες μπορεί να έχει η εφαρμογή μίας νέας τεχνολογίας. Επίσης, βασικές συνιστώσες αποτελούν η δραστικότητα και η αποτελεσματικότητα καθώς είναι αναγκαίο και απαραίτητο να εκτιμηθούν οι ικανότητες της νέας τεχνολογίας ώστε να επιτευχθούν τα αναμενόμενα αποτελέσματα σε συνδυασμό με την αποδοτικότητα(κυρίως με τη μορφή οικονομικής αξιολόγησης) ώστε να πραγματοποιηθεί σωστή και αποτελεσματική χρήση των πόρων στα συστήματα υγείας.

Η Αξιολόγηση Τεχνολογίας υγείας αξιολογεί τις παρεμβάσεις σε τέσσερα διαφορετικά επίπεδα:

- Πολιτικό (όπως οι τρόποι οργάνωσης και χρηματοδότησης των συστημάτων υγείας)
- Ατομικό (παρεμβάσεις με σκοπό τη βελτίωση της υγείας των ασθενών)
- Πληθυσμών (παρεμβάσεις για τη δημόσια υγεία, με σκοπό τη βελτίωση της υγείας των πληθυσμών κατά κύριο λόγο μέσω της πρόληψης)
- Τεχνολογικό (όπως φάρμακα, διαγνωστικά μηχανήματα) (Μορφονιός.Α,Καϊτελίδου.Δ,2012).

Επιπρόσθετα, η Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας τόσο σε παγκόσμιο όσο και σε ευρωπαϊκό επίπεδο χρησιμοποιείται για την αποτελεσματική λήψη αποφάσεων στο τομέα της υγείας. Για το λόγο αυτό ήταν αναγκαία η δημιουργία επίσημων οργανισμών Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας οι οποίοι θα παρείχαν την κατάλληλη ενημέρωση στους υπεύθυνους για την ορθή λήψη αποφάσεων στο τομέα της υγείας τόσο σε περιφερειακό όσο και σε εθνικό επίπεδο.

Το αυξανόμενο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και η ταχύτατη αύξηση νέων και δαπανηρών τεχνολογιών οδήγησε τις περισσότερες χώρες όχι μόνο να εντάξουν στο δυναμικό τους αλλά και να εφαρμόσουν τις αξιολογήσεις τεχνολογίας της υγείας ως μέσο ενημέρωσης της διαδικασίας λήψης αποφάσεων που βασίζεται σε κλινικές και οικονομικές αξιολογήσεις. Οι περιορισμένοι πόροι στο τομέα της υγείας οδήγησαν τους οργανισμούς αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας να θέσουν ως βασικό και πρωταρχικό στόχο τη πρόσβαση σε ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα, ενώ παράλληλα θα διαχειρίζονταν με αποτελεσματικό τρόπο τις δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη επιτρέποντας τις κλινικά αποδοτικές θεραπευτικές αγωγές.

#### • **Διεθνής Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας**

Η Διεθνής Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας είναι μία παγκόσμια επιστημονική κοινότητα η οποία περιλαμβάνει όλους όσους εμπλέκονται(ερευνητές, υπεύθυνους χάραξης πολιτικής οργανισμούς, τη βιομηχανία, την ακαδημαϊκή κοινότητα και τους ασθενείς) με την αξιολόγηση τεχνολογίας υγείας. Αριθμεί περισσότερα από 1200 μέλη σε 59 χώρες(World Health Organization,2011). Σκοπός της είναι η προώθηση της κατανόησης και χρήσης της Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας σε όλο το κόσμο, ενημερώνοντας αξιόπιστα τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων όσον αφορά την εισαγωγή αποτελεσματικών καινοτομιών και την αποδοτική χρήση των πόρων στην υγειονομική φροντίδα.

Οι κυριότερες δραστηριότητές της περιλαμβάνουν ετήσιες διεθνείς συναντήσεις στις οποίες πραγματοποιείται ανταλλαγή πληροφοριών και διάδοση των τελευταίων εξελίξεων στις πολιτικές, τις μεθόδους και άλλους τομείς έρευνας της αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας, την ενεργή συνεργασία με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και άλλους διεθνείς οργανισμούς, έναν αριθμό υπό-ομάδων ενδιαφέροντος (interest sub-groups, ISGs) (World Health Organization, 2011), οι οποίες έχουν ως αποστολή την ανταλλαγή πληροφοριών σε συγκεκριμένους τομείς ενδιαφέροντος, το φόρουμ πολιτικής της ΗΤΑί και την έκδοση του επίσημου ακαδημαϊκού περιοδικού της ΗΤΑί (International journal of Technology Assessment in Health care).

- **Διεθνές και Ευρωπαϊκό Δίκτυο Οργανισμών Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας**

Το Διεθνές Δίκτυο Οργανισμών Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας, είναι ένας μη κερδοσκοπικός Οργανισμός ο οποίος ιδρύθηκε το 1993, φθάνοντας το 2010 να απαριθμεί 52 οργανισμούς-μέλη από 26 χώρες (WHO, 2010). Τα μέλη που απαρτίζουν το Διεθνές Δίκτυο Οργανισμών Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας είναι κατά κύριο λόγο μη κερδοσκοπικοί οργανισμοί οι οποίοι προσφέρουν αξιολόγηση τεχνολογίας υγείας και συνδέονται άμεσα με τις Εθνικές κυβερνήσεις. Η Γραμματεία είναι υπεύθυνη για το συντονισμό των περισσότερων δραστηριοτήτων του ΙΝΑΗΤΑ, ενώ τα μέλη του συνέρχονται σε ετήσια βάση η οποία διεξάγεται σε συνδυασμό με το συνέδριο της ΗΤΑί. Οι συνοπτικές εκθέσεις των οργανισμών-μελών οι οποίες περιλαμβάνουν ανασκοπήσεις δημοσιευμένων εκθέσεων, δημοσιεύονται τακτικά στον επίσημο ιστοχώρο του Διεθνούς Δικτύου Οργανισμών Αξιολόγησης Τεχνολογίας υγείας. Τέλος, αναφορικά με το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας (EUnetHTA) αποτελεί μια ευρωπαϊκή συνεργασία η οποία έχει 25 ιδρυτικά μέλη από 15 χώρες της Ευρώπης. Στόχος του Δικτύου είναι τόσο να διευκολύνει την αποδοτική χρήση των διαθέσιμων πόρων υγείας όσο και να προωθεί την σωστή ενημέρωση στους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων.

- **Οργανισμοί ΗΤΑ στην Ευρώπη**

Στην Ευρώπη από το 1980 και μετά το θέμα της περίθαλψης άρχισε να γίνεται ιδιαίτερα σημαντικό τόσο σε ατομικό όσο και σε πολιτικό επίπεδο. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στη παροχή ποιοτικών υπηρεσιών υγείας με βάση την ισότητα, την αποδοτικότητα και την ανταποκρισιμότητα στις ανάγκες του πληθυσμού με αποτέλεσμα να αυξάνονται συνεχώς οι πόροι που αφορούσαν την υγεία. Η αυξητική τάση των πόρων βέβαια δεν είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία κάποιου μηχανισμού με αποτέλεσμα να αναπτυχθούν μέσα

ελέγχου και συγκράτησης των δαπανών. Τα τελευταία χρόνια οι χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης έδειξαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την εφαρμογή των ιατρικών πρακτικών, διότι η εξέλιξη και η βελτίωση αναποτελεσματικών πρακτικών μπορεί να οδηγήσει στη μείωση των εξόδων της υγειονομικής περίθαλψης χωρίς βέβαια να μειώνονται τα υγειονομικά οφέλη.

Τη δεκαετία του 1990 αρκετές χώρες της Ευρώπης δημιούργησαν επιτροπές έχοντας ως στόχο να τεθούν προτεραιότητες στο τομέα της υγείας. Συγκεκριμένα, στη Γερμανία παράλληλα με τα ιατρικά κριτήρια περί αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων, τέθηκαν και κοινωνικο-οικονομικά κριτήρια για την αποτίμηση του οφέλους από το πρόγραμμα. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στους οικονομικούς παράγοντες που θα λάμβαναν υπόψη όπως είναι η αποτελεσματικότητα κόστους (cost effectiveness) και η έκταση του ασφαλισμένου πληθυσμού. Επιπρόσθετα, στη Φιλανδία δημιουργήθηκε ομάδα εργασίας η οποία είχε ως έργο τον καθορισμό προτεραιοτήτων στο τομέα της υγείας. Τα αποτελέσματα της έκθεσης που προέκυψε από την συγκεκριμένη ομάδα κάνανε λόγο για ηθικά, οικονομικά και διοικητικά θέματα όσον αφορά την επιλογή των θεραπειών, δίνοντας παράλληλα ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη ποιότητα ζωής και την αποτελεσματικότητα των κλινικών πρακτικών.

Το Εθνικό Ίδρυμα για την Υγεία και την Αριστεία (NICE) είναι ένας ανεξάρτητος, αυτόνομος και συμβουλευτικός Οργανισμός Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας υπεύθυνος για την παροχή εθνικής καθοδήγησης, για την προώθηση της καλής υγείας καθώς επίσης για τη πρόληψη και τη θεραπεία της κακής υγείας. Βασίζεται σε μια επιτροπή εμπειρογνομόνων την επιτροπή τεχνολογικής αξιολόγησης η οποία μέσω κατευθυντήριων γραμμών επιλέγει θέματα (θέματα τα οποία ιεραρχούνται βάση κριτηρίων προτεραιότητας) και διεξάγει οικονομικές αναλύσεις για την εγκαθίδρυση μίας νέας τεχνολογίας. Ο NICE ιδρύθηκε στην Αγγλία προκειμένου να βοηθήσει το NHS να ανταποκριθεί σε τρεις σημαντικούς στόχους: 1) να βελτιώνει τα γενικά πρότυπα περίθαλψης, 2) να μειώσει τις διακυμάνσεις της κλινικής πρακτικής και 3) όχι μόνο να μειώσει την αλόγιστη σπατάλη των πόρων αλλά και να βελτιώσει τη χρήση τους προκειμένου οι ασθενείς να έχουν το μεγαλύτερο όφελος.

Κύριος στόχος του NICE είναι όχι μόνο να συμβουλευεί αλλά και να καθοδηγεί τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων σχετικά με την ιατρική πρακτική και τις τεχνολογίες. Στο Ηνωμένο Βασίλειο υπάρχουν διάφορα προγράμματα τα οποία καθοδηγούνται από τον NICE και παρέχουν πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με τις ιατρικές πρακτικές και

τις τεχνολογίες. Συγκεκριμένα, υπάρχει το πρόγραμμα αξιολόγησης της τεχνολογίας το οποίο παρέχει πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με την κλινική και οικονομική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και των τεχνολογιών. Το πρόγραμμα για τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές το οποίο έχει ως στόχο τη διαχείριση συγκεκριμένων συνθηκών. Το πρόγραμμα δημόσιας υγείας το οποίο παρέχει οδηγίες για τη πρόληψη της κακής υγείας ,το πρόγραμμα ιατρικών τεχνολογιών το οποίο εξετάζει νέες συσκευές και διαγνωστικά και τέλος το πρόγραμμα διαγνωστικής αξιολόγησης το οποίο αξιολογεί όχι μόνο πολύπλοκα αλλά και δαπανηρά διαγνωστικά.

Κατά τη φάση της αξιολόγησης ο Nice δίνει ιδιαίτερη σημασία στην ασφάλεια της τεχνολογίας αν δηλαδή η εφαρμογή της τεχνολογίας έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα, την αποτελεσματικότητα και την αποδοτικότητα και κυρίως λαμβάνει υπόψη του τις κοινωνικές και ηθικές συνέπειες που μπορεί να έχει η εφαρμογή της τεχνολογίας στην κοινωνία. Όσον αφορά την αξιολόγηση των φαρμάκων ακολουθείται μια διαδικασία η οποία χωρίζεται σε τρεις διαφορετικές φάσεις:1)ο προσδιορισμός του πεδίου εφαρμογής,2)αξιολόγηση και 3)εκτίμηση.

Η διαδικασία οριοθέτησης του πεδίου εφαρμογής έχει ως στόχο να παρέχει ένα πλαίσιο για την αξιολόγηση προσδιορίζοντας συγκεκριμένα ζητήματα τα οποία πρέπει να αντιμετωπιστούν όπως η τεχνολογία η οποία θα εφαρμοστεί ,ο πληθυσμός των ασθενών για τον οποίο θα χρησιμοποιηθεί η τεχνολογία καθώς και οι σχετικές παρεμβάσεις με τις οποίες θα συγκριθεί η νέα τεχνολογία.

Όσον αφορά το στάδιο της αξιολόγησης (assessment) η συγκεκριμένη φάση περιλαμβάνει τη συστηματική αξιολόγηση των διαθέσιμων στοιχείων από μία ομάδα εμπειρογνομόνων(ακαδημαϊκή ομάδα).Στόχος είναι να υπάρξει μια αμερόληπτη εκτίμηση τόσο της κλινικής όσο και της οικονομικής απόδοσης μιας τεχνολογίας σύμφωνα πάντα με το πλαίσιο που καθορίζεται στο πεδίο εφαρμογής. Η συγκεκριμένη διαδικασία χωρίζεται σε δύο αλληλοεξαρτώμενα μέρη, πρώτον τη συστηματική ανασκόπηση των κλινικών και οικονομικών στοιχείων τα οποία υποβάλλονται από τους κατασκευαστές της τεχνολογίας και δεύτερον από μια οικονομική αξιολόγηση(Walker S,Palmer S,2009).

Το τελευταίο στάδιο είναι το στάδιο της εκτίμησης (Appraisal). Το συγκεκριμένο στάδιο περιλαμβάνει την επιτροπή αξιολόγησης(μια ομάδα ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων, επαγγελματιών του τομέα της υγείας καθώς και εκπροσώπους των ασθενών)η οποία εξετάζει τα στοιχεία που λαμβάνει από τους συμβούλους και τους κλινικούς ειδικούς (Walker S, Palmer S, 2009). Μετά την εξέταση των στοιχείων η Επιτροπή Αξιολόγησης

διατυπώνει μια απόφαση αξιολόγησης βασισμένη σε διάφορους παράγοντες όπως η σχέση κόστους -αποτελεσματικότητας. Έπειτα η απόφαση της επιτροπής συνοψίζεται σε ένα έγγραφο διαβούλευσης. Μετά την περίοδο διαβούλευσης η Επιτροπή εκπονεί μια τελική εκτίμηση αξιολόγησης σε περίπτωση που οι ενδιαφερόμενοι επιθυμούν να ασκήσουν έφεση. Σε περίπτωση μη προσφυγής η τελική εκτίμηση αξιολόγησης αποτελεί τη βάση καθοδήγησης του NICE στο NHS.

Επιπρόσθετα, κάθε οργανισμός έχει ορισμένες βασικές αρχές και κριτήρια στα οποία βασίζεται η αξιολόγηση μιας τεχνολογίας. Συγκεκριμένα στην Αγγλία ο NICE κατά τη διαδικασία της αξιολόγησης λαμβάνει υπόψη του την ισορροπία μεταξύ κόστους και οφέλους(σχέση κόστους- αποτελεσματικότητας),τον βαθμό κλινικής ανάγκης των ασθενών, τις κλινικές προτεραιότητες για το NHS και τέλος τόσο την αποτελεσματική χρήση των πόρων όσο και την ενθάρρυνση της καινοτομίας. Οι αρχές δηλαδή στις οποίες βασίζεται ο NICE είναι αρχικά η δίκαιη κατανομή των πόρων με σκοπό να μειωθούν οι ανισότητες και να αυξηθεί η ισότητα και τέλος η αυτονομία(Angelis. A, Kanavos P.2017) Ένα από τα βασικότερα κριτήρια τα οποία οι οργανισμοί λαμβάνουν υπόψη τους στη διαδικασία αξιολόγησης μιας τεχνολογίας και κυρίως των φαρμάκων είναι το βάρος της νόσου(*burden of disease*) καθώς επίσης και η σοβαρότητα της νόσου(*Severity of disease*).Στην Αγγλία συγκεκριμένα ο βαθμός κλινικής ανάγκης αποτελεί ένα βασικό κριτήριο αντικατοπτρίζοντας κατά αυτό το τρόπο τη διαθεσιμότητα εναλλακτικών θεραπειών. Ένα επιπλέον κριτήριο αποτελεί ο θεραπευτικός αντίκτυπος και η ασφάλεια (*Therapeutic impact and safety*).Τα στοιχεία σχετικά με τις κλινικές εκβάσεις γίνονται αποδεκτά σύμφωνα με τα τελικά κλινικά αποτελέσματα όπως π.χ τα χρόνια ζωής που αποκτήθηκαν(*life years gained*).Τέλος, το επίπεδο καινοτομίας, ο κοινωνικοοικονομικός αντίκτυπος και κυρίως η αποδοτικότητα αποτελούν για τον NICE βασικούς παράγοντες κατά τη διαδικασία αξιολόγησης μιας τεχνολογίας και ιδιαίτερα στην αξιολόγηση της θεραπευτικής και κλινικής αποτελεσματικότητας των φαρμάκων.

Οι προτιμότεροι μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης των φαρμάκων είναι το **cost-utility**(η οποία εστιάζει στην απόδοση των πόρων που δαπανώνται ως προς τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής που κερδίζονται) με το κόστος ανά Qaly που αποκτάται ως το προτιμότερο μέτρο για την έκβαση της υγείας ,**το κόστος -αποτέλεσμα**(*cost-effectiveness*) η οποία χρησιμοποιείται για τη σύγκριση δύο η περισσότερων εναλλακτικών θεραπειών με σκοπό τη σύγκριση του καθαρού χρηματικού κόστους μιας θεραπευτικής παρέμβασης με κάποια μονάδα μέτρησης κλινικού αποτελέσματος όπως



είναι τα έτη ζωής ή τα ποσοστά θνησιμότητας μειώνοντας έτσι σημαντικά την αλόγιστη σπατάλη των πόρων στην υγειονομική περίθαλψη και η μέθοδος *cost-minimization analysis*. Επιπρόσθετα, όσον αφορά τις κλινικές ενδείξεις ο NICE επιλέγει κυρίως τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές καθώς θεωρεί ότι αποτελεί την πιο αξιόπιστη πηγή για την έκβαση της θεραπείας χρησιμοποιώντας παράλληλα και τη μετά-ανάλυση για τη συγκέντρωση μεγαλύτερου πλήθους αποδεικτικών στοιχείων και αποτελεσμάτων. Ο NICE εξετάζει μια μεγάλη ποικιλία δεδομένων όπως για παράδειγμα κλινικές μελέτες, επιστημονικές μελέτες, στατιστικά δεδομένα, κατευθυντήριες οδηγίες για κλινικές πρακτικές και τέλος σε δεδομένα μητρώου ασθενών.

Τέλος, Τον Αύγουστο του 2004 η Γαλλική κυβέρνηση ίδρυσε τη Γαλλική εθνική αρχή για την υγεία(HAS) προκειμένου να "συγκεντρώσει" όλες τις δραστηριότητες οι οποίες αποσκοπούν στη βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης των ασθενών και στη διασφάλιση συμμετοχής στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Η αξιολόγηση των φαρμάκων, των ιατρικών συσκευών έως τη δημοσίευση κατευθυντήριων γραμμών για τη διαπίστευση των οργανισμών υγειονομικής περίθαλψης αποτελούν μια σειρά από δραστηριότητες που εκτελεί ο HAS. Ο HAS δεν αποτελεί κυβερνητικό όργανο. Πρόκειται για έναν ανεξάρτητο δημόσιο φορέα με οικονομική αυτονομία και εκτελεί καθορισμένες και συγκεκριμένες αποστολές τις οποίες αναφέρει στη κυβέρνηση και το Κοινοβούλιο. Συνεργάζεται στενά τόσο με τους εκπροσώπους των ασθενών όσο και με τα εθνικά ταμεία ασφάλισης υγείας και με τις κυβερνητικές υπηρεσίες υγείας . Επιπρόσθετα, ο οργανισμός είναι υπεύθυνος για την αξιολόγηση συγκεκριμένων τεχνολογιών υγείας όπως είναι η αξιολόγηση πάνω στα φάρμακα, τις ιατρικές συσκευές ,τον εξοπλισμό και την αξιολόγηση διαγνωστικών και θεραπευτικών διαδικασιών. Οι βασικές αρχές στις οποίες στηρίζεται ο HAS και αρκετοί οργανισμοί Αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας είναι η ασφάλεια, η αποδοτικότητα και η αποτελεσματικότητα που μπορεί να προσφέρει τόσο στις αξιολογήσεις των τεχνολογιών όσο και σύστημα υγείας της Γαλλίας μειώνοντας την αλόγιστη σπατάλη των πόρων στο υγειονομικό σύστημα.

Ο HAS αποτελείται από μια Επιτροπή εμπειρογνομόνων την επιτροπή οικονομικής αξιολόγησης και δημόσιας υγείας(CEESP)η οποία παρέχει συστάσεις και οικονομικές απόψεις τόσο στην αξιολόγηση τεχνολογιών όσο και στον τομέα της υγείας γενικότερα. Η διαδικασία της επιλογής θέματος για την τεχνολογία που θα τεθεί υπό αξιολόγηση(κυρίως την αξιολόγηση των φαρμάκων) προέρχεται κατά κύριο λόγο από

τους κατασκευαστές της τεχνολογίας και σε ένα μικρότερο ποσοστό από το υπουργείο υγείας.

Όσον αφορά τα κριτήρια για την αξιολόγηση μιας τεχνολογίας και κυρίως στην αξιολόγηση των φαρμάκων θα μπορούσαμε να πούμε ότι στη Γαλλία το βασικότερο κριτήριο είναι η θεραπευτική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια καθώς δίνεται ιδιαίτερη σημασία στη θέση που κατέχει το προϊόν εντός της θεραπευτικής αγωγής καθώς και σε τυχόν επιπτώσεις που μπορεί να έχει στη δημόσια υγεία. Επιπλέον κριτήρια αποτελούν το επίπεδο της καινοτομίας και κυρίως της κλινικής καινοτομίας ιδιαίτερα των φαρμάκων, το βάρος της νόσου (burden of disease) και η αποδοτικότητα (efficiency). Η προτιμώμενη μέθοδος στην αξιολόγηση των φαρμάκων είναι η συγκριτική αξιολόγηση του κλινικού οφέλους με την ενσωμάτωση των τελικών σημείων ως μέτρο έκβασης. Η οικονομική ανάλυση χρησιμοποιείται κυρίως σε επιλεγμένα φάρμακα που έχουν σημαντικές επιπτώσεις στον προϋπολογισμό.

### **1.3 Μέθοδοι στην Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας**

Στόχος και κύριο μέλημα των υγειονομικών συστημάτων ανά το κόσμο είναι η ικανοποίηση των υγειονομικών αναγκών των πληθυσμών. Οι υγειονομικές ανάγκες αυξάνονται συνεχώς, ενώ αντίθετα οι πόροι δεν αυξάνονται με τον ίδιο ρυθμό και είναι αρκετά περιορισμένοι. Σύμφωνα λοιπόν με την οικονομική θεωρία και το νόμο της ανεπάρκειας κανένα υγειονομικό σύστημα και καμία χώρα δεν έχει αρκετούς πόρους στο τομέα της υγείας ώστε να εξασφαλίζει πλήρη υγεία και να ικανοποιεί όλες τις ανάγκες πληθυσμού (Υφαντόπουλος Γ, 2006). Η χρήση της οικονομικής αξιολόγησης-ανάλυσης (η οποία αποτελεί μέρος της Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας) στις υπηρεσίες υγείας είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς μπορεί να κατευθύνει τη λήψη αποφάσεων κατανομής πόρων μέσα στα πλαίσια καθορισμένων προϋπολογισμών, σε εκείνες τις επιλογές που επιφέρουν τα μέγιστα δυνατά αποτελέσματα (Κυριόπουλος, Νιάκας, 1994). Είναι ιδιαίτερα σημαντικό, να τονίσουμε ότι η οικονομική ανάλυση είναι συχνά αλλά όχι πάντα μέρος μιας Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας.

Για να μπορέσουμε να προσδιορίσουμε την έννοια της οικονομικής αξιολόγησης είναι σημαντικό να αναφέρουμε δύο βασικά γνωρίσματα της οικονομικής ανάλυσης γενικότερα. Πρώτον η οικονομική ανάλυση μελετά τη σύνδεση κόστους-αποτελέσματος καθώς μας διευκολύνει στη λήψη απόφασης κατανομής πόρων και δεύτερον λειτουργεί έχοντας ως βασικό γνώμονα την εύρεση των κριτηρίων που κάνει μια επιλογή

ελκυστικότερη και αποτελεσματικότερη από μια άλλη. Ο Παγκόσμιος οργανισμός υγείας ορίζει την οικονομική αξιολόγηση ως "ανάλυση της κατανομής των σπάνιων πόρων μεταξύ ανταγωνιστικών εναλλακτικών χρήσεων και διανομή των προϊόντων που παράγονται από αυτές τις χρήσεις στα μέλη της κοινωνίας"(WHO,2010).Σημαντικό είναι να τονίσουμε βέβαια ότι η οικονομική αξιολόγηση δεν συγχέει την οικονομική αποτελεσματικότητα με την ιατρική αποτελεσματικότητα αλλά μέσω αποδεκτών ιατρικών αποτελεσμάτων και μέσω της οικονομικής αξιολόγησης γίνεται προσπάθεια να επιλεγεί η άριστη σχέση εισροών-εκροών έχοντας δεδομένη τη στενότητα των πόρων.

Οι οικονομικές διαστάσεις περιλαμβάνουν κατά κύριο λόγο ανάλυση κόστους-οφέλους, ανάλυση κόστους χρησιμότητας, ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους καθώς και ανάλυση των επιπτώσεων στον προϋπολογισμό.

#### **1.4 Η Επίδραση της ΑΤΥ στη διαμόρφωση πολιτικής υγείας**

Τόσο η διαμόρφωση όσο και η λήψη αποφάσεων στο κρίσιμο τομέα της υγείας περιλαμβάνει όχι μόνο συγκρούσεις αλλά και ανταλλαγές και συμβιβασμούς ανάμεσα σε ανταγωνιζόμενα συμφέροντα και αξίες, ενώ παράλληλα μπορεί να αμφισβητηθεί καθώς επηρεάζει σημαντικά τους περιορισμένους προϋπολογισμούς και καθορίζει προτεραιότητες. Οι οικονομικές, πολιτικές, κοινωνικές πιέσεις όπως και οι θρησκευτικές αξίες και αντιλήψεις (De Vries R, Lemmens T ,2006) μπορούν όχι μόνο να καθυστερήσουν αλλά και να περιορίσουν την ανάληψη πολιτικής δράσης, βασιζόμενη κυρίως σε αξιόπιστα επιστημονικά στοιχεία (Thomson G., Wilson N., Howden-Charpman P., 2007; Liverani M, Hawkins B, Parkhurst JO, 2013).

Πέρα όμως από τις οικονομικές πιέσεις και τις κοινωνικές αντιδράσεις η εγκαθίδρυση και η εφαρμογή της ΑΤΥ μπορεί να οδηγήσει στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των πόρων (Henshall C., Schuller T., Mardhani-Bayne L., 2012; Tunis S.,Turkelson C., 2012),να ενισχύσει και να ενδυναμώσει το διάλογο ανάμεσα στους κοινωνικούς εταίρους (Kalo Z. et al., 2016). Επιπρόσθετα, ένα κράτος δικαίου οφείλει να λαμβάνει υπόψιν όλες τις διαφορετικές παραμέτρους, εντάσσοντας κάθε παρέμβαση σε ένα ευρύτερο πλαίσιο συνεκτιμώντας την ισότητα στη πρόσβαση, την ηθική που χαρακτηρίζει τη κοινωνία, τη δικαιοσύνη των πολιτικών προτεραιοτήτων αποτελώντας έτσι παράδειγμα προς μίμηση για όλους τους πολίτες του.

## **1.5 Η εφαρμογή της ΑΤΥ στην Ελλάδα**

Στην Ελλάδα διάφοροι οικονομικοί και κοινωνικοί παράγοντες (Simou E., Koutsogeorgou E., 2014; Ifanti A., Argyriou A., Kalofonou F., Kalofonos H., 2013) όπως η αύξηση της νοσηρότητας, η γήρανση του πληθυσμού, η οικονομική κρίση, η ραγδαία μείωση του ΑΕΠ και η αλλαγή του επιδημιολογικού χάρτη οδήγησαν τις Ελληνικές κυβερνήσεις στην εύρεση και επιλογή των αποτελεσματικότερων και αποδοτικότερων τεχνολογιών υγείας. Αν και η Ελλάδα αποτελεί μια χώρα με μικρό πληθυσμό και επομένως περιορισμένο επιστημονικό προσωπικό στην Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας, με περιορισμένη βάση δεδομένων έρευνας, με μικρότερο ΑΕΠ ανά κεφαλή συγκριτικά με άλλες χώρες που διαθέτουν εθνικούς πόρους σε οργανισμούς ΑΤΥ, με ένα σύστημα υγείας σε μετάβαση (σύσταση Εθνικού Οργανισμού Παροχών Υπηρεσιών Υγείας (ΦΕΚ 31 Α', 2011), διάκριση των ρόλων ασφάλισης και παροχής υπηρεσιών υγείας (ΦΕΚ 38 Α', 2014), καθιστά αναγκαία την λειτουργία της ΑΤΥ η οποία θα αποτιμά με τεκμηριωμένα και αξιόπιστα στοιχεία τις υγειονομικές παρεμβάσεις. Επιπρόσθετα, ο εξειδικευμένος αριθμός ανθρώπινου δυναμικού στην ΑΤΥ, η πρόσβαση σε αξιόπιστα δεδομένα, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τις διαδικασίες αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας προκαλώντας έτσι προβλήματα στη διαφάνεια και θέτοντας υπό αμφισβήτηση τις συστάσεις της ΑΤΥ στη λήψη αποφάσεων. Η δημιουργία λοιπόν ενός ισχυρά δομημένου δικτύου το οποίο θα ενώνει τους διαφορετικούς δημόσιους φορείς και το επιστημονικό δυναμικό της χώρας μπορεί να αποτελέσει τη δεξαμενή ανθρώπινων και υλικών πόρων (Ράλλη., Α,2017). Τόσο η ανάπτυξη συνεργασιών όσο και η συμμετοχή σε διεθνείς οργανισμούς για την απόκτηση τεχνογνωσίας και εμπειρίας θα θέσουν τις βάσεις για την προσαρμογή των διεθνών συμπερασμάτων στις ανάγκες του πληθυσμού της χώρας, στις οικονομικές δυνατότητες(π.χ threshold) και τέλος στις πολιτικές προτεραιότητες της εκάστοτε ελληνικής κυβέρνησης.

Επιπρόσθετα, η κριτική (American Chamber of Commerce to the European Union (AmCham EU) , 2014) η οποία πρόκειται να ασκηθεί από την ελληνική και αλλοδαπή φαρμακευτική βιομηχανία, τους επαγγελματίες υγείας και τους κατασκευαστές σχετικά με τον έλεγχο και τη προσβασιμότητα στις νέες τεχνολογίες υγείας θα προκαλέσουν κοινωνικό και πολιτικό πρόβλημα. Καθίσταται λοιπόν επιτακτική η ανάγκη της σωστής επικοινωνίας μεταξύ των κοινωνικών εταίρων, η διαφάνεια σε όλους τους τομείς και η αξιοπιστία και φερεγγυότητα των συστάσεων που θα προέρχονται από την ΑΤΥ. Όλα αυτά τα στοιχεία λοιπόν μπορούν να αποτελέσουν τις κατάλληλες προϋποθέσεις για την

ορθή λήψη αποφάσεων σε κρίσιμα ζητήματα, την αποτελεσματικότερη και αποδοτικότερη κατανομή των ήδη περιορισμένων πόρων και τέλος τη παροχή υψηλά ανεπτυγμένων υπηρεσιών (Ράλλη., Α,2017).

Έτσι λοιπόν, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η δημιουργία ενός οργανισμού Αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας στην Ελλάδα είναι αναγκαία και απαραίτητη. Οφείλουμε να τονίσουμε ότι ο οργανισμός που θα δημιουργηθεί θα πρέπει να είναι ανεξάρτητος και αυτόνομος με σκοπό το υπουργείο υγείας να απευθύνεται στο συγκεκριμένο οργανισμό για τη αντιμετώπιση συγκεκριμένων προβλημάτων. Επιπρόσθετα, ο οργανισμός θα πρέπει να διακατέχεται από Διοικητική ανεξαρτησία και αμεροληψία (Υφαντόπουλος Γ,2018)και να ορίσει τις απαιτούμενες κατευθυντήριες γραμμές(όπως είναι η μέτρηση του κλινικού οφέλους μια θεραπείας, η μέτρηση του κόστους η οποία δεν θα πρέπει να βασίζεται μόνο στο υγειονομικό κόστος δηλαδή το κόστος το οποίο προκύπτει από το νοσοκομείο και την εξωνοσοκομειακή φροντίδα, αλλά θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν του και το κοινωνικό κόστος της ασθένειας)λαμβάνοντας κυρίως υπόψιν τις ιδιαιτερότητες και τα ηθικά ζητήματα της χώρας μας.

Η Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας μέσω της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και της αποδοτικότητας θα οδηγήσει όχι μόνο σε ανακατανομή των πόρων με σκοπό τη μείωση της αλόγιστης σπατάλης που πραγματοποιείται στο σύστημα υγείας αλλά και στον εξορθολογισμό των επενδύσεων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης βελτιώνοντας κατά αυτό το τρόπο τη ποιότητα της υγειονομικής περίθαλψης, την καθολική πρόσβαση, την καινοτομία, την ισότητα και την αύξηση της παραγωγικότητας στο τομέα της υγείας γενικότερα. Τέλος, όσον αφορά τη φαρμακευτική πολιτική στην Ελλάδα η ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών για τη διεξαγωγή φαρμακοοικονομικής αξιολόγησης, η καταγραφή στοιχείων κόστους και επιδημιολογίας και η καθολική συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων φορέων στη λήψη αποφάσεων θεωρούνται βασικοί παράμετροι για την εισαγωγή και εγκαθίδρυση της Αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας.

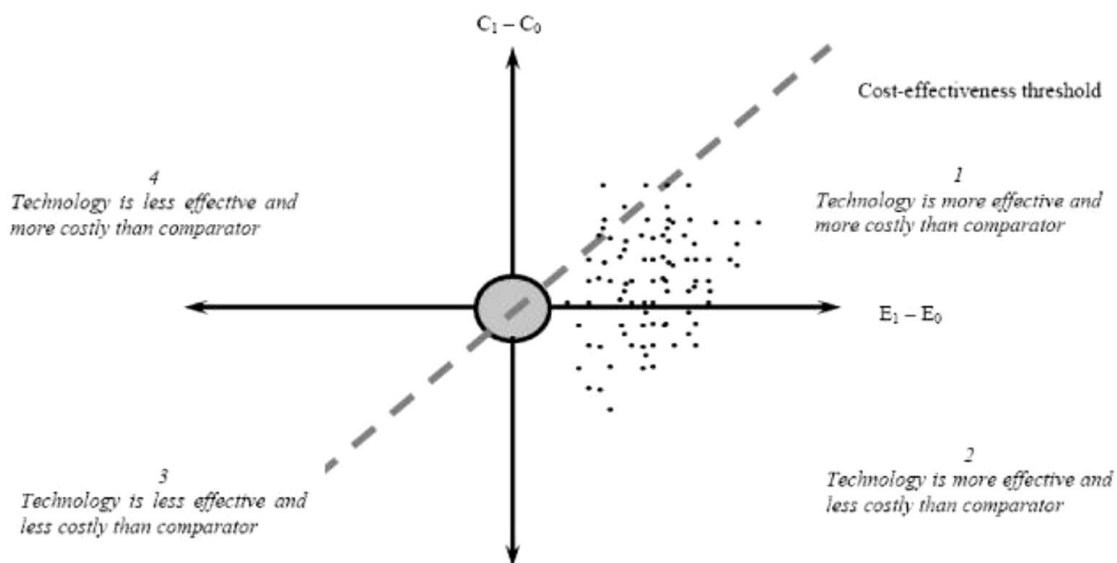
## 2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

### 2.1 Οικονομική Ανάλυση

Για να γίνει κατανοητή η έννοια της οικονομικής αξιολόγησης είναι σημαντικό να αναφέρουμε δύο βασικά χαρακτηριστικά της οικονομικής ανάλυσης γενικότερα. Αρχικά, η συγκεκριμένη ανάλυση μελετά το πως συνδέεται το κόστος με το αποτέλεσμα καθώς μας διευκολύνει στη λήψη απόφασης κατανομής πόρων και δεύτερον λειτουργεί έχοντας ως κύριο κριτήριο την εύρεση των κριτηρίων που κάνει μια επιλογή ελκυστικότερη, αποδοτικότερη καθώς και αποτελεσματικότερη από μια άλλη. Ο Παγκόσμιος οργανισμός υγείας ορίζει την οικονομική αξιολόγηση ως "ανάλυση της κατανομής των σπάνιων πόρων μεταξύ ανταγωνιστικών εναλλακτικών χρήσεων και διανομή των προϊόντων που παράγονται από αυτές τις χρήσεις στα μέλη της κοινωνίας" (WHO.,2010).Επιπρόσθετα, ως οικονομική αξιολόγηση ορίζουμε τη συγκριτική ανάλυση του κόστους (εισροή) και του υγειονομικού οφέλους (εκροή) εναλλακτικών θεραπειών ή προγραμμάτων(Ράλλη Αναστασία., Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Nivolumab έναντι του Docetaxel σε προχωρημένο Μη Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα,Αθήνα,2018) Απο αυτή τη σύγκριση είναι πιθανόν να προκύψει ότι μια θεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματική και λιγότερο δαπανηρή οπότε και θα πρέπει να υιοθετηθεί ή μπορεί να είναι περισσότερο δαπανηρή και λιγότερο αποτελεσματική συγκριτικά με μια καινούρια θεραπεία οπότε και θα πρέπει να απορριφθεί. Στη περίπτωση που η υγειονομική παρέμβαση είναι περισσότερο αποτελεσματική αλλά ταυτόχρονα και περισσότερο δαπανηρή τότε το πρόσθετο υγειονομικό όφελος κερδίζεται με υψηλότερο κόστος ενώ απο την άλλη μεριά σε περίπτωση που η εξεταζόμενη παρέμβαση είναι λιγότερο αποτελεσματική και λιγότερο δαπανηρή, τότε η μείωση των δαπανών πραγματοποιείται με παράλληλη απώλεια υγειονομικού οφέλους (Ράλλη Α.,2018).

Στο σημείο αυτό προκύπτουν ορισμένα κρίσιμα και "επικίνδυνα" ερωτήματα όπως, εάν το υγειονομικό όφελος αξίζει το επιπρόσθετο κόστος τότε ποιο θα πρέπει να είναι το μεγαλύτερο ποσό το οποίο οι υπεύθυνοι χάραξης υγειονομικής πολιτικής πρόκειται να διαθέσουν και δεύτερον εάν η εξοικονόμηση των πόρων που πρόκειται να επιτευχθεί αξίζει την απώλεια του υγειονομικού οφέλους. Στη γραφική παράσταση που ακολουθεί (εικόνα 2.1) ο άξονας χ(οριζόντιος) μας δείχνει τη διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα, και ο άξονας ψ (κάθετος) τη διαφορά ως προς το κόστος των

συγκρινόμενων παρεμβάσεων. Όλα τα σημεία τα οποία βρίσκονται δεξιά της γραμμής απεικονίζουν μια αποδεκτή σχέση κόστους-οφέλους, ενώ τα σημεία τα οποία βρίσκονται αριστερά της γραμμής απεικονίζουν μια μη αποδεκτή σχέση κόστους-οφέλους, ενώ όσο πιο μεγάλη είναι η κλίση της γραμμής τόσο αυξάνεται η προθυμία των ιθυνόντων να δαπανήσουν για την υγειονομική παρέμβαση (Ράλλη., Α,2017).



Εικόνα 2.1 Επίπεδο κόστους-αποτελέσματος. Πηγή: (Simoens., S, 2009)

Επιπλέον, για να προσδιοριστούν οι δαπάνες μιας υγειονομικής παρέμβασης, είναι απαραίτητο, κρίσιμο και αναγκαίο να προσδιοριστεί και να εκτιμηθεί η οπτική γωνία της ανάλυσης, του υπεύθυνου χάραξης πολιτικής (decision maker). Οι δαπάνες υγείας μπορεί να είναι ιατρικές (αμοιβές ιατρών), έξοδα μεταφοράς ασθενών, έξοδα αποθεραπείας (νοσηλεία κατ'οίκον), νοσοκομειακές (έξοδα νοσηλείας) ή μπορεί να είναι φαρμακευτικές δαπάνες (Ράλλη., Α,2017).

Οι οικονομικές διαστάσεις-μέθοδοι αξιολόγησης προσδιορίζουν το όφελος των παρεμβάσεων και περιλαμβάνουν κατά κύριο λόγο ανάλυση κόστους-οφέλους, ανάλυση κόστους χρησιμότητας, ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους καθώς και ανάλυση των επιπτώσεων στον προϋπολογισμό.

#### a) Ανάλυση Ελαχιστοποίησης Κόστους

Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους η οποία έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία και ως ανάλυση ταυτοποίησης κόστους (cost-identification analysis) (Sperry,1997)

χρησιμοποιείται όταν σκοπός είναι ο υπολογισμός του κόστους μιας ιατρικής παρέμβασης ή πράξης. Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους εξετάζει ποια θεραπεία ή ιατρική παρέμβαση κοστίζει λιγότερο. Τέλος, βασική υπόθεση της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ότι χρησιμοποιείται για τις περιπτώσεις εκείνες όπου παρέχονται νοσηλείες ή φαρμακευτικές θεραπείες που είναι ισοδύναμης αποτελεσματικότητας (Υφαντόπουλος, 2006).

**b) Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας**

Η ανάλυση Κόστους-αποτελεσματικότητας αποτελεί μια τεχνική σύγκρισης του καθαρού χρηματικού κόστους μιας θεραπευτικής παρέμβασης με κάποια μονάδα μέτρησης κλινικού αποτελέσματος ή αποτελεσματικότητας όπως είναι τα ποσοστά θνητότητας ή έτη ζωής (Ydvarhelyi et al, 1992). Ουσιαστικά, μετρά το αποτέλεσμα από μία κλινική πρακτική σε σύγκριση με τους πόρους που δαπανήθηκαν για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Το αποτέλεσμα συνήθως δίνεται σε κερδισμένα έτη ζωής. Επιπρόσθετα, στη συγκεκριμένη μέθοδο χρησιμοποιούνται μέτρα, μεγέθη καθώς και συγκεκριμένοι δείκτες υγείας (οι οποίοι προέρχονται κυρίως από κλινικές μελέτες, δείκτες θνησιμότητας, δείκτες νοσηρότητας, δείκτες ποιότητας ζωής και δείκτες ανικανότητας και βαρύτατης ασθένειας) που εστιάζουν στη μέτρηση της κατάστασης υγείας του πληθυσμού (Υφαντόπουλος, 2006).

**c) Ανάλυση Κόστους-Οφέλους**

Η ανάλυση κόστους-οφέλους χρησιμοποιείται τόσο για την αξιολόγηση μεμονωμένων παρεμβάσεων όσο και για τη σύγκριση μεταξύ δύο ή περισσότερων εναλλακτικών θεραπειών που προσφέρουν ισοδύναμα ή διαφορετικά αποτελέσματα (Υφαντόπουλος, 2006). Επιπλέον η ανάλυση κόστους-οφέλους δεν συνδέει την ποιότητα ζωής με τη δαπάνη ή την εξοικονόμηση πόρων, μπορεί να ενσωματώσει την παραγωγικότητα όχι όμως τη βελτίωση της ποιότητας ζωής (Brown et al, 2003)

**d) Ανάλυση Κόστους-Χρησιμότητας**

Η ανάλυση Κόστους-χρησιμότητας εκτιμά όχι μόνο τα αποτελέσματα των διαφόρων εναλλακτικών θεραπειών αλλά και την επίδραση που μπορεί να έχουν οι εναλλακτικές θεραπείες στη ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η μέτρηση της χρησιμότητας επιτυγχάνεται κυρίως μέσω ενός γενικού δείκτη όπως είναι τα ποιοτικά βελτιωμένα έτη ζωής



(QALYS, Quality Adjusted Life Years), και τα ισοδύναμα έτη πλήρους υγείας (Healthy years equivalent, HYE) (Υφαντόπουλος Γ, 2006).

### 3 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup> ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

#### 3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος, γνωστός ως κακοήθης όγκος ή κακοήθες νεόπλασμα είναι μια ομάδα ασθενειών που έχουν σχέση με την αφύσικη κυτταρική ανάπτυξη με πιθανότητα εισβολής ή διάδοσης σε άλλα μέρη του σώματος. Δεν είναι όλοι οι όγκοι καρκινικοί. Ο καλοήθης όγκος δεν κάνει μεταστάσεις σε άλλα μέρη του σώματος. Πιθανά σημάδια και συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν: ένα νέο εξόγκωμα, αφύσικη αιμορραγία, παρατεταμένο βήχα, ανεξήγητη απώλεια βάρους, και μια αλλαγή στις κενώσεις του εντέρου μεταξύ άλλων. Ενώ αυτά μπορεί να είναι ένδειξη καρκίνου, μπορεί επίσης να οφείλονται σε άλλα ζητήματα. Υπάρχουν πάνω από 100 διαφορετικά είδη καρκίνου που επηρεάζουν τους ανθρώπους. Επιπρόσθετα, ο καρκίνος είναι ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα υγείας που παρατηρούνται σήμερα στις ανεπτυγμένες χώρες. Οι στατιστικές δείχνουν ότι αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου μετά τις καρδιοπάθειες. Συνήθως προσβάλλει ανθρώπους μεγάλης ηλικίας, υπάρχουν όμως και μορφές καρκίνου που εμφανίζονται σε νεαρής ηλικίας άτομα, ακόμη και σε παιδιά. Ο όρος "καρκίνος" δεν αποδίδεται σε μία μόνο ασθένεια, αλλά σε μια ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζονται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα στο σώμα μας, τα οποία αυξάνονται, διαιρούνται και πεθαίνουν με έναν αυστηρά ελεγχόμενο τρόπο, τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν διότι συνεχίζουν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας μάζας κυττάρων, που ονομάζεται όγκος. Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις ή και κακοήθεις.

Όσον αφορά την αιτιολογία του καρκίνου, έχει παρατηρηθεί, ότι η έκθεση σε επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως είναι ο καπνός ο οποίος προκαλεί το 30% όλων των κακοήθων όγκων σε διάφορες χημικές ουσίες, περιβαλλοντικοί παράγοντες και παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής δύνανται να προκαλέσουν διαταραχές στα φυσιολογικά γονίδια με αποτέλεσμα την μετατροπή τους σε γονίδια που επιτρέπουν θα λέγαμε την ανάπτυξη του καρκίνου. Επιπλέον, περίπου το 20% του καρκίνου προκαλείται από ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, όπως ο ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV), ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) και ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), οι οποίοι έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση κινδύνου για την ανάπτυξη ορισμένων μορφών της νόσου.

Συνήθως, πολλές τέτοιες γενετικές αλλαγές απαιτούνται πριν την ανάπτυξη του καρκίνου. Σχεδόν το 5-10% των καρκίνων οφείλονται σε γενετικές ανωμαλίες που κληρονομούνται από τους γονείς. Ο καρκίνος μπορεί να εντοπιστεί από ορισμένα σημάδια και συμπτώματα ή εξετάσεις. Τότε, συνήθως ερευνάται περαιτέρω με μαγνητική τομογραφία και επιβεβαιώνεται με βιοψία.

Γενικά, τα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων είναι ότι:

- ανθίστανται στην απόπτωση
- Πολλαπλασιάζονται παρουσία ή μη αυξητικών παραγόντων
- ανθίστανται σε σήματα που σταματούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό
- ανθίστανται στο μηχανισμό γήρανσης
- κάνουν μεταστάσεις
- δημιουργούν αγγεία για την αιμάτωση τους.

Τέλος, πολλά είδη καρκίνου μπορούν να προληφθούν εάν κάποιος δεν καπνίζει, διατηρεί ένα υγιές βάρος, δεν καταναλώνει πολύ αλκοόλ, καταναλώνει πολλά λαχανικά, εμβολιάζεται κατά ορισμένων μολυσματικών ασθενειών, δεν καταναλώνει πάρα πολύ επεξεργασμένο και κόκκινο κρέας, και αποφεύγει την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Ο εντοπισμός μέσω μαγνητικής τομογραφίας θα λέγαμε είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στις περιπτώσεις τραχηλικού και ορθοκολικού καρκίνου. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο καρκίνος θεραπεύεται με συνδυασμό θεραπείας με ακτινοβολία, χειρουργείου, χημειοθεραπείας και στοχευμένης θεραπείας. Ο πόνος καθώς και η διαχείριση των συμπτωμάτων αποτελούν σημαντικό κομμάτι της θεραπείας. Επιπρόσθετα, η παρηγορητική φροντίδα είναι ιδιαίτερα σημαντική για όσους βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια της ασθένειας. Οι πιθανότητες της επιβίωσης εξαρτώνται από τον τύπο του καρκίνου και την έκταση της ασθένειας κατά την έναρξη της θεραπείας. Σε παιδιά κάτω των 15 που διαγιγνώσκονται ο πενταετής βαθμός επιβίωσης στον αναπτυγμένο κόσμο βρίσκεται κατά μέσο όρο στο 80%. Για τον καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες ο μέσος πενταετής βαθμός επιβίωσης είναι 66%.

### **3.2 *Επιδημιολογικά στοιχεία για το καρκίνο στην Ελλάδα και την Ευρώπη***

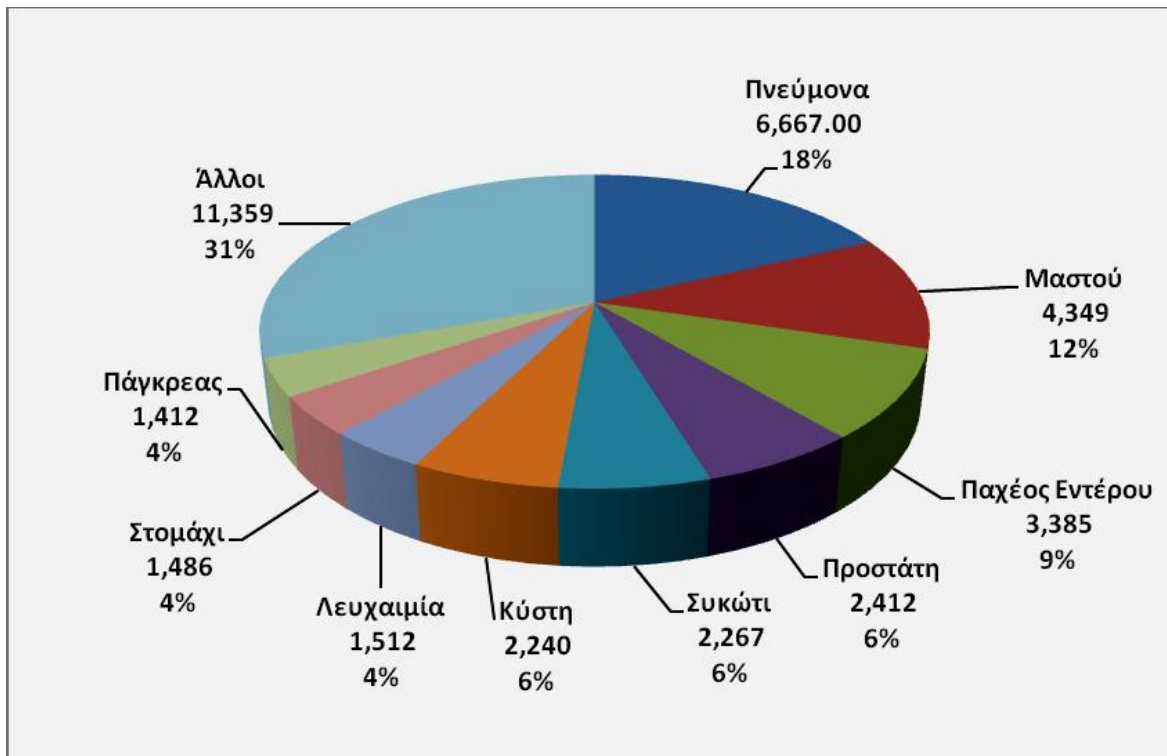
Είναι γεγονός, ότι η ασθένεια του καρκίνου αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου στην Ευρώπη. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ο καρκίνος προσβάλλει 1 στα 3

άτομα (33%) κατά τη διάρκεια της ζωής του. Απο το συγκεκριμένο ποσοστό περίπου το 40% των ατόμων με καρκίνο θα αποβιώσουν κάποια στιγμή, ενώ το υπόλοιπο 60% είτε θα θεραπευτεί είτε θα αποβιώσει εξαιτίας άλλων σημαντικών παραγόντων. Επιπρόσθετα, το 2015 στις χώρες του ΟΟΣΑ (OECD,2017) ο καρκίνος αποτέλεσε τη δεύτερη σοβαρότερη και κυριότερη αιτία θανάτου με ποσοστό 25% επί του συνόλου των θανάτων. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Διεθνούς Οργανισμού Έρευνας για τον καρκίνο (IARC) του ΠΟΥ σχεδόν 1 στους 5 θανάτους απο καρκίνο (19.4%) προέρχεται κατά κύριο λόγο απο το καρκίνο του πνεύμονα. Πιο συγκεκριμένα, στους άνδρες ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί τη κυριότερη αιτία θνησιμότητας απο όλους τους καρκίνους με ποσοστό 23.6%, ενώ στις γυναίκες αποτελεί τη δεύτερη σοβαρότερη αιτία θνησιμότητας, μετά το καρκίνο του μαστού, με ποσοστό 13.8%. Συγκεντρωτικά και για τα δύο φύλα, υπολογίζεται ότι το 2012 διαγνώστηκαν παγκοσμίως 1.82 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις , εκ των οποίων το 42% προέρχονται απο ανεπτυγμένες χώρες. Το ίδιο έτος πέθαναν 1.6 εκατομμύρια (Ferlay J et al, 2015) απο τη συγκεκριμένη νόσο.

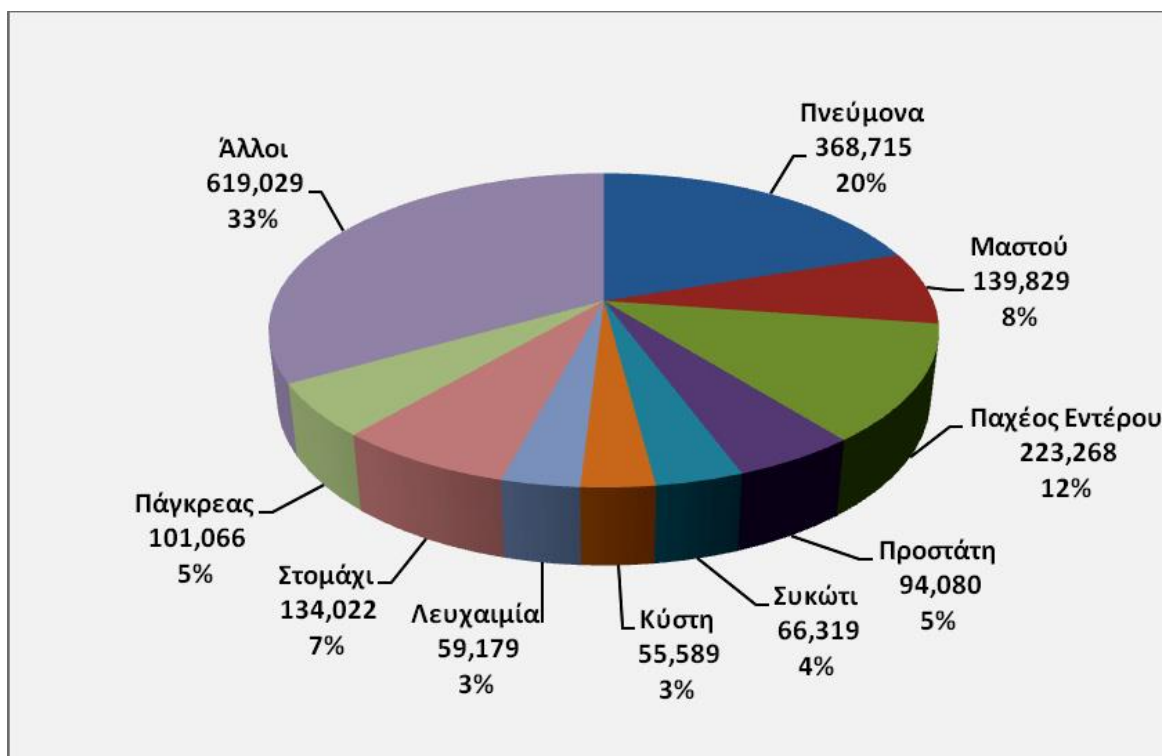
Όσον αφορά την Ελλάδα, ο καρκίνος του πνεύμονα είχε τη μεγαλύτερη θνησιμότητα. Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτη (Ferlay J. et al, 2013) προκλήθηκαν 6.434 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα ενώ βρέθηκαν 6.884 νέες περιπτώσεις και ο λόγος θνησιμότητα προς επίπτωση έφθασε το 0,93. Η εμφάνιση νέων κρουσμάτων υπολογίστηκε σε 74,7 άνδρες και 13,2 γυναίκες ανά 100.000 πληθυσμό (Ράλλη., Α,2017). Οι πίνακες (Πίνακας 3.1 & 3.2) και οι εικόνες (Εικόνα 3.1,3.2,3.3&3.4) που ακολουθούν παρακάτω παρουσιάζουν τον εκτιμώμενο αριθμό νέων περιπτώσεων καρκίνου και οι θάνατοι από καρκίνο στην Ελλάδα.

Year	Estimated number of new cancers (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		5680	1204	6884
	ages < 65	1982	412	2394
	ages >= 65	3698	792	4490
2025		6663	1365	8028
	ages < 65	2223	442	2665
	ages >= 65	4440	923	5363
2035		7552	1485	9037
	ages < 65	2309	420	2729
	ages >= 65	5243	1065	6308

Πίνακας 3.1 Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιστατικών καρκίνου του πνεύμονα στην Ελλάδα, τα έτη 2025 και 2035, GLOBOCAN 2012



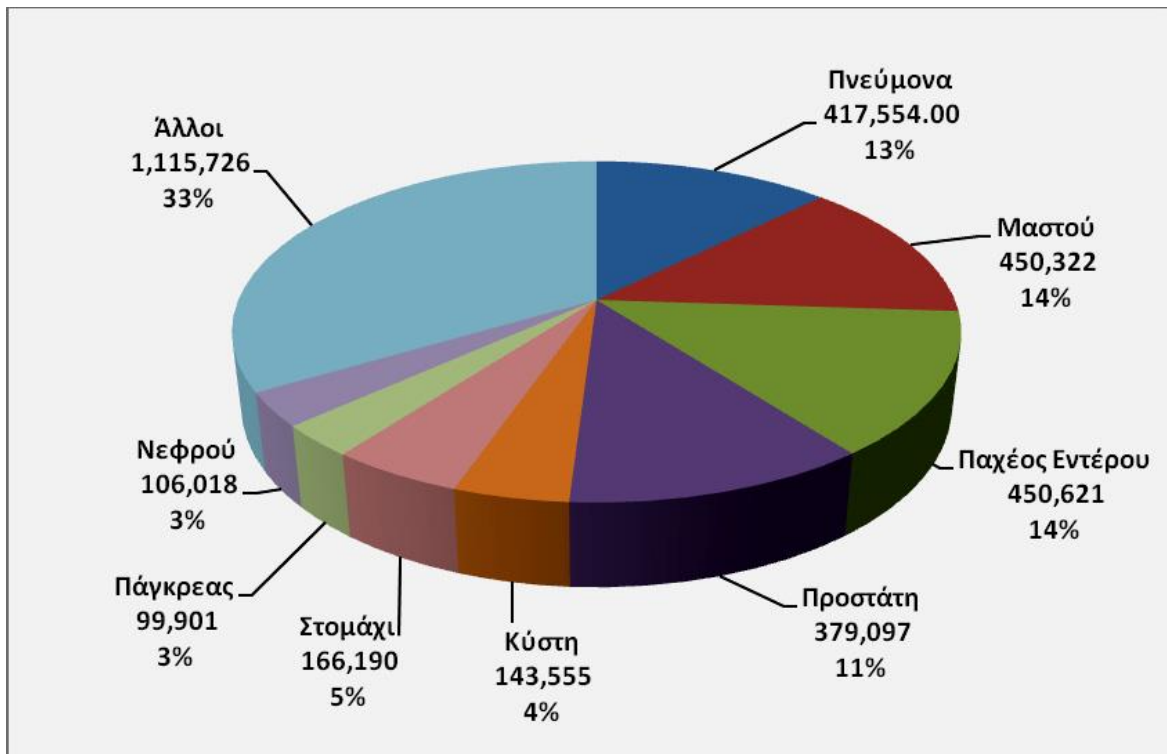
Εικόνα 3.1 Εκτιμώμενος αριθμός νέων Περιπτώσεων καρκίνου στην Ελλάδα το έτος 2025,  
Πηγή: Globocan 2012



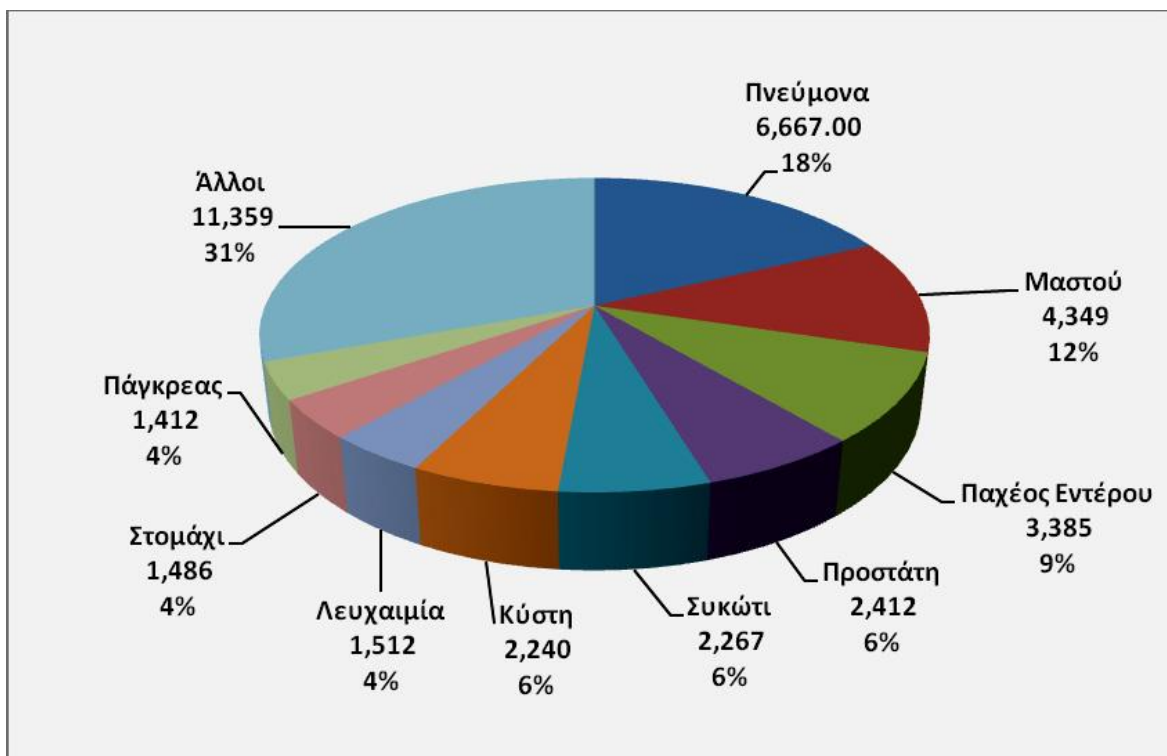
Εικόνα 3.2 Εκτιμώμενος αριθμός και ποσοστό θανάτων από καρκίνο στην Ελλάδα το έτος 2035, Πηγή: Globocan 2012

Year	Estimated number of new cancers (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		5295	1139	6434
	ages < 65	1602	328	1930
	ages >= 65	3693	811	4504
2025		6216	1295	7511
	ages < 65	1798	352	2150
	ages >= 65	4418	943	5361
2035		7101	1428	8529
	ages < 65	1875	337	2212
	ages >= 65	5226	1091	6317

Πίνακας 3.2 Εκτιμώμενος αριθμός θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα τα έτη 2025 και 2035. Πηγή: Globocan 2012



Εικόνα 3.3 Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιπτώσεων καρκίνου στην Ευρώπη ανά κατηγορία το 2018  
Πηγή: Globocan, 2012



3.4 Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιπτώσεων καρκίνου στην Ελλάδα το 2018 Πηγή: Globocan 2012

Παρόλο που ο κίνδυνος της νόσου αυξάνεται με την ηλικία, μόλις το 5-10% κληρονομείται ενώ το 90-95% οφείλεται σε εξωγενείς παράγοντες. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι το 87% των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα οφείλεται στο κάπνισμα (Anand, P. et al, 2008). Στην Ελλάδα το 2015 (OECD, 2017), το ποσοστό του πληθυσμού που κάπνιζε ήταν 27.3%, αν και μειωμένο κατά 22% από το 2000, θεωρείται από τα υψηλότερα ανάμεσα στις χώρες του ΟΟΣΑ.

### **3.3 Είδη καρκίνου του πνεύμονα**

Η νόσος του καρκίνου του πνεύμονα και οι επιπτώσεις της σε παγκόσμιο επίπεδο οδήγησε στην ανάγκη για μια συντονισμένη συνεργασία για την αποτελεσματική αντιμετώπισή του, ενώ απαραίτητη υπήρξε η δημιουργία ενός συστήματος ταξινόμησης με σκοπό να επιτρέψει τη χρήση κοινών κανόνων και ορολογίας τόσο για τη συσχέτιση όσο και για τη σύγκριση των μελετών (επιδημιολογικών, θεραπευτικών κ.α). Έτσι, οι όγκοι των καρκίνων του πνεύμονα διακρίνονται ανάλογα με την προέλευσή τους σε πρωτοπαθή καρκίνο όταν η νόσος ξεκινά από τα κύτταρα του πνεύμονα ή σε μεταστατικό καρκίνο όταν έχει εξαπλωθεί στον πνεύμονα από άλλα μέρη του σώματος (π.χ. προστάτη, τράχηλο κ.λ.π) (Ράλλη., Α, 2017).

Το 2004 ο ΠΟΥ (Beasley M., Brambilla E., Travis W., 2005) δημιούργησε μία πρότυπη ονοματολογία και κριτήρια διάγνωσης βάσει της μορφολογίας των κυττάρων του καρκίνου του πνεύμονα όπως παρατηρούνταν στο μικροσκόπιο, ενώ με τη βοήθεια της μοριακής βιολογίας και την αυξανόμενη κατανόηση των μηχανισμών και των προσδιοριστικών παραγόντων καρκινογένεσης έγιναν αντιληπτοί και περιεγράφησαν περισσότεροι τύποι όγκων (Travis et al, 2015).

Οι καρκίνοι του πνεύμονα ταξινομούνται σύμφωνα με τον ιστολογικό τύπο. Η ταξινόμηση αυτή έχει σημαντικές συνέπειες τόσο στη κλινική διαχείριση όσο και τη πρόγνωση της νόσου. Οι περισσότεροι καρκίνοι 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 μικροσκόπηση. Οι δύο πιο γνωστές κατηγορίες είναι το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα και το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα.



### **3.3.1 Ο Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα (ΜΚΠ)**

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα πήρε την ονομασία του λόγω του μικρού μεγέθους των κυττάρων στο μικροσκόπιο. Αντιπροσωπεύει το 15% όλων των καρκίνων του πνεύμονα, συσχετίζεται με τον παράγοντα του καπνίσματος ενώ τέλος έχει ταχεία ανάπτυξη και πρόωμη εμφάνιση μεταστάσεων σε άλλα μέρη του σώματος. Ο καρκίνος αυτός συνήθως διαγιγνώσκεται όταν υπάρχει ήδη μετάσταση, τα αποτελέσματα της θεραπείας δεν οδηγούν σε πρόγνωση ικανοποιητική (ο χρόνος επιβίωσης κυμαίνεται σε λίγους μήνες)( Ράλλη., Α,2017).

### **3.3.2 Ο Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα (ΜΜΚΠ)**

Ο ΜΜΚΠ αποτελεί έναν καρκίνο για τον οποίο το ενεργητικό κάπνισμα τσιγάρων αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου. Η αιτία όμως του ΜΜΚΠ μπορεί να είναι πολυπαραγοντική, όπως συμβαίνει και με τους άλλους καρκίνους. Επιπρόσθετα, ο ΜΜΚΠ αντιπροσωπεύει περίπου το 85% των περιπτώσεων του καρκίνου του πνεύμονα. Όταν η νόσος βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο, η χειρουργική αφαίρεση του όγκου αποτελεί τη πρωταρχική προσέγγιση θεραπείας. Σε αυτή την κατηγορία του ΜΜΚΠ περιλαμβάνονται και άλλοι τύποι καρκίνου όπως το πλακώδες καρκίνωμα, το αδενοκαρκίνωμα, το σαρκοειδές καρκίνωμα ή όγκοι χωρίς σαφή μορφολογικά χαρακτηριστικά(Ράλλη., Α,2017).

## ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ - ΕΡΕΥΝΑ

### 4 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

#### 4.1 Σκοπός

Ο Μη Πλακώδης Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα αποτελεί τα δύο τρίτα των περιπτώσεων ΜΜΚΠ και παρουσιάζεται με πολύ χαμηλά ποσοστά πενταετούς σχετικής επιβίωσης. Οι επιλογές για τη θεραπεία σε ασθενείς κατά τους οποίους ο καρκίνος έχει προχωρήσει, μετά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, είναι αρκετά περιορισμένες. Η χημειοθεραπεία παρόλο που δεν είναι ανεκτή από τον ανθρώπινο οργανισμό λόγω των ανεπιθύμητων παρενεργειών, έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ανάγκη θεραπείας η οποία θα έχει ως αποτέλεσμα την επιμήκυνση της συνολικής επιβίωσης των ογκολογικών ασθενών με προχωρημένο μεταστατικό ΜΜΚΠ.

Η παρούσα μελέτη σκοπεύει να αξιολογήσει την οικονομική και κλινική αποτελεσματικότητα του καινοτόμου φαρμάκου Nivolumab (Opdivo®) ως δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο μεταστατικό Μη Πλακώδη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα, κατά την οποία θα πραγματοποιηθεί ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με το φαρμακευτικό σκεύασμα Docetaxel, με χρονική περίοδο ανάλυσης το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών.

#### 4.2 Δεδομένα και μέθοδος

Χρησιμοποιήθηκαν δευτερογενή δεδομένα(στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας) και για τις δύο θεραπείες, με σκοπό να αξιολογηθεί και να εκτιμηθεί η κλινική αποτελεσματικότητα ανάμεσα στις δύο συγκρινόμενες θεραπείες για όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα βασίστηκαν σε διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs). Όσον αφορά τα στοιχεία για την εκτίμηση του κόστους τα δεδομένα αντλήθηκαν από τη διαθέσιμη έντυπη και ηλεκτρονική βιβλιογραφία. Το χρονοδιάγραμμα για την αναζήτηση ήταν από τον Ιανουάριο του 2019 έως τον Μάιο του 2019.

Η κυριότερη κλινική μελέτη (RCT) στην οποία βασίστηκε η συγκεκριμένη μελέτη είναι η μελέτη που διεξήγαγε η φαρμακευτική εταιρεία Bristol-Myers Squibb για το Nivolumab σε σύγκριση με το Docetaxel, ως δεύτερη γραμμή θεραπείας (Borghaei H. et al, 2015).

#### 4.2.1 Κλινική δοκιμή Checkmate-057

Η βασική και μοναδική μελέτη η οποία σχετίζεται με τη σύγκριση του Nivolumab έναντι του Docetaxel ως δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο μεταστατικό Μη Πλακώδη ΜΜΚΠ είναι η Checkmate 057 των Borghaei et al (2015).

Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν 582 ασθενείς εκ των οποίων το 95% μετά από στρωματοποίηση βάσει προηγούμενης συντηρητικής θεραπείας και γραμμή θεραπείας (2η έναντι 3ης) και τυχαιοποίηση, έλαβαν θεραπεία με ένα φάρμακο της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, σε 287 ασθενείς χορηγήθηκε ενδοφλεβίως Nivolumab σε δόση 3mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους κάθε 2 εβδομάδες και σε 268 ασθενείς χορηγήθηκε ενδοφλεβίως Docetaxel σε δόση 75mg ανά /m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος κάθε 3 εβδομάδες. Επιπρόσθετα, η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 62 έτη, ενώ η κατάσταση της υγείας τους ήταν 0 ή 1 σύμφωνα με την κλίμακα ECOG και είχαν καρκίνο σταδίου IIIb/IV. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία μέχρι την πρόοδο της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή άλλη αιτία. Το βασικό και πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS), μετρούμενη σε μήνες. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την Επιβίωση δίχως εξέλιξη της νόσου (Progression Free Survival, PFS), την αποτελεσματικότητα σύμφωνα με το επίπεδο του PD-L1 του καρκινικού όγκου και τα αναφερόμενα αποτελέσματα του ασθενή (παρενέργειες, Adverse Events).

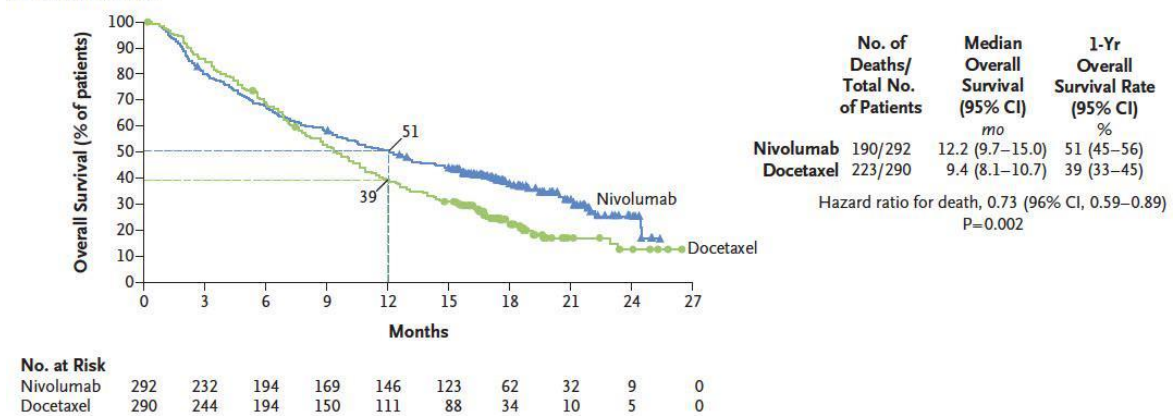
Επιπλέον μετά από 13.2 μήνες παρακολούθησης, στα αποτελέσματα της έρευνας παρατηρήθηκε επιμήκυνση διάρκειας χρόνου συνολικής επιβίωσης από 9,4 μήνες σε 12,2 προσδίδοντας αύξηση της συνολικής επιβίωσης κατά 2,8 μήνες για τους ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν Nivolumab έναντι των ασθενών που δέχονταν μονοθεραπεία Docetaxel, ενώ τέσσερις μήνες αργότερα τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν, με την επιμήκυνση του διάρκειας χρόνου συνολικής επιβίωσης και την διαφορά στις δύο ομάδες να παραμένει ίδια. Επιπλέον, σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης παρατηρήθηκε επίτευξη (Εικόνα 4.1) ενός έτους συνολικής επιβίωσης (OS)<sup>1</sup> από το 51% των ασθενών που ελάμβανε μονοθεραπεία Nivolumab και το 39% των ασθενών που ελάμβανε μονοθεραπεία Docetaxel. Επιπρόσθετα, κατά το πρώτο χρόνο της θεραπείας το ποσοστό

---

<sup>1</sup> Ως συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS) ορίζεται ο χρόνος από την ημερομηνία τυχαιοποίησης μέχρι την ημερομηνία θανάτου ανεξαρτήτως αίτιου (Borghaei et al., 2015)

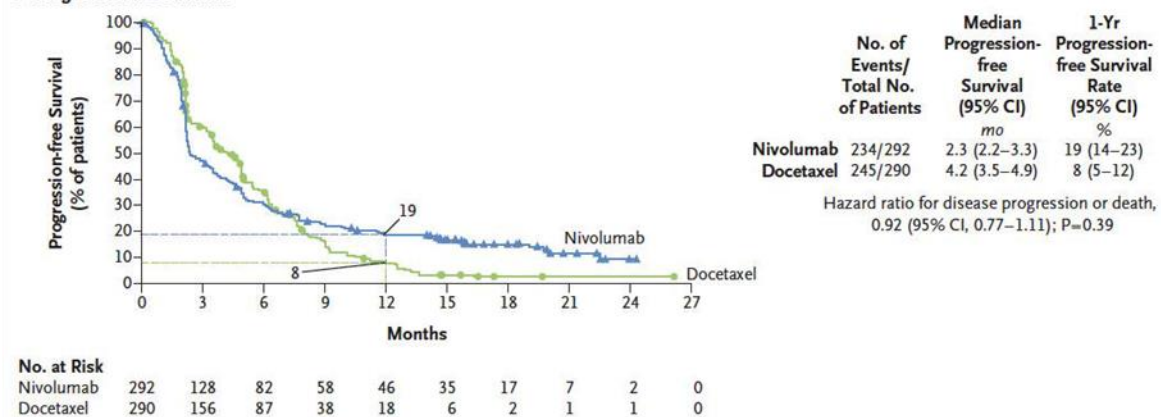
των ασθενών δίχως εξέλιξη της νόσου (PFS)<sup>2</sup> ήταν 19% για το Nivolumab και 8% για το Docetaxel και η διάμεση διάρκεια αντικειμενικής απόκρισης των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ήταν 17,2 μήνες για την ομάδα Nivolumab έναντι των 5,6 μηνών της ομάδας Docetaxel (Εικόνα 4.2).

A Overall Survival



Εικόνα 4.1 Καμπύλη Kaplan Meier OS Συνολική Επιβίωση κλινικής δοκιμής Checkmate-057, Πηγή: Borghaei et al.,2015

C Progression-free Survival



Εικόνα 4.2 Καμπύλη Kaplan Meier PFS Επιβίωση δίχως εξέλιξη της νόσου κλινικής δοκιμής Checkmate-057. ΠΗΓΗ: Borghaei et al.,2015

Το Docetaxel καθυστέρησε την εξέλιξη του Μη Πλακώδη MMKΠ περισσότερο, με το διάμεσο χρόνο επιβίωσης δίχως εξέλιξη της νόσου (PFS) να είναι 4,2 μήνες και 2,3 μήνες για το Nivolumab. Επιπλέον στο πρώτο τρίμηνο η συνολική επιβίωση επιτεύχθηκε από το 85% των ασθενών στους οποίους χορηγούνταν θεραπεία Docetaxel αντί του 80% των ασθενών στους οποίους χορηγούνταν θεραπεία Nivolumab. Η διαφορά ανάμεσα στις δύο

<sup>2</sup> Ως Progression Free Survival, ορίζεται ο χρόνος από την ημερομηνία τυχαιοποίησης μέχρι την ημερομηνία της πρώτης τεκμηριωμένης εξέλιξης του όγκου με βάση τα κριτήρια του RECISTv1.1, ή μέχρι την ημερομηνία θανάτου ανεξαρτήτως αίτιου (Borghaei et al., 2015)

ομάδες, του ποσοστού ασθενών συνολικής επιβίωσης, σταδιακά μειώθηκε ενώ κατόπιν παρέλευσης εξάμηνου το ποσοστό των ασθενών συνολικής επιβίωσης ήταν πλέον μεγαλύτερο για την ομάδα του Nivolumab. Το ίδιο παρατηρήθηκε και κατά την σύγκριση του ποσοστού των ασθενών δίχως εξέλιξη της νόσου για το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο μετά την τυχαιοποίηση των ομάδων. Αρχικά το ποσοστό ασθενών δίχως εξέλιξη της νόσου ήταν μεγαλύτερο της ομάδας Docetaxel ενώ μετά το πέρας εξαμήνου το αποτέλεσμα αντιστράφηκε και το ποσοστό ασθενών δίχως εξέλιξη της νόσου ήταν ευνοϊκότερο για την ομάδα Nivolumab.

Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα της μελέτης Checkmate-057 καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με Nivolumab προσφέρει στους ασθενείς βελτιωμένη κλινική αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη μονοθεραπεία Docetaxel καθώς συνδέεται με μεγαλύτερη συνολική επιβίωση (OS) όσο και με μεγαλύτερη Διάρκεια Αντικειμενικής Απόκρισης (DOR), αποτελώντας μία αποτελεσματικότερη επιλογή θεραπείας των ασθενών με προχωρημένο Μη Πλακώδη ΜΜΚΠ. Παράλληλα όμως παρατηρείται μία καθυστέρηση εμφάνισης των παρατηρούμενων ωφελειών (OS και PFS) που ενδεχομένως να οφείλεται στο μηχανισμό δράσης του ανοσο-ογκολογικού φαρμάκου, υποδεικνύοντας την διερεύνηση της πιθανότητας καλύτερων κλινικών αποτελεσμάτων ως πρώτη γραμμή θεραπείας.

#### **4.2.2 Ασφάλεια και παρενέργειες φαρμάκου**

Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες (AE) μπορεί να είναι ομαλές και ήπιες χωρίς απαραίτητη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής (βαθμός 1), μπορεί να είναι απαραίτητη μια ελάχιστη παρέμβαση(βαθμός 2), μπορεί να είναι σοβαρές και πολύπλοκες και να κρίνεται αναγκαία η εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο (βαθμός 3) ή να αποτελούν απειλή για τη ζωή του ασθενούς(βαθμός 4)( (National Cancer Institute., 2017). Στην κλινική δοκιμή Checkmate 057 καταγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Adverse Events, AE) καθώς και η συχνότητα αυτών από τη χορήγηση των δύο θεραπειών.

Όσον αφορά την ανάλυση ασφάλειας, συμπεριλήφθησαν όλοι οι ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει από μία δόση θεραπείας, ενώ παράλληλα ανεπιθύμητες παρενέργειες παρουσιάστηκαν και στις δύο ομάδες ασθενών. Το ποσοστό των αναφερόμενων παρενεργειών που συσχετιζόνταν με την θεραπεία για την ομάδα που λάμβανε Nivolumab ήταν 69% ενώ για την ομάδα που λάμβανε Docetaxel 88%. Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με

τη θεραπεία ανεπιθύμητες παρενέργειες, όσον αφορά την ομάδα του Nivolumab ήταν η κόπωση (16%), η ναυτία (12%), η μειωμένη όρεξη (10%), η εξασθένιση (10%) και τα εξανθήματα (9%), ενώ στην ομάδα Docetaxel ήταν η ουδετεροπενία (31%), η κόπωση (29%), η ναυτία (26%), η αλωπεκία (25%), και η διάρροια (23%).

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες τρίτου και τετάρτου βαθμού σχετιζόμενες των θεραπειών (Πίνακας 4.1) παρουσιάστηκαν στο 10% των ασθενών που λάμβαναν Nivolumab, με συχνότερη την κόπωση (1%), και στο 54% των ασθενών στους οποίους χορηγούνταν Docetaxel, με συχνότερες την ουδετεροπενία (27%), την εμπύρετη ουδετεροπενία (10%) και την λευκοπενία (8%).

Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Nivolumab	Docetaxel
	Οποιοδήποτε βαθμού/3ή4 βαθμού	Οποιοδήποτε βαθμού/3ή4 βαθμού
Σύνολο συμβάντων	199(69)/30(10)	236(88)/144(54)
Κόπωση	46(16)/3(1)	78(29)/13(5)
Ναυτία	34(12)/2(1)	70(26)/2(1)
Μειωμένη όρεξη	30(10)/0	42(16)/3(1)
Εξασθένιση	29(10)/1(1)	47(18)/6(2)
Διάρροια	22(8)/2(1)	62(23)/39(1)
Εξάνθημα	27(9)/1(1)	8(3)/0
Κνησμός	24(8)/0	4(1)/0
Υποθυρεοειδισμό	19(7)/0	0/0
Πνευμονίτιδα	8(3)/0	28(10)/1(1)
Ουδετεροπενία	1(1)/0	83(31)/73(27)

Πίνακας 4.1 Παρενέργειες συσχετιζόμενες με τις θεραπείες Docetaxel και Nivolumab αναφερόμενες σε ποσοστό ασθενών μεγαλύτερο του 5%, ΠΗΓΗ: Borghaei et al., 2015

### 4.3 Μεθοδολογία μελέτης και μοντέλο Ανάλυσης

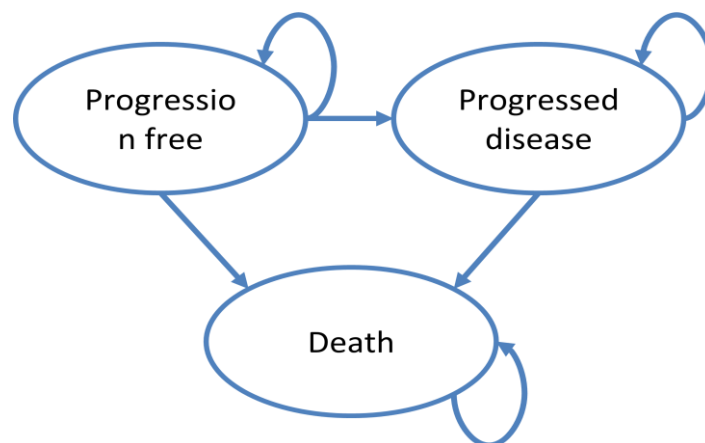
Βασικός σκοπός και στόχος της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί η αξιολόγηση της οικονομικής αποδοτικότητας του Nivolumab σε σύγκριση με το φαρμακευτικό σκεύασμα Docetaxel σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό (στάδιο IIIb και IV) Μη πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα. Επιπρόσθετα, Κατά την εκπόνηση της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov για την πραγματοποίηση της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας οπότε και προσδιορίστηκε το πρόσθετο κόστος ανά QALY της θεραπείας με Nivolumab έναντι της θεραπείας με Docetaxel.

Η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε γίνεται απο την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας, ενώ επιλέχθηκε ο δια βίου χρονικός ορίζοντας ώστε να εκτιμηθεί τόσο το κόστος

όσο και η αποτελεσματικότητα για το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών. Επιπλέον εκτιμάται η αποτελεσματικότητα(θεραπευτική αξία)σε QALYS, εκτιμάται το κόστος και υπολογίζεται το επιπρόσθετο κόστος ανά μονάδα αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER).

Ο πληθυσμός της συγκεκριμένης ανάλυσης είναι ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό Μη Πλακώδη ΜΜΚΠ (σταδίου IIIb και IV), που έχουν λάβει πρώτη γραμμή θεραπείας. Επιπρόσθετα, ο πληθυσμός ανάλυσης αποτελείται απο δύο ομάδες-σκέλη: την ομάδα Παρέμβασης στην οποία τοποθετούνται οι ασθενείς που έλαβαν ως δεύτερη γραμμή θεραπείας Nivolumab και την ομάδα Ελέγχου στην οποία τοποθετούνται οι ασθενείς που έλαβαν ως δεύτερη γραμμή θεραπείας Docetaxel. Για την προσομοίωση της κατάστασης υγείας 1000 ασθενών με προχωρημένο Μη Πλακώδη ΜΜΚΠ χρησιμοποιείται το στοχαστικό μοντέλο Markov. Το στοχαστικό μοντέλο Markov αποτελεί μία επαναληπτική διαδικασία όπου περιγράφονται οι πιθανές καταστάσεις της υγείας, οι πιθανές διαδρομές ανάμεσα στις καταστάσεις και οι διαφορετικές πιθανότητες μετάβασης από μία κατάσταση υγείας σε μία άλλη (Edlin R et al, 2015). Οι ασθενείς έχουν μέση ηλικία τα 62 έτη, η οποία και ορίζεται ως ηλικία έναρξης του σχεδιαζόμενου μοντέλου.

Το μοντέλο Markov αποτελείται απο τρεις καταστάσεις υγείας (Health states): «δίχως πρόοδο της νόσου (PF)», «πρόοδος της νόσου (PD)» και «θάνατος» (Σχήμα 4.3.1).



Σχήμα 4.2.2.1 Τρεις καταστάσεις υγείας μοντέλου Markov, Πηγή: Borghaei et al,2015

Στο μοντέλο Markov που σχεδιάστηκε όλοι οι ασθενείς βρίσκονται στην κατάσταση υγείας «Δίχως εξέλιξη της νόσου» στην οποία μπορεί να παραμείνουν ή να μεταβούν στην επόμενη κατάσταση υγείας «Πρόοδος της νόσου». Το ίδιο συμβαίνει και όταν οι ασθενείς

βρεθούν στην κατάσταση υγείας «Πρόοδος της νόσου» όπου έχουν πιθανότητες να παραμείνουν σε αυτή ή να μεταβούν στην επόμενη κατάσταση υγείας, τον Θάνατο.

Εν συνεχεία και βάση της κλινικής μελέτης Checkmate καθώς και των δεδομένων επιβίωσης των ασθενών, εκτιμήθηκε το προσδόκιμο ζωής του πληθυσμού το οποίο βρέθηκε να είναι 60 μήνες και το μοντέλο ακολούθησε τους ασθενείς σε κύκλους με χρονική διάρκεια ενός μήνα.

Όσον αφορά, τη χορήγηση των θεραπειών ενσωματώθηκε στο μηνιαίο κύκλο και υπολογίστηκε η δια βίου δαπάνη με την άθροιση των επιμέρους δαπανών(απόκτησης, χορήγησης, παρακολούθησης) κάθε κατάσταση υγείας κάθε κύκλου ανά ασθενή. Επιπρόσθετα ως ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης ορίστηκε το 3,5% σύμφωνα με τις συστάσεις του NICE, καθώς δεν υφίστανται σχετικές οδηγίες στην Ελλάδα.

Προκειμένου, να αποτιμηθεί η κλινική αποτελεσματικότητα σταθμισμένη σε ποιότητα ζωής των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η μονάδα QALY. Επιπλέον, για να υπολογίσουμε τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής, των QALYs του μοντέλου η κάθε χρονική διάρκεια διαβίωσης σε μία κατάσταση υγείας πολλαπλασιάστηκε με την ποιοτική στάθμισή της (χρησιμότητα) και το άθροισμα αυτών αποτέλεσε τα κερδισμένα QALYs.

Για τη σύγκριση των δυο θεραπειών χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης επιπρόσθετου κόστους αποτελεσματικότητας (ICER). Ο δείκτης προκύπτει από το λόγο της διαφοράς του κόστους  $C_i$  προς τη διαφορά του κλινικού σταθμισμένου οφέλους  $E_i$ , μετρούμενο σε QALYs, των δύο θεραπειών.

#### 4.4 Εκτίμηση Κλινικής Αποτελεσματικότητας

Για την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας χρησιμοποιούνται δευτερογενή δεδομένα τα οποία προκύπτουν από τα αποτελέσματα της μελέτης των Borghaei et al. Συγκεκριμένα από τις καμπύλες Kaplan Meier συνολικής επιβίωσης OS (Εικόνα 4.1) και επιβίωσης δίχως πρόοδο της νόσου PFS (Εικόνα 4.2), εξάγονται οι αθροιστικές πιθανότητες συνολικής επιβίωσης OS και επιβίωσης δίχως πρόοδο της νόσου PFS (Πίνακας 4.2 και Πίνακας 4.3) για κάθε μήνα-κύκλο.



Μήνες	Nivolumab	Docetaxel
0	1000	1
1	0,965	0,982
2	0,909	0,915
3	0,8	0,85
4	0,762	0,8
5	0,712	0,744
6	0,668	0,676
7	0,629	0,615
8	0,6	0,565
9	0,579	0,521
10	0,55	0,482
11	0,521	0,429
12	0,509	0,394
13	0,473	0,359
14	0,465	0,335
15	0,444	0,309
16	0,424	0,297
17	0,4	0,256
18	0,388	0,229
19	0,347	0,2
20	0,318	0,176
21	0,294	0,176
22	0,353	0,176
23	0,253	0,132
24	0,162	0,129

Πίνακας 4.2 Αθροιστικές Πιθανότητες ασθενών OS για κάθε μήνα παρακολούθησης από την Καμπύλη Kaplan Meier OS. ΠΗΓΗ: Borghaei et.al, 2015

Μήνες	Nivolumab	Docetaxel
0	1	1
1	0,933	0,948
2	0,677	0,766
3	0,461	0,581
4	0,397	0,5

5	0,323	0,405
6	0,306	0,348
7	0,267	0,258
8	0,232	0,184
9	0,226	0,165
10	0,21	0,106
11	0,203	0,087
12	0,194	0,081
13	0,194	0,048
14	0,184	0,032
15	0,171	0,032
16	0,152	0,032
17	0,152	0,026
18	0,152	0,026
19	0,148	0,026
20	0,119	0,026
21	0,119	0,026
22	0,119	0,026
23	0,1	0,026
24	0,1	0,026

**Πίνακας 4.3 Αθροιστικές Πιθανότητες ασθενών PFS για κάθε μήνα παρακολούθησης από την Καμπύλη Kaplan Meier PFS**

Έτσι, από τις καμπύλες αυτές εκτιμώνται η πιθανότητα θανάτου και η πιθανότητα προόδου της νόσου σε κάθε κύκλο, για τους 24 μήνες της μελέτης Checkmate 057. για κάθε μία από τις δύο ομάδες θεραπειών. Επιπλέον, για τις ανάγκες της γενίκευσης των αποτελεσμάτων (extrapolation) πέραν της χρονικής διάρκειας της κλινικής μελέτης, γίνεται εκτίμηση των πιθανοτήτων θανάτου και προόδου της νόσου για κάθε κύκλο και μέχρι τους εξήντα μήνες. Η πιθανότητα μετάβασης για τη χρονική διάρκεια πέραν του τέλους της κλινικής μελέτης θεωρείται σταθερή σε κάθε κύκλο και υπολογίζεται βάση του μέσου όρου των πιθανοτήτων των 24 μηνών όπως προκύπτουν από την κλινική μελέτη Checkmate 057 (Πίνακας 4.4 & Πίνακας 4.5)

Κύκλοι /μήνες	PF → PD	PD→ Θάνατο
0		
1	0,057	0,27
2	0,11	0,31
3	0,047	0,13
4	0,065	0,18
5	0,062	0,04

6	0,057	0,12
7	0,046	0,12
8	0,034	0,02
9	0,05	0,07
10	0,053	0,03
11	0,022	0,04
12	0,069	0
13	0,018	0,05
14	0,044	0,07
15	0,046	0,11
16	0,055	0
17	0,029	0
18	0,1	0,021
19	0,08	0,19
20	0,07	0
21	0,13	0
22	0,06	0
23	0,06	0,16
24/60	0,06	0,09

Πίνακας 4.4 Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας της θεραπείας Παρέμβασης

Κύκλοι/μήνες	PF → PD	PD → Θάνατο
0		
1	0,19	0,017
2	0,24	0,06
3	0,13	0,07
4	0,19	0,05
5	0,13	0,069
6	0,25	0,091
7	0,28	0,091
8	0,1	0,08
9	0,35	0,07
10	0,18	0,07
11	0,07	0,1
12	0,4	0,08
13	0,33	0,08
14	0	0,065
15	0	0,07
16	0	0,03
17	0,2	0,13
18	0,18	0,1
19	0,18	0,12

20	0,18	0,11
21	0,18	0,08
22	0,18	0,08
23	0,18	0,08
24/60	0,18	0,08

Πίνακας 4.5 Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας της θεραπείας Ελέγχου

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής ενσωματώνεται στο μοντέλο με την εφαρμογή των τιμών χρησιμότητας κάθε κατάστασης υγείας σε κάθε κύκλο. Καθώς για τον πληθυσμό της Ελλάδας δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα, οι τιμές χρησιμότητας για τις καταστάσεις υγείας

χωρίς πρόοδο της νόσου και με πρόοδο της νόσου αντλούνται από τον NICE, και είναι **0,713** και **0,5685** αντίστοιχα (Πίνακας 4.6). Οι τιμές αυτές επιλέχθηκαν να χρησιμοποιούνται για τις οικονομικές αναλύσεις τόσο από την εταιρεία (BMS) όσο και από την Ομάδα Ανασκόπησης Στοιχείων (Evidence Review Group, ERG) και είναι αποδεκτές από την επιτροπή του NICE (NICE, 2017).

Στάδιο	Τιμές χρησιμότητας(Utility)
Ασθένεια χωρίς εξέλιξη	0,713
Πρόοδος της νόσου	0,5685
Θάνατος	0

Πίνακας 4.6 Τιμές χρησιμότητας

Επιπλέον, έγινε η υπόθεση ότι οι χρησιμότητες είναι ίδιες για κάθε στάδιο της νόσου και στις δύο θεραπείες.

#### 4.5 Εκτίμηση του κόστους των θεραπειών

Λόγο του γεγονότος, ότι η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, έγινε υπό την οπτική (Perspective) του Εθνικού Συστήματος Υγείας οι προκαλούμενες άμεσες δαπάνες υπολογίστηκαν βάσει των κρατικών τιμών αποζημιώσεων. Οι έμμεσες δαπάνες (π.χ μετακινήσεις) δεν ελήφθησαν υπόψη. Οι πόροι που δεσμεύονται για τη χορήγηση της θεραπείας, για τη παρακολούθηση του ασθενή όπως και η αντιμετώπιση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών συγκαταλέγονται στις άμεσες δαπάνες. Το άμεσο κόστος διακρίνεται σε σταθερό (π.χ ιατροτεχνολογικός εξοπλισμός) και σε μεταβλητό κόστος (π.χ διαγνωστικές εξετάσεις). Στο μοντέλο περιλαμβάνονται οι δαπάνες που συνδέονται με κάθε μία από τις τρεις καταστάσεις υγείας.

Για την εύρεση μελετών όσον αφορά τη χρήση πόρων και τις δαπάνες για υγειονομική περίθαλψη πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, σύμφωνα με τα κριτήρια της οικονομικής αξιολόγησης του Nivolumab όπως και κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού της κλινικής μελέτης. Οι μελέτες που βρέθηκαν χρησιμοποιήθηκαν στο σχεδιασμό υπόθεσης εργασίας προκειμένου να ενσωματωθούν οι πόροι στο μοντέλο σχεδιάσαμε. Επιπλέον πραγματοποιήθηκε αναζήτηση και επισκόπηση της νομοθεσίας που διέπει την κρατική αποζημίωση ιατρικών πράξεων, ημερήσιων νοσηλίων και Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων (KEN).

Οι δαπάνες των θεραπειών αναλύθηκαν στις εξής κατηγορίες:

*Δαπάνη Θεραπείας* που περιλαμβάνει τη δαπάνη απόκτησης του φαρμάκου της θεραπείας και τη δαπάνη που προκαλείται για τη χορήγηση (χρήση πόρων)

β) *Δαπάνη Παρακολούθησης*

γ) *Δαπάνη διαχείρισης της νόσου*, στα στάδια PS και PD

δ) *Δαπάνη διαχείρισης ΑΕ*

Τέλος, το μοναδιαίο κόστος των φαρμάκων αναζητήθηκε στον ιστότοπο «Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων» και επιλέχθηκε η νοσοκομειακή τιμή.

#### **4.5.1 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 Chekmate-057 (Borghaei et al, 2015). Τα συγκεκριμένα στοιχεία, χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της δόσης του Nivolumab(το σωματικό βάρος του ασθενούς σε χιλιόγραμμα (kg) και για τον υπολογισμό της δόσης του Docetaxel (επιφάνειας σώματος του ασθενούς σε m<sup>2</sup>). Το ίδιο συμβαίνει και για τον υπολογισμό της δόσης χημειοθεραπείας Gemcitabine που χορηγείται ως επακόλουθη θεραπεία στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου (Docetaxel) όταν υπάρχει πρόοδος της νόσου. Στους ασθενείς της ομάδας Παρέμβασης (Nivolumab) ως επακόλουθη θεραπεία χορηγείται Docetaxel.

Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 4.7) παρουσιάζονται η δόση, η συχνότητα χορήγησης και υπολογίζεται η μηνιαία δαπάνη για κάθε θεραπεία.

Φάρμακο	Δόση 2	Αριθμός φιαλίδι ων	Τρόπος χορήγη σης (χωρίς κοινή χρήση φιαλίδι ου)	Κόστος φαρμά κου ανά δόση 3(€)	Συχνότητα χορήγησης	Κόστος φαρμάκο υ ανά 4 εβδομάδε ς(€)
<b>Nivolumab1 (Νιβολουμάμπη)</b>	219mg	6	IV	<b>2.348,5 2</b>	Κάθε δύο (2) εβδομάδες	<b>4697,04</b>
<b>Docetaxel1 (Δοσεταξέλη)</b>	137mg	7	IV	<b>134,12</b>	Κάθε τρεις (3) εβδομάδες	<b>402,36</b>
<b>DEXAMETHAS ONE4 (δεξαμεθαζόνη)</b>	0,5 έως 8mg την ημέρα	1	IV	<b>2,23</b>	Κάθε τρεις (3) εβδομάδες	<b>6,69</b>
<b>Gemcitabine (Γεμισταβίνη)</b>	1820mg	2	IV	<b>55,24</b>	Κάθε τρεις (3) εβδομάδες	<b>165,72</b>

Πίνακας 4.7 Κόστος απόκτησης φαρμάκων

Επίσης υπολογίζεται η δαπάνη χρήσης πόρων για τη χορήγηση και των δύο θεραπειών (Nivolumab-Docetaxel). Η δαπάνη που προκαλείται για τη χορήγηση της θεραπείας Gemcitabine, ως απλή χημειοθεραπεία, είναι ίδια με τη δαπάνη χορήγησης του Docetaxel. Καθώς δεν υπάρχει κάποιο KEN ειδικό για τη χορήγηση χημειοθεραπείας, ο ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο με ημερήσιο νοσήλιο στο οποίο περιλαμβάνονται όλες οι ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις (ΦΕΚ 1702 Β', 2012). Στον πίνακα 4.8 απεικονίζεται η μοναδιαία δαπάνη και η δαπάνη ανά τέσσερις εβδομάδες (ένας μηνιαίος κύκλος).

Φάρμακο	Τύπος Διαχείρισης	Δαπάνη χορήγησης ανά επίσκεψη (€)	Δαπάνη ανά 4 εβδομάδες (€)
<b>Nivolumab (Νιβολουμάμπη)</b>	Ημερήσιο νοσήλιο	60	<b>120</b>
<b>Docetaxel1 +DEXAMETHASON E</b>	Ημερήσιο νοσήλιο	60	<b>60</b>
<b>Gemcitabine (Γεμισταβίνη)</b>	Ημερήσιο νοσήλιο	60	<b>180</b>

Πίνακας 4.8 Δαπάνη χορήγησης θεραπείας

#### 4.5.2 Κόστος Παρακολούθησης

Η δαπάνη παρακολούθησης ενός ασθενή σε κατάσταση υγείας PF και PD υπολογίζεται ανά 4 εβδομάδες (ένας μηνιαίος κύκλος) και 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 (ΦΕΚ 62 Α', 1991; ΦΕΚ 3458 Α', 2016) (ΦΕΚ 3100 Β', 2011). Στον Πίνακα 4.9 απεικονίζεται η δαπάνη ανά επίσκεψη, ανά τέσσερις εβδομάδες (ένας μηνιαίος κύκλος) και η συχνότητα χρήσης.

Φάρμακο	Είδος παρεχόμενης υγειονομικής υπηρεσίας	Δαπάνη ανά επίσκεψη	Συχνότητα ανά 4 εβδομάδες	Δαπάνη Παρακολούθησης
<b>Nivolumab</b>	Επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία για εξετάσεις	<b>142,77</b>	2	<b>285,54</b>
<b>Docetaxel</b>	Επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία για εξετάσεις	<b>70,85</b>	1	<b>70,85</b>
<b>Gemcitabine</b>	Επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία για εξετάσεις	<b>70,85</b>	3	<b>212,55</b>

Πίνακας 4.9 Δαπάνη Παρακολούθησης ασθενή στις καταστάσεις υγείας PF και PD

#### 4.5.3 Κόστος διαχείρισης της νόσου, στα στάδια PS και PD

Η δαπάνη διαχείρισης της ασθένειας, ανάλογα με την κατάσταση της υγείας PF ή PD στην οποία βρίσκεται ο ασθενής εκτιμάται από το μοναδιαίο κόστος των ιατρικών πράξεων και τη συχνότητα χρήσης των πόρων. Το είδος των πόρων που χρησιμοποιούνται και η συχνότητα προέρχονται από προηγούμενες οικονομικές αξιολογήσεις και έχουν επικυρωθεί από κλινικούς ιατρούς του Ηνωμένου Βασιλείου. Στις οικονομικές μελέτες συμπεριλαμβάνεται η δαπάνη για τη παρηγορητική φροντίδα καρκινοπαθών ασθενών στην κατάσταση υγείας PF και PD, ωστόσο στην Ελλάδα δεν υπάρχουν 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. Επίσης μηδενική θεωρείται και η δαπάνη για το οξυγόνο.

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 4.10 & 4.11), απεικονίζουν τις δαπάνες διαχείρισης της ασθένειας σε κατάσταση υγείας PF και PD, οι οποίες ανέρχονται στα 107,13€ και 179,64€ αντίστοιχα. Επίσης, στους πίνακες περιγράφεται η μοναδιαία δαπάνη σύμφωνα με τις κρατικές τιμές αποζημίωσης (ΦΕΚ 62 Α', 1991; ΦΕΚ 1702 Β', 2012; ΕΟΠΥΥ, 2018) και η δαπάνη ανά τέσσερις εβδομάδες (ένας μηνιαίος κύκλος) ανάλογα με την συχνότητα χρήσης, όπως αυτή προσδιορίζεται στις οικονομικές αναλύσεις αναφοράς για κάθε παρεχόμενη υπηρεσία.

ΕΙΔΟΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗΣ Υγειονομικής ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ	Απαιτούμενος αρ. ανά 4 εβδομάδες	% ασθενών που χρήζουν τους πόρους	Μοναδιαία δαπάνη (€)	Δαπάνη ανά 4 εβδομάδες
Επίσκεψη ρουτίνας στον ιατρό-ογκολόγο	0,92	100%	60	55,2
παρηγορητική φροντίδα ανά ημέρα	2	100%	0	0
Ακτινοθεραπεία ανά συνεδρία	0,31	100%	87,67	27,18
Αξονική Τομογραφία , CT	0,31	100%	71,11	22,04
Ακτινογραφία Θώρακος (X-ray)	0,67	100%	4,05	2,71
<b>Συνολική Δαπάνη</b>				<b>107,13</b>

Πίνακας 4.10 Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PF, Πηγή: NICE, 2015

ΕΙΔΟΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗΣ Υγειονομικής ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ	Απαιτούμενος αρ. ανά 4 εβδομάδες	% ασθενών που χρήζουν τους πόρους	Μοναδιαία δαπάνη (€)	Δαπάνη ανά 4 εβδομάδες
Επίσκεψη ρουτίνας στον ιατρό-ογκολόγο	1	100%	60	60
Παρηγορητική φροντίδα ανά ημέρα	4	100%	0	0
Οξυγόνο	1,33	100%	0	0
Μετάγγιση αίματος	0,46	100%	15,7	7,22
Ακτινοθεραπεία ανά συνεδρία	1	100%	87,67	87,67
Αξονική Τομογραφία , CT	0,31	100%	71,11	22,04
Ακτινογραφία Θώρακος P (X-ray)	0,67	100%	4,05	2,71
<b>Συνολική Δαπάνη</b>				<b>179,64</b>

Πίνακας 4.11 Κόστος διαχείρισης νόσου για κατάσταση υγείας PD, Πηγή: NICE, 2015

#### 4.5.4 Κόστος Διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών

Για την εκτίμηση της δαπάνης διαχείρισης ΑΕ, στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες 3ου και 4ου βαθμού που παρουσιάστηκαν κατ' ελάχιστο στο 5% των ασθενών σε οποιοδήποτε σκέλος της μελέτης Checkmate 057 (Borghaei et al, 2015) . Έτσι επιλέχθηκαν οι πέντε πρώτες σε συχνότητα, για τα δύο σκέλη.

Καθώς όλες οι ΑΕ του μοντέλου είναι 3ου κα 4ου 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 KEN Σ22Χ «Άλλες νεοπλασματικές διαταραχές χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις – επιπλοκές», ενώ οι ασθενείς που εμφάνισαν εμπύρετη ουδετεροπενία εισήχθησαν και παρέμειναν στο νοσοκομείο για εννέα ημέρες με KEN Α31Μ «Νεοπλάσματα του



αναπνευστικού με καταστροφικές (συστηματικές) συνυπάρχουσες παθήσεις – επιπλοκές») (ΦΕΚ 946 Β΄, 2012).

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

Στους Πίνακες 4.12, 4.13 & 4.14 που ακολουθούν παρουσιάζονται συγκεντρωτικά οι επιμέρους δαπάνες και το συνολικό κόστος ανά ασθενή σε κάθε κατάσταση της υγείας, για κάθε μήνα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κόστος ανά επεισόδιο (€)	Συχνότητα περιστατικών	Συνολικό κόστος ΑΕ ομάδας Παρέμβασης (€)	Συχνότητα περιστατικών	Συνολικό κόστος ομάδας Ελέγχου (€)
Κόπωση	0	0,0105	0	0,0485	0
Αναμία	157,03	0,0035	0,549605	0,0261	4,098483
Ουδετεροπενία	683,28	0	0	0,2724	186,125472
Λευκοπενία	683,28	0	0	0,0821	56,097288
<b>Συνολικό κόστος/ασθενή</b>			<b>0,549605</b>		<b>246,321243</b>
<b>Κόστος ανά ασθενή/μηνιαίο κύκλο*</b>			<b>0,01963</b>		<b>8,79718725</b>

Πίνακας 4.12 Δαπάνη διαχείρισης Ανεπιθύμητων ενεργειών(ΑΕ), Πηγή: Borghaei et al., 2015-2018

ΣΥΝΟΛΙΚΕΣ ΔΑΠΑΝΕΣ	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη, PF (€)	Πρόοδος Νόσου, PD (€)	Θάνατος
Δαπάνη Θεραπείας (απόκτησης και χορήγησης )	4817,04	200,81	0
Δαπάνη Παρακολούθησης Νόσου	285,54	70,85	0
Δαπάνη Διαχείρισης Νόσου	107,13	179,64	0
Δαπάνη Διαχείρισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΑΕ)	0,01963	0,019	0
<b>Δαπάνη ανά μήνα</b>	<b>5209,72963</b>	<b>451,33</b>	<b>0</b>

Πίνακας 4.13 Συνολικό Κόστος Δαπάνη Θεραπείας Nivolumab

ΣΥΝΟΛΙΚΕΣ ΔΑΠΑΝΕΣ	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη, PF (€)	Πρόοδος Νόσου, PD (€)	Θάνατος
Δαπάνη Θεραπείας (απόκτησης και χορήγησης )	469,05	345,72	0
Δαπάνη Παρακολούθησης Νόσου	70,85	212,55	0
Δαπάνη Διαχείρισης Νόσου	107,13	179,64	0
Δαπάνη Διαχείρισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΑΕ)	16,961041	16,96	0
<b>Δαπάνη ανά μήνα</b>	<b>663,991041</b>	<b>754,89</b>	<b>0</b>

Πίνακας 4.14 Συνολικό Κόστος Δαπάνη Θεραπείας Docetaxel

Στο μαρκοβιανό μοντέλο συμπεριλήφθηκαν οι δαπάνες σε κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μία από τις δύο ομάδες της μελέτης. Έτσι κατόπιν των παραδοχών που έγιναν κατά τον σχεδιασμό της υπόθεσης εργασίας στο μοντέλο, η συνολική μέση δαπάνη ανά μήνα για κάθε ασθενή χωρίς πρόοδο της νόσου PF, στην οποία περιλαμβάνονται οι επιμέρους δαπάνες απόκτησης, χορήγησης αρχικής θεραπείας, παρακολούθησης και διαχείρισης νόσου και ανεπιθύμητων ενεργειών είναι για το φάρμακο παρέμβασης Nivolumab 5.209,73€ και για το φάρμακο ελέγχου Docetaxel 395,76€. Αντίστοιχα η συνολική μέση δαπάνη ανά μήνα και ανά ασθενή, όταν εξελίσσεται η νόσος (κατάσταση υγείας PD), είναι για το Nivolumab 451,33€ και για το Docetaxel 754,89€.

#### 4.5.5 Εκτίμηση του δείκτη ICER

Για την χρονική περίοδο ανάλυσης που προέβλεπε το μαρκοβιανό μοντέλο, οι δαπάνες και η χρησιμότητα της υγείας κάθε ασθενή αφού κατανεμήθηκαν σε κάθε κατάσταση υγείας, πολλαπλασιάστηκαν με την κατανομή της κάθε κατάστασης ανά κύκλο, προεξοφλήθηκαν με ποσοστό 3,5% ανά έτος και αθροίστηκαν για τον υπολογισμό τόσο του σταθμισμένου κόστους όσο και των QALYs. Τα αποτελέσματα της οικονομικής ανάλυσης για την χρονική περίοδο των εξήντα μηνών, βάσει των παραδοχών που έγιναν, έδειξαν ότι για το Εθνικό Σύστημα Υγείας το ισόβιο κόστος της θεραπείας Nivolumab για κάθε ασθενή ανέρχεται στο ποσό των 42.184.52€, ενώ η αντίστοιχη δαπάνη για το Docetaxel είναι 10.258.72€. Επιπλέον εκτιμήθηκε ότι για το Nivolumab τα κερδισμένα έτη ζωής είναι 1,83 (ή 21,96 μήνες) και τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής είναι 1,12 (ή 13,44 μήνες) ενώ για το Docetaxel τα κερδισμένα και τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής είναι 1,32 (ή 15,84 μήνες) και 0,80 (ή 9,6 μήνες) αντίστοιχα (Πίνακας 4.15).

Θεραπεία	Κόστος	Qaly	Πρόσθετη δαπάνη	Πρόσθετα Ly	Πρόσθετα Qaly	ICER/LY	ICER/QALY
Nivolumab	42.184	1,12	31.925	0.51	0.32	62.406	100.848
Docetaxel	10.258	0,8					

Πίνακας 4.15 Αποτελέσματα Βασικής Ανάλυσης

Από το λόγο της διαφοράς των προκαλούμενων δαπανών προς τη διαφορά των προκαλούμενων ωφελειών, μετρούμενων σε ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής, των ομάδων Παρέμβασης και Ελέγχου, προκύπτει ότι ο δείκτης πρόσθετου κόστους αποτελέσματος

ICER είναι 100.848,77€ ανά QALY. Συνεπώς, για κάθε επιπλέον QALY που κερδίζεται από την παρέμβαση Nivolumab απαιτείται να δαπανηθεί το παραπάνω ποσό. Καθίσταται έτσι φανερή η χρησιμότητα και η σημασία που αποκτά ο δείκτης ICER για την κατανόηση των οικονομικών αναλύσεων από τους ιθύνοντες λήψης αποφάσεων και την χάραξη πολιτικής υγείας. Ως εκ τούτου, τίθεται το ερώτημα εάν αυτή η θεραπεία παρέμβασης μπορεί να θεωρηθεί οικονομικά αποδοτική.

Σε χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής όπου χρησιμοποιούνται οικονομικές αξιολογήσεις για την κατανομή των πόρων, ορίζονται όρια (thresholds) που καθορίζουν εάν μία παρέμβαση αποδίδει ικανοποιητική αξία για να αποζημιωθεί. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Dubois R., 2016) χρησιμοποιείται ως όριο-κατώφλι το ποσό των 150.000US\$/QALY (ή 128.775€/QALY<sup>9</sup>) προκειμένου να θεωρηθεί ότι μία παρέμβαση είναι αποδοτική. Στο NICE (NICE, 2018) το όριο είναι το ποσό των 30.000€/QALY (ή 34.221€/QALY<sup>10</sup>) και για θεραπείες που εφαρμόζονται κατά το τέλος της ζωής, έχουν πρόγνωση μικρότερη των 24 μηνών, αφορούν μικρές πληθυσμιακές ομάδες, και προσδίδουν επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης, το κατώφλι ανέρχεται στο ποσό των 50.000€/QALY (ή 57.035€/QALY). Ωστόσο ακριβά φάρμακα όπως είναι τα αντινεοπλασματικά ή θεραπείες που δεν έχουν σημαντική διαφορά οφέλους σε σχέση με τις υφιστάμενες θεραπείες, όπως είναι η περίπτωση της παρούσας εργασίας, δίνεται η δυνατότητα στις εταιρείες να προτείνουν ένα σχήμα θεραπείας (Patient Access Scheme), σε μία μειωμένη τιμή που να επιτρέπει στους ασθενείς την πρόσβαση σε αυτά τα φάρμακα υψηλού κόστους. Σε αυτές τις περιπτώσεις το NICE εξετάζει εάν η πρόταση μπορεί να υποστηριχθεί από το Αγγλικό Εθνικό Σύστημα Υγείας.

Όσον αφορά την Ελλάδα δεν υφίσταται κατώφλι-όριο που να αποτελεί αναφορά ή οδηγό στην αποτίμηση της παρούσας οικονομικής ανάλυσης. Εάν εντούτοις ως όριο γίνει αποδεκτό το κατώφλι για τις θεραπείες που αφορούν μικρές πληθυσμιακές ομάδες σύμφωνα με τον NICE (57.035€/QALY), τότε το Nivolumab συγκρινόμενο με το Docetaxel ως δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο / μεταστατικό Μη Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα δεν θεωρείται οικονομικά αποδοτική επιλογή θεραπείας στις τρέχουσες τιμές, για το Εθνικό Σύστημα Υγείας στην Ελλάδα. Ωστόσο μελέτες (NICE, 2017; NICE, 2017; Matter-Walstra K et al, 2016) δεικνύουν ότι μείωση της τιμής του φαρμάκου ή χορήγησή του μόνο σε ασθενείς θετικούς στον καρκινικό δείκτη PD-L1, σε ποσοστό μεγαλύτερο του 1% (ή του 10%), και για

περιορισμένο χρόνο θεραπείας, βελτιώνουν τον λόγο κόστους αποτελεσματικότητας ICER, και το καθιστούν επιλέξιμο.

## 5 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### 5.1 Συζήτηση

Κατά την παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας του καινοτόμου φαρμάκου ανοσοθεραπείας Nivolumab συγκρινόμενο με το φάρμακο χημειοθεραπείας Docetaxel, ως δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο μεταστατικό Μη Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα σταδίου IIIb και IV. Το Nivolumab φαίνεται να βελτιώνει το OS και την ποιότητα ζωής των ασθενών ενώ το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου φαίνεται να είναι ευνοϊκότερο από αυτό του Docetaxel.

Η ανάλυση διεξήχθη από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας για ιατρικές πράξεις που έγιναν σε δημόσιες δομές. Ως εκ τούτου οι έμμεσες δαπάνες έχουν εξαιρεθεί. Επιπλέον, δαπάνες για παροχές και ιατρικές πράξεις που εκτελέστηκαν σε ιδιωτικές δομές αλλά αποζημιώνονται από τον ΕΟΠΥΥ έχουν επίσης εξαιρεθεί. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας εκτιμήθηκε το προσδόκιμο επιβίωσης (LYs) και τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Οι τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 0,5865 για την πρόοδο της νόσου και 0,713 για την μη εξέλιξη της νόσου. Οι τιμές αντλήθηκαν από το NICE, όπως διαμορφώθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν τόσο από την εταιρεία (BMS) όσο και από την ομάδα εργασίας του NICE (ERG) στην πιο πρόσφατη τεχνική αξιολόγηση. Επίσης, κατά την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov με χρονικό ορίζοντα τους 60 μήνες, χρόνος ισοδύναμος με την διάρκεια ζωής των ασθενών με Μη Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ετήσιο προεξοφλητικό επιτόκιο 3,5%.

Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης προέκυψε ότι η δια βίου δαπάνη ανά ασθενή της ομάδας παρέμβασης (Nivolumab) ανέρχεται στα 42.184,56€ με όφελος 1,83 QALYs ενώ η αντίστοιχη δαπάνη για την ομάδα ελέγχου (Docetaxel) ήταν 10.258,72€ με όφελος 1,32 QALYs. Η διαφορά της δια βίου δαπάνης ανά ασθενή των δύο ομάδων ανέρχεται στα 31.925,83€ και η διαφορά οφέλους στα 0,32QALYs ή στα 0,89 LYs. Ο δείκτης πρόσθετου κόστους αποτελεσματικότητας (ICER) υπολογίστηκε ότι ήταν 100.848,77€ ανά κερδισμένο QALY καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενή, ποσό που βρίσκεται πάνω από το κατώφλι επιλογής

μίας παρέμβασης για πολλούς λήπτες αποφάσεων. Ωστόσο σύμφωνα με οικονομικές μελέτες ο περιορισμός του χρόνου θεραπείας ή η επιλογή ομάδας ασθενών με καρκινικούς όγκους Μη Πλακώδη ΜΜΚΠ που φέρουν το PD-L1 σε ποσοστό τουλάχιστον 1% ή η μείωση της τιμής φαίνεται να βελτιώνουν τον λόγο πρόσθετου κόστους-οφέλους ICER.

## **5.2 Συμπεράσματα**

Τα αποτελέσματα της βασικής ανάλυσης αναδεικνύουν ότι η παρέμβαση δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή. Ωστόσο θα πρέπει να εξεταστεί εάν η μείωση τιμής του φαρμάκου και η επιλογή ασθενών που φέρουν το PD-L1, βελτιώνουν τον λόγο κόστους αποτελεσματικότητας ICER. Επιπλέον, σε επόμενες έρευνες θα πρέπει να διερευνηθούν οι τιμές χρησιμότητας των καταστάσεων υγείας για τον ελλαδικό χώρο όπως επίσης θα πρέπει να εκτιμηθεί η επίδραση της μεταβολής αυτών στο δείκτη ICER της παρούσας ανάλυσης. Επίσης, θα πρέπει να προσδιοριστεί το όριο (κατώφλι-threshold) που η αξία μιας θεραπείας θα θεωρείται αποδοτική.

Καθώς στην Ελλάδα δεν υφίσταται κατώφλι αποδοχής, η λήψη απόφασης διάθεσης απαραίτητων πόρων σε μία παρέμβαση, στερείται ενός στοιχειώδους οδηγού σύγκρισης του κόστους-αποτελεσματικότητας δράσεων για την διευκόλυνση των ιθυνόντων στην κατανομή πόρων και χάραξη πολιτικής υγείας.

Σε κάθε περίπτωση η εκτίμηση της αξίας μίας παρέμβασης προϋποθέτει την ενδελεχή εξέταση όλων των παραμέτρων. Στην περίπτωση που εξετάστηκε φάνηκε ότι το φάρμακο Nivolumab στις ΑΕ 3ου και 4ου βαθμού υπερσχύει του Docetaxel σε ασφάλεια και ανεκτικότητα βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών προς το τέλος της ζωής τους. Οι ιθύνοντες χάραξης πολιτικής οφείλουν να λάβουν υπόψη τους την έρευνα και να την ισορροπήσουν με τις λοιπές υγειονομικές ανάγκες του πληθυσμού, να συνυπολογίσουν το φορτίο και τη συχνότητα της νόσου, να δουν με διεισδυτική ματιά ποια είναι τα οφέλη που αποκομίζει η συγκεκριμένη ομάδα του πληθυσμού και ποια είναι τα υγειονομικά οφέλη που πρόκειται να στερηθούν άλλες ομάδες από αυτή την επιλογή, καθώς η απόφαση διάθεσης και ανακατανομής πόρων από μία υγειονομική παρέμβαση σε μία άλλη δεν είναι χωρίς συνέπειες.

## Βιβλιογραφία

### ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

1. European Commission, χ.χ. Research and Innovation. [Ηλεκτρονικό] Available at: <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/sc1-bhc-26-2018.html> [Πρόσβαση 20 03 2019].
2. Hayman , J. et al, 2001. Estimating the Cost of Informal Caregiving for Elderly Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*,, 1 July, 19(13), pp. 3219-3225.
3. Alberta Gov, 2017. *Maximizing the Impact of Health Technology Assessment: The Alberta Framework*. [Ηλεκτρονικό] Available at: <https://open.alberta.ca/dataset/maximizing-the-impact-of-health-technology-assessment-the-alberta-framework> [Πρόσβαση 30 03 2019].
4. Allen N. et al, 2013. Development of archetypes for non-ranking classification and comparison of European National Health Technology Assessment systems.. *Health Policy*, Dec, 113 (3), pp. 305-312.
5. American Cancer Society, χ.χ. American Cancer Society. [Ηλεκτρονικό] Available at: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/treating/by-stage.html> [Πρόσβαση 10 03 2019].
6. Anand, P. et al, 2008. Cancer Is a Preventable Disease that requires major Lifestyle changes. *Pharmaceutical Research*, 25(9), pp. 2097-2116.
7. **ANDERSON G., STEINBERG E.**, 1994. Physicians Decisions Regarding the Acquisition of Technology. Στο: *Adopting New Medical Technology: Medical Innovation at the crossroads* . Washington D.C: National Academy Press, pp. 71-81.
8. Asmis TR et al., 2008. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials.. *J Clin Oncol.*, 1 Jan, 26(1), pp. 54-59.
9. Baumgart M. & Pandya K., 2016. The use of biomarkers in the treatment of nonsmall cell lung cancer. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 29 Feb, Τόμος 1, pp. 25-36.
10. Beasley M., Brambilla E., Travis W., 2005. The 2004 World Health Organization Classification of Lung Tumors.. *Seminars in Roentgenology*, April, pp. Vol. 40, Issue 2, p90–97. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2005.01.001>.
11. Beasley, Mary Beth et al, χ.χ. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Seminars in Roentgenology*, Τόμος 40, pp. 90 - 97 .
12. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM., 2003. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*, Jan, 123(1 Suppl), pp. 97S-104S..
13. Belloni, A., D. Morgan and V. Paris , 2016. *Pharmaceutical Expenditure And Policies: Past Trends And Future Challenges, OECD Health Working Papers, No. 87* , Paris: OECD Publishing.

14. Boffeta P., 2004. Epidemiology of environmental and occupational cancer.. *Oncogene*, 23 Aug, 23(38), pp. 6392-6403.
15. Boffetta P. et al, 1998. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst*, 7 Oct, 90(19), pp. 1440-1450.
16. Borghaei H. et al, 2015. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The new england journal of medicine*, 22 Oct, 373(17), pp. 1627-1639.
17. Boyle P and Levin B (Eds), 2008. *World Cancer Report 2008*, Lyon: World Health Organization, International agency for research on Cancer.
18. Breasted JD, 1930. *The Edwin Smith Surgical Papyrus*, Chicago: University of Chicago Press.
19. Bristol-Myers Squibb S.r.l., χ.χ. *ANNEX I.SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*, s.l.: s.n.
20. Brundage et al., 2001. Phase I study of a decision aid for patients with locally advanced non-small cell lung cancer.. *J Clin Oncol.*, Issue 19, p. 1326–1335.
21. Brundage, Michael D. et al., 2002. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer. *CHEST*, Τόμος 122, p. 1037 – 1057.
22. Burotto M., 2014. Biomarkers in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Current Concepts and Future Directions. *J Thotac Oncol. : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.*, 9 Nov, 4(11), pp. 1609-1617.
23. Cogliano, V. J. et al, 2011. Preventable Exposures Associated With Human Cancers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 21 Dec, 103(24), p. 1827–1839.
24. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE, 2007. Lung cancer: diagnosis and management.. *Am Fam Physician*, 1 Jan, 75(1), pp. 56-63.
25. De Vries R, Lemmens T , 2006. The social and cultural shaping of medical evidence: case studies from pharmaceutical research and obstetric science.. *Soc Sci Med*, 62(11 ), p. 2694–2706.
26. Draborg E., Gyrtte-Hansen D., Bo-Poulsen P., Horder M., 2005. International comparison of the definition and the practical application of health technology assessment. Jan, Τόμος 21, pp. 89-95 (abstract).
27. Drummond et al, 2002. *Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης προγραμμάτων υγείας*. s.l.:Κριτική.
28. Dubois R., 2016. Cost-effectiveness thresholds in the USA: are they coming? Are they already here?. *J. Comp. Eff. Res.*, 5(1), p. 9–11
29. Edlin R, McCabe C.,Hulme C.,Hall P., Wright J.,Cost effectiveness modelling for health technology assessment-A practical course, Springer,2015,London
30. EMA (European Medicines Agency), χ.χ. *Human medicines: regulatory information*, London: s.n.
31. European Central Bank (Eurosysteem), 2018. *Euro foreign exchange reference rates*, s.l.: s.n.



32. Ferlay J et al, 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.. *Int J Cancer*, 1 Mar, 136(5), pp. E359-86.
33. Ferlay J. et al, 2013. Cancer incidence and mortality patterns in Europe; Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* , April, Τόμος 49, p. 1374–1403.
34. Flitcroft K. et al, 2011. Getting evidence into policy: The need for deliberative strategies?. *Social Science & Medicine*, April, Τόμος 72, pp. 1039-1046.
35. GBD, 2016. Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases. *Lancet*, Oct, 388(10053), pp. 1659-1724.
36. Gettinger SN, 2015. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.. *J Clin Oncol.*, 20 Jun, 33(18), pp. 2004-12.
37. Goeree R, Villeneuve J, Goeree J, Penrod JR, Orsini L, Tahami Monfared AA., 2016. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcome. *J Med Econ.*, Mar, Τόμος 1, pp. 1-15.
38. Goldstraw P. et al, 2016. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* , January, Τόμος 11, p. 351.
39. Goor I. et al, 2017. Determinants of evidence use in public health policy making: Results from a study across six EU countries. *Health Policy*, 10 Jan, Τόμος 121, p. 273–281.
40. Granville, A., 1825. XIII. An essay on Egyptian mummies, with observations on the art of embalming among the ancient Egyptians. *Philos Trans R Soc Lond*, Issue 115, pp. 269-316.
41. Gray A, Read S, McGale P, Darby S, 2009. Lung cancer deaths from indoor radon and the cost effectiveness and potential of policies to reduce them. *BMJ*, 6 Jan, p. 338:a3110.
42. Grigg C., Rizvi N., 2016. PD-L1 biomarker testing for non-small cell lung cancer: truth or fiction?. 16 Aug, 4(48)
43. Health Evidence, χ.χ. Health Evidence. [Ηλεκτρονικό] Available at: <https://www.healthevidence.org/default.aspx> [Πρόσβαση 08 07 2019].
44. Henshall C., Schuller T., Mardhani-Bayne L., 2012. USING HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT TO SUPPORT OPTIMAL USE OF TECHNOLOGIES IN CURRENT PRACTICE: THE CHALLENGE OF “DISINVESTMENT”. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, Jul, Τόμος 28, pp. 203-210.
45. Ifanti A., Argyriou A., Kalofonou F., Kalofonos H., 2013. Financial crisis and austerity measures in Greece: their impact on health promotion policies and public health care.. *Health Policy*, Nov, Τόμος 113, pp. 8-12.

46. INSTITUTE OF HEALTH ECONOMICS , 2018. *Theoretical models of the cost-effectiveness threshold, value assessment, and health care system sustainability* , s.l.: University of Alberta.
47. Jewell CJ, Bero LA., 2008. “Developing Good Taste in Evidence”: Facilitators of and Hindrances to Evidence-Informed Health Policymaking in State Government. *Milbank Q*, Jun, 86(2), pp. 177-208.
48. Kalo Z. et al., 2016. HTA IMPLEMENTATION ROADMAP IN CENTRAL AND EASTERN EUROPEAN COUNTRIES. *Health Econ*, Feb, 25(Suppl 1), pp. 179-192.
49. Kammen J, Savigny D, Sewankambo N, 2006. Using knowledge brokering to promote evidence-based policy-making: the need for support structures. *Bull World Health Organ*, Aug, 84(8), pp. 608-612.
50. Liverani M, Hawkins B, Parkhurst JO, 2013. Political and Institutional Influences on the Use of Evidence in Public Health Policy. A Systematic Review.. *PLoS ONE*, 8(10), p. e77404.
51. Maniadakis N. et al, 2007. Economic evaluation of docetaxel/gemcitabine versus docetaxel as frontline treatment of patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer in Greece☆. Nov, Τόμος 58, p. 275–281 .
52. Maniadakis N. et al, 2010. Economic evaluation of docetaxel–gemcitabine versus vinorelbine–cisplatin combination as front-line treatment of patients with advanced/metastatic nonsmall-cell lung cancer in Greece: a cost-minimization analysis. *Annals of Oncology*, Jul, 21(7), p. 1462–1467.
53. Mason J., Drummond M., Torrance G., 1993. Some guidelines on the use of cost effectiveness league tables.. *BMJ* 1993; 306 doi: <https://www.doi.org/index.html> 27 Feb, Τόμος 306, p. 570.
54. Matter-Walstra K et al, 2016. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing. *J Thorac Oncol*, Nov, Τόμος 11, pp. 1846-1855.
55. Menvielle G. et al, 2009. The role of smoking and diet in explaining educational inequalities in lung cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.*, 4 Mar , 101(5), pp. 321-330.
56. Merlo, L. M. F., Pepper, J. W., Reid, B. J., & Maley, C. C., 2006. Cancer as an evolutionary and ecological process.. *Nature Reviews Cancer*, 6(12), pp. 924-935.
57. Midwest CEPAC Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council, 2016. *Treatment Options for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Effectiveness, Value and ValueBased Price Benchmarks.Evidence Report*, s.l.: Institute for Clinical and Economic Review (ICER).
58. NICE Cancer Drugs Fund, 2017. *Managed Access Agreement:Nivolumab for previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer [ID900]*, s.l.: NICE.
59. NICE, 2015f. *Nintedanib NICE submission* , s.l.: s.n.
60. NICE, 2015. *Single Technology Appraisal. Nivolumab for previously treated locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer [ID811]. Committee Papers*, s.l.: NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE.

61. OECD, 2017. *Health at a Glance 2017: OECD Indicators*, Paris.: OECD Publishing.
62. Thomson G., Wilson N., Howden-Chapman P., 2007. The use and misuse of health research by parliamentary politicians during the development of a national smokefree law. *Aust New Zealand Health Policy*, 6 Dec, Τόμος 4, p. 24.
63. Travis et al, 2015. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, Σεπτέμβριος, Τόμος 10, pp. 1243-1260.

## ΕΛΛΗΝΟΓΛΩΣΣΗ

1. Αλετράς Β., Μатσαγάννης Μ., Νιάκας Δ., 2002. *Οικονομική και Χρηματοδοτική Διαχείριση Υπηρεσιών Υγείας: Θέματα Οικονομικής και Χρηματοδοτικής Διαχείρισης Υπηρεσιών Υγείας*. Πάτρα: Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο.
2. Ανδρικούλα Μ., Βαρθολομαίος Γ., 2001. Απόπτωση: Ο κυτταρικός θάνατος προϋπόθεση για τη ζωή.. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 18(5), pp. 496-513.
3. Δουμουλάκης Γ., 2000. Χρηματοδοτικές Διαδικασίες. Στο: *Οικονομική και Χρηματοδοτική Διαχείριση Υπηρεσιών Υγείας: Οικονομική και Χρηματοδοτική Διοίκηση/Διαχείριση Νοσοκομείων*. Πάτρα: Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, pp. 189-191.
4. Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2018. *Συνθήκες Διαβίωσης στην Ελλάδα. Living conditions in Greece*, s.l.: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΡΧΗ.
5. Κολοκοτρώνη, Ε., 2013. *Υπολογιστικές προσομοιώσεις διαγνωστικών και θεραπευτικών τεχνικών που αφορούν σε φυσιολογικά και παθολογικά κυτταρικά συστήματα. Διατμηματικό πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών στη βιοιατρική τεχνολογία*. Αθήνα: s.n
6. Κυριόπουλος Γ., Νιάκας Δ., Θέματα Οικονομικών και Πολιτικής Υγείας, Κέντρο Κοινωνικών Επιστημών της Υγείας, Αθήνα, 1994
7. Μορφονιός Α, Καϊτελίδου Δ, Μπαλτόπουλος Γ, Μυριανθεύς Π, Η διεθνής πρακτική της Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας, Αθήνα, 2012
8. Πατάκας, Δ., 2006. *Επίτομη Πνευμονολογία*. 2η έκδοση επιμ. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

9. Ράλλη Αναστασια., Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Nivolumab έναντι του Docetaxel σε προχωρημένο Μη Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα, Αθήνα, 2018
10. Τσελέπη Χρ., 2000. Κοινωνικοί και πολιτιστικοί παράγοντες στην προσληψη και στην εμπειρία της αρρώστιας. Στο: *Κοινωνιολογική και Ψυχολογική προσέγγιση των Νοσοκομείων/Υπηρεσιών Υγείας: Κοινωνικές Πολιτιστικές Πτυχές της Υγείας και της Αρρώστιας*. Πάτρα: Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, pp. 55-78.
11. Υφαντόπουλος Ι., Τα οικονομικά της υγείας: Θεωρία και Πολιτική. Εκδόσεις Τυπωθήτω, Γιώργος Δαρδανός, Αθήνα, 2012
12. Φραγκουλάκης Βασίλειος., Προσδιορισμός του δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας κατά τη διαχείριση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα: Ένα νέο Θεωρητικό υπόδειγμα οικονομικής αξιολόγησης και οι πρακτικές του εφαρμογές για την Δημόσια Υγεία., Αθήνα, 2012, Διδακτορική Διατριβή
13. Υπουργείο Υγείας Υ4α/οικ.28884, 2012. *Εγκύκλιος: Διευκρινήσεις σχετικά με την εφαρμογή των ΚΕΝ*, Αθήνα: s.n.
14. ΦΕΚ 1049 Β', 2013. *ΚΥΑ Δ.ΥΓ3α/Γ.Π. 32221. Εναρμόνιση της ελληνικής νομοθεσίας προς την αντίστοιχη νομοθεσία της Ε.Ε. στον τομέα της παραγωγής και της κυκλοφορίας φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση*. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
15. ΦΕΚ 115 Α', 2017. *Ν.4486. Μεταρρύθμιση της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, επείγουσες ρυθμίσεις αρμοδιότητας Υπουργείου Υγείας και άλλες διατάξεις*.. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
16. ΦΕΚ 1702 Β', 2012. *Υ4α/οικ.85649. Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια και Ημερήσιο Νοσήλιο στο ΕΣΥ*. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
17. ΦΕΚ 222 Α', 2012. *Ν.4093. ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΘΕΜΑΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΔΑΠΑΝΩΝ, ΣΥΜΨΗΦΙΣΜΟΥ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΚΚΑΘΑΡΙΣΜΕΝΩΝ ΟΦΕΙΛΩΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΩΝ*. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
18. ΦΕΚ 2243 Α', 2014. *1. ΔΥΓ3/Γ.Π οικ.70519 Ρύθμιση επιστροφών rebate 2.οικ.70520 Μηχανισμός αυτόματων επιστροφών (Claw back) φαρμακευτικής δαπάνης έτους 2014 και 2015.3.Βραχυπρόθεσμα και Μακροπρόθεσμα Μέτρα Ελέγχου της Συνταγογράφησης και Εκτέλεσης Εργαστηριακών Εξετάσεων*. s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.

19. ΦΕΚ 2408 Β', 2012. *Υ4α/48545. Κοστολόγηση Ακτινοθεραπευτικών Πράξεων..* s.l.:Εθν.Τυπογραφείο.
20. ΦΕΚ 2912 Β', 2012. *ΔΥΓ3(α)/ΟΙΚ.104744. Διαδικασία εφαρμογής συστήματος τιμών αναφοράς για την κατάρτιση, αναθεώρηση και συμπλήρωση του καταλόγου συνταγογραφούμενων φαρμάκων..* s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
21. ΦΕΚ 3054 Β', 2012. *Αριθμ. ΕΜΠ5 Τροποποίηση της υπ' αριθ. Φ90380/25916/3294/2011 (ΦΕΚ 2456/Β') ΚΥΑ «Ενιαίος Κανονισμός Παροχών Υγείας (Ε.Κ.Π.Υ.).* s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
22. ΦΕΚ 31 Α', 2011. *Ν.3918. Διαρθρωτικές αλλαγές στο σύστημα υγείας και άλλες διατάξεις..* s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
23. ΦΕΚ 3100 Β', 2011. *Υ4α/οικ.138286. Κοστολόγηση Ιατρικών Πράξεων,* s.l.: Εθν. Τυπογραφείο.
24. ΦΕΚ 3458 Α', 2016. *ΥΑ Α3(γ)/οικ.76492. Κοστολόγηση και ανακοστολόγηση ιατρικών πράξεων.,* s.l.: Εθν. Τυπογραφείο.
25. ΦΕΚ 38 Α', 2014. *Ν. 4238. Πρωτοβάθμιο Εθνικό Δίκτυο Υγείας (Π.Ε.Δ.Υ.), αλλαγή σκοπού Ε.Ο.Π.Υ.Υ. και λοιπές διατάξεις.* s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
26. ΦΕΚ 5 Α', 2018. *Ν.4512. Ρυθμίσεις για την εφαρμογή των Διαρθρωτικών Μεταρρυθμίσεων του Προγράμματος Οικονομικής Προσαρμογής και άλλες διατάξεις..* s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
27. ΦΕΚ 6 Α', 2010. *Ν. 3816. Ρύθμιση επιχειρηματικών και επαγγελματικών οφειλών προς τα πιστωτικά ιδρύματα, διατάξεις για την επεξεργασία δεδομένων οικονομικής συμπεριφοράς και άλλες διατάξεις.* s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
28. ΦΕΚ 62 Α', 1991. *ΠΔ 157. Αύξηση αμοιβών ιατρικών επισκέψεων και ιατρικών και οδοντιατρικών πράξεων.* s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
29. ΦΕΚ 64 Β', 2014. *οικ.3457. Ρύθμιση θεμάτων τιμολόγησης φαρμάκων..* s.l.:Εθν. Τυπογραφείο.
30. ΦΕΚ 946 Β', 2012. *Υ4α/οικ.18051. Τροποποίηση της αριθ. Υ4α/οικ.85649/2011 κοινής υπουργικής απόφασης «Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια και Ημερήσιο Νοσήλιο στο ΕΣΥ»,* Εθν. Τυπογραφείο: s.n.

## **ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ**

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

<http://www.oecd.org/>

<https://www.eu.elsevierhealth.com/>

[http://www.iacr.com.fr/index.](http://www.iacr.com.fr/index)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

<https://scholar.google.gr/>

<http://www.medlink.com/>

## Παράρτημα Α: «Βιοχημικές εξετάσεις και μοναδιαία δαπάνη εξετάσεων»

Βιοχημικές	Μοναδιαία δαπάνη εξετάσεων
Αλκαλική φωσφοτάση	5,02
Πυροσταφυλική τρανσαμινάση	4,49
Οξαλοξική τρανσαμινάση	4,49
γ-gt	5,02
Κρεατίνη αίματος	4,05
Προσδιορισμός στο αίμα καλίου	5,22
Ασβέστιο	4,05
Φώσφορος	5,22
Μαγνήσιο	3
LHD-Γαλακτική δεϋρογανάση	3,43
Ολική Χολερυθρίνη	2,88
Ουρικό οξύ	2,88
Γλυκόζη-Προσδ.σακχάρου αίματος	2,26
<b>Αιματολογικές</b>	
Γενική εξέταση αίματος	2,88
ΔΕΚ-Δικτυοερυθροκύτταρα	1,5
<b>Ορμονικές</b>	
Ελεύθερη τριωδιοθυρομίνη(FT3)	12
Ελεύθερη θυροξίνη(FT4)	20,54

Πηγές: 1.ΕΟΠΥΥ <https://www.eopyy.gov.gr/> (Πρόσβαση 20.05.2019),

2. Maniadakis et al., 2007. Economic evaluation of docetaxel/gemcitabine versus docetaxel as frontline treatment of patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer in Greece☆

3. Maniadakis et al., 2010. Economic evaluation of docetaxel–gemcitabine versus vinorelbine–cisplatin combination as front-line treatment of patients with advanced/metastatic nonsmall-cell lung cancer in Greece: a cost-minimization analysis

## Παράρτημα Β: «Δαπάνες παρεχόμενης υπηρεσίας»

Παρεχόμενη Υπηρεσία	Δαπάνη
Μετάγγιση αίματος	5,22
Ασκός αίματος	10,48
<b>Συνολική δαπάνη</b>	<b>15,7</b>

Πηγή: ΕΟΠΥΥ (www.eopyy.gov.gr) (Πρόσβαση 20.05.2019)

Παρεχόμενη Υπηρεσία	Δαπάνη
Ημερήσιο νοσήλιο	60

Πηγή: ΦΕΚ Β 1702/01 01 2012

Παρεχόμενη υπηρεσία	Δαπάνη
Βιοχημικές εξετάσεις	64,71
Αιματολογικές εξετάσεις	6,14
Μετάγγιση αίματος	5,22
Ασκός αίματος	20,96
ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΝΟΣΗΛΙΟ	60
<b>Συνολική δαπάνη</b>	<b>157,03</b>

Πηγές: 1. ΕΟΠΥΥ (<https://www.eopyy.gov.gr/>) (Πρόσβαση 20.05.2019),

2. ΦΕΚ Β 1702/01 01 2012



## Παράρτημα Γ: <<Κόστος φαρμάκου θεραπείας>>

Φάρμακο θεραπείας	Κόστος φαρμάκου
Nivolumab	391,42
Docetaxel	19,16
Dexamethasone	2,23
Gemcitabine	27,62

Πηγή: Γαληνός (<https://www.galinos.gr/>) (Πρόσβαση 20.05.2019)

Στη βασική εκτίμηση χρησιμοποιείται το φιαλίδιο των 4ml Nivolumab που περιέχει 10mg/ml και το φιαλίδιο του 1ml Docetaxel που περιέχει 20mg/ml, καθώς είναι τα μικρότερα και οικονομικότερα μεγέθη αντίστοιχα. Επίσης χρησιμοποιείται φιαλίδιο των 2ml Dexamethasone που περιέχει 8,78mg και φιαλίδιο που περιέχει 1000mg Gemcitabine.

Φαρμακευτική αγωγή και εμπύρετη Ουδετεροπενία	Μοναδιαίο κόστος φαρμάκου
Ceftazidime 2mg x 10 vial	15,83
Metronidazole 500mg	1,45
Clindamycin 600mg x 5 vial	6,74
Piperacillin/Tazobactam 4,5gr	4,02
Ceftriaxone 2gr	4,95
Teicoplanin 400mg	9,91
Filgrastim 48 mu/0,5 ml x 5vial	113,21

Πηγή: Γαληνός (<https://www.galinos.gr/>) (Πρόσβαση 20.05.2019)

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.